

**ERGEBNISSE  
DER INNEREN MEDIZIN  
UND KINDERHEILKUNDE**

HERAUSGEGEBEN VON

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

REDIGIERT VON

**M. v. PFAUNDLER  
MÜNCHEN**

**A. SCHITTENHELM  
MÜNCHEN**

**ACHTUNDVIERZIGSTER BAND**

MIT 85 ABBILDUNGEN



**BERLIN  
VERLAG VON JULIUS SPRINGER  
1935**

ISBN-13:978-3-642-88815-1 e-ISBN-13:978-3-642-90670-1  
DOI: 10.1007/978-3-642-90670-1

ALLE RECHTE, INSBESONDERE  
DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,  
VORBEHALTEN.

COPYRIGHT 1935 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.  
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1935

## Inhaltsverzeichnis.

|   | Seite |
|---|-------|
| I. DEPISCH, Dr. F. Über die Theorie und Praxis der Behandlung des Diabetes. Mit 13 Abbildungen . . . . .                        | 1     |
| II. ROSENTHAL, Dr. C. Die gehäuften kleinen Anfälle des Kindesalters (Pyknolepsie). . . . .                                     | 77    |
| III. REGELSBERGER, Professor Dr. H. Das Elektrodermatogramm und die Nahrungsreflexe des Menschen. Mit 21 Abbildungen . . . . .  | 125   |
| IV. GORDON, Staatsrat Dr. L. v. Das Problem des menschlichen Wachstums in physiologisch-pathologischer Beziehung . . . . .      | 166   |
| V. KNIPPING, Professor Dr. H. W. Die Pneumonose . . . . .   | 249   |
| VI. RATSCHOW, Dr. M. Diagnostik der peripheren Durchblutungsstörungen. Mit 25 Abbildungen . . . . .                             | 261   |
| VII. ILLING, Dr. E. Funikuläre Spinalerkrankungen . . . . .   | 340   |
| VIII. HÖRING, Dr. F. O. Das Gleichgewicht von Wirt und Keimen und seine Störungen im Krankheitsablauf . . . . .                 | 364   |
| IX. MÜLLER, Dr. A. H. Die Rolle des Kupfers im Organismus mit besonderer Berücksichtigung seiner Beziehungen zum Blut . . . . . | 444   |
| X. ROBOZ, Dr. P. Wasserstoffwechsel und innere Sekretion. Mit 5 Abbildungen . . . . .   | 470   |
| XI. JORES, Privatdozent Dr. A. Physiologie und Pathologie der 24-Stunden-Rhythmen des Menschen. Mit 21 Abbildungen . . . . .    | 574   |
| Namenverzeichnis . . . . .  | 630   |
| Sachverzeichnis . . . . .   | 649   |
| Inhalt der Bände 26—48 . . . . .  | 662   |

---

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

# I. Über die Theorie und Praxis der Behandlung des Diabetes.

Von

FRANZ DEPISCH-Wien.

Mit 13 Abbildungen.

## Inhalt.

|   | Seite |
|---|-------|
| Literatur . . . . .   | 1—6   |
| I. Einleitung . . . . .   | 6—7   |
| II. Historische Entwicklung der Behandlung des Diabetes . . . . .   | 7—16  |
| III. Die theoretische Grundlage der einzelnen Behandlungsverfahren. . . . .   | 16—18 |
| IV. Problemstellung . . . . .   | 18    |
| V. Die Gegenregulation und ihre Bedeutung für das Wesen und die Behandlung der diabetischen Stoffwechselstörung . . . . .                     | 19—24 |
| VI. Kritische Erörterung der früher aufgestellten Probleme . . . . .  | 25—38 |
| 1. Wirkt eine kohlehydratarme- und fettreiche Kost schädlich auf den Zuckerhaushalt und wenn ja, wie ist diese Wirkung zu erklären? . . . . . | 25—27 |
| 2. Hat das Fett eine schädliche Wirkung auf den Zuckerhaushalt? . . . . .   | 27—34 |
| 3. Wie wirkt das Prinzip der vermehrten Belastung mit Zuckerbildnern und gibt es ein Training des kranken Inselorgans? . . . . .              | 34—38 |
| VII. Eiweiß- und Kohlehydratstoffwechsel . . . . .  | 38—40 |
| VIII. Eiweiß und Azidose . . . . .  | 40—42 |
| IX. Übertragung der gewonnenen Gesichtspunkte auf die Behandlung des Diabetes . . . . .   | 42—60 |
| 1. Allgemeiner Teil . . . . .   | 42—47 |
| 2. Spezieller Teil . . . . .  | 47—60 |
| Die insuläre Schonungsbehandlung (einfache Formen) . . . . .  | 48—55 |
| Verschärfte Formen der Schonungsbehandlung . . . . .  | 55—56 |
| Die Gegenregulationsbehandlung . . . . .  | 56—60 |
| X. Indikation der Schonungs- und Gegenregulationsbehandlung. Kombination beider Behandlungsprinzipien . . . . .                               | 60—62 |
| XI. Ziele der diätetischen Behandlung . . . . .   | 62—63 |
| XII. Allgemeine Richtlinien für die diätetische Behandlung . . . . .  | 63—65 |
| XIII. Insulinbehandlung . . . . .   | 65—72 |
| XIV. Über das Coma diabeticum . . . . .   | 72—74 |
| XV. Über Calorienbedarf und Ernährungszustand . . . . .   | 74—75 |
| XVI. Schlußbetrachtungen . . . . .  | 75—76 |

## Literatur.

- ABDERHALDEN, E. u. E. WERTHEIMER: Studien über den Einfluß der Ernährung auf die Wirkung bestimmter Inkretstoffe. IV. Pflügers Arch. **206**, 451 (1924).  
— — Studien über den Einfluß der Ernährung auf die Wirkung bestimmter Inkretstoffe. V. Pflügers Arch. **207**, 222 (1925).  
ADLER, E.: Über den Einfluß verschiedener Fettarten auf die Blutzuckerkurve, die Glykosurie und die Acetonkörperausscheidung im Blut und Urin bei Diabetikern. Verh. 36. Kongr. dtsh. Ges. inn. Med. **1924**, 108.

- ADLERSBERG, D.: Fettreiche oder fettarme Ernährung des Diabetikers? Zbl. inn. Med. **53**, 401, 433 (1932).
- u. O. PORGES: Fettahrung und Kohlehydrattoleranz. Med. Klin. **27**, 1783 (1931).
- ALLAN, F. N.: The glucose equivalent of insulin in depancreated dogs. Amer. J. Physiol. **67**, 275 (1923/24).
- ALLEN, F. M.: The treatment of diabetes. Boston med. J. **172**, 241 (1915).
- Prolonged fasting in diabetes. Amer. J. med. Sci. **150**, 480 (1915).
- Protein diets and undernutrition in treatment of diabetes. J. amer. med. Assoc. **74**, 571 (1920).
- Experimental studies in diabetes; series II. The internal pancreatic function in relation to body mass and metabolism. II. Changes in assimilation by alterations of body mass. Amer. J. med. Sci. **161**, 16 (1921).
- and E. F. DU BOIS: Clinical calorimetry. XVII. Metabolism and treatment in diabetes. Arch. int. Med. **17**, 1010 (1916).
- ASCHNER, B.: Zur Physiologie des Zwischenhirns. Wien. klin. Wschr. **25**, 1042 (1912).
- BANG, J.: Der Blutzucker. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1913.
- BARRE, J. LA: Hyperinsulinémie consécutive à l'injection d'extrait hypophysaire postérieur. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 1416 (1927).
- BARRENSCHEEN, H. K.: Über die Dichtung des Nierenfilters. Biochem. Z. **39**, 232 (1912).
- u. A. EISLER: Beiträge zum Problem des Blutzuckers. II. Die Kurve der alimentären Hyperglykämie. Biochem. Z. **177**, 27 (1926).
- BERNSTEIN, S. u. W. FALTA: Respiratorischer Stoffwechsel und Blutzuckerregulation. Dtsch. Arch. klin. Med. **125**, 233 (1918).
- — Besteht beim Diabetes mellitus eine Steigerung der Zuckerbildung oder eine Störung des Zuckerverbrauches? Dtsch. Arch. klin. Med. **127**, 1 (1918).
- BLOTNER, H. and R. FITZ: Effect of insulin pituitrin and adrenalin on blood-sugar level. J. clin. Invest **5**, 51 (1927).
- BLUM, L.: Über Weizenmehlkuren bei Diabetes mellitus. Beitrag zur Theorie der Verwendung der Kohlehydrate in der Therapie der Zuckerkrankheit. Münch. med. Wschr. **58**, 1433 (1911).
- Die Diät bei Diabetes gravis. Med. Klin. **9**, 702 (1913).
- BLUM, V.: Dtsch. Arch. klin. Med. **71**, 146 (1901).
- BOLLER, R. u. K. UEBERRACK: Der Einfluß chronischer und akuter Hyperinsulinisierung auf die alimentäre Hyperglykämie. Wien. Arch. inn. Med. **23**, 173 (1932).
- — Insulin und alimentäre Hyperglykämie. Klin. Wschr. **11**, 1391 (1932).
- BORCHARDT, L.: Die Hypophysenglykosurie und ihre Beziehung zum Diabetes bei der Akromegalie. Z. klin. Med. **66**, 332 (1908).
- Experimentelles über den Diabetes bei der Akromegalie. Ver. wiss. Heilk. Königsberg i. Pr., Sitzg. 17. Febr. 1908. Ref. Dtsch. med. Wschr. **34**, 946 (1908).
- BOUCHARDAT: De la glycosurie où diabète sucré. Paris 1875.
- BRÖSAMLEN: Die Adrenalinhyperglykämie. Dtsch. Arch. klin. Med. **137**, 257 (1921).
- BURN, J. H.: The modification of the action of insulin by pituitary extract and other substances. J. of Physiol. **57**, 318 (1923/24).
- CANTANI, A.: Der Diabetes mellitus. Aus dem Italienischen übersetzt von Dr. SIEGFRIED HAHN. Berlin: Denicke Verlag 1877.
- CANTANI, ARNOLDO: Über Diabetes mellitus. Dtsch. med. Wschr. **15**, 224, 252, 276 (1889).
- CHRISTOFFEL, H.: Hyperglykämie und Glykosurie nach intravenösen Traubenzuckerinjektionen. Z. exper. Med. **3**, 91 (1914).
- CIMINATA, A.: Guarigione del diabete pancreatico sperimentale, con l'ernervazione operatoria delle glandulae surrenali. Arch. Path. e Clin. med. **8**, 79 (1929).
- Einfluß der Durchschneidung der Nebennierenerven auf den Diabetes mellitus. Klin. Wschr. **11**, 150 (1932).
- DEPISCH, F.: Über Toleranzbestimmungen beim Diabetes mellitus. Wien. klin. Wschr. **38**, 721 (1925).
- Über die Insulinbehandlung beim Diabetes mellitus. Ars. med. **15**, 82 (1925).
- Über die isolierte Prüfung der Mehlfürchtetoleranz, der Eiweißtoleranz und der gemischten Toleranz beim Diabetes mellitus. Wien. Arch. inn. Med. **13**, 653 (1927).
- Über die Verwendung des „Zuckerfrühstückes“ zur Erzeugung von Hunger und zur Mästung. Wien. Arch. inn. Med. **13**, 685 (1927); Klin. Wschr. **6**, 191 (1927).

- DEPISCH, F.: Neueres über die pathologische Auffassung, die Behandlung und die Versuche einer operativen Beeinflussung des Diabetes. *Med. Klin.* **27**, 501 (1931).
- Über die Grundlagen der Diabetestherapie. *Wien. med. Wschr.* **82**, 1287 (1932).
- Über das Problem der modernen Diabetesbehandlung. *Ars med.* **23**, 210, 261 (1933).
- Freie Diät beim Diabetes. (Bemerkungen zu den Arbeiten von K. STOLTE, G. v. LEBINSKI, HIRSCH-KAUFFMANN und KNAUER.) *Med. Klin.* **29**, 876 (1933).
- u. R. HASENÖHRL: Beitrag zur Blutzuckerregulation. *Klin. Wschr.* **5**, 2011 (1926).
- — Die alimentäre Hypoglykämie als Funktionsprüfung des Inselorgans. *Z. exper. Med.* **58**, 81 (1927).
- — Über die Funktionsprüfung des Inselorgans. Vergleichende Untersuchungen im capillaren und venösen Blut nach Zuckerbelastung. *Klin. Wschr.* **7**, 1631 (1928).
- — Weiterer Beitrag zur Blutzuckerregulation, Fett- und Kohlehydratstoffwechsel. *Klin. Wschr.* **8**, 202 (1929).
- — Über die Funktionsprüfung des Inselorgans bei Diabetikern. II. Untersuchungen im capillaren und venösen Blut nach Zuckerbelastung und nach Insulinzufuhr. *Klin. Wschr.* **8**, 1943 (1929).
- — Zur Theorie der Gegenregulation in der Leber und im Gewebe. *Klin. Wschr.* **9**, 345 (1930).
- — u. L. SCHÖNBAUER: Über die operative Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels. 1. Mitt. Die Durchschneidung der vegetativen Nerven im Ligamentum hepatoduodenale beim normalen Hund. *Klin. Wschr.* **9**, Nr 11, 1437 (1930).
- — — Über das Problem der operativen Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels. Gleichzeitig Bemerkungen zur Arbeit von G. v. TAKATS: Chirurgische Maßnahmen zur Hebung der Zuckertoleranz. *Klin. Wschr.* **12**, 1143 (1933).
- DONKIN, ARTH. SCOTT: Diabetes mellitus successfully treated by skimmed milk. *Brit. med. J.* **1**, 838 (1874).
- DRESEL, K.: Über den Einfluß von Extrakten aus Drüsen mit innerer Sekretion auf den Blutzucker. (Vorläufige Mitt.) *Z. exper. Path.* **16**, 365 (1914).
- DÜRING, A. v.: Ursache und Heilung des Diabetes mellitus. Hannover 1868.
- EBSTEIN, WILHELM: Die Zuckerharnruhr, ihre Theorie und Praxis. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1887.
- EPPINGER, H., W. FALTA u. C. RUDINGER: Über die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. *Z. klin. Med.* **66**, 1 (1908); **67**, 380 (1909).
- FALTA, W.: Die Mehlfürchtekur bei Diabetes mellitus. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1920. (Dort ältere Literatur.)
- Über die spezifisch-hetogene Wirkung des Eiweißes. *Münch. med. Wschr.* **71**, 1716 (1924).
- Über einen insulinrefraktären Fall von Diabetes mellitus. *Klin. Wschr.* **3**, 1315 (1925).
- Regulation des Kohlehydratstoffwechsels und Aviditätstheorie. *Klin. Wschr.* **6**, 835 (1927).
- Insulin und Diabetes mellitus. 11. Tag Ges. Verdgs.- und Stoffwechselkrkh. Wien, 6.—8. Okt. 1932. *Ref. Dtsch. med. Wschr.* **58**, 1783 (1932).
- u. R. BOLLER: Insulärer und insulinresistenter Diabetes. *Klin. Wschr.* **10**, 438 (1931).
- — Über Insulintoleranz. *Klin. Wschr.* **11**, 668 (1932).
- — Über das Glucoseäquivalent des Insulins. *Wien. med. Wschr.* **82**, 1296 (1932).
- F. DEPISCH u. F. HÖGLER: Über die Insulinbehandlung des Diabetes mellitus. *Wien. Arch. inn. Med.* **8**, 13 (1924).
- u. F. HÖGLER: Über Inkretresistenz. *Klin. Wschr.* **8**, 1895 (1929).
- FISCHLER, F.: Physiologie und Pathologie der Leber, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1925.
- FOLIN, O. and H. BERGLUND: Some new observations and interpretations with reference to transportation, retention, excretion of carbohydrates. *J. of biol. Chem.* **51**, 213 (1922).
- FRANK, E.: Weitere Beiträge zur Physiologie des Blutzuckers. *Z. physiol. Chem.* **70**, 291 (1910/11).
- u. R. LEISER: Über die diätetische Erzeugung eines temporären Diabetes mellitus beim Gesunden. *Med. Klin.* **25**, 1841 (1929).
- GEELMUYDEN, H. CHR.: Die Neubildung von Kohlehydrat im Tierkörper. *Erg. Physiol.* **21**, 274 (1923).
- GOETSCH, E. H. CUSHING and J. JACOBSON: Carbohydrate tolerance and the posterior lobe of the hypophysis cerebri: an experimental and clinical study. *Hopkins Hosp. Bull.* **22**, 165 (1911).

- GOETZKY, F.: Physiologische und pathologische „glykämische Reaktionen“ des Säuglings. *Z. Kinderheilk.* **27**, 195 (1920).
- GRAFE, E. u. F. MEYTHALER: Beitrag zur Kenntnis der Regulation der Insulinproduktion; der Traubenzucker als Hormon für die Insulinabgabe. *Arch. f. exper. Path.* **125**, 181 (1927).  
— Über den Traubenzucker als Hormon der Insulinsekretion. *Klin. Wschr.* **6**, 1240 (1927).
- GROTE, L. R.: Klinische Erfahrungen mit neueren diätetischen Verfahren bei der Zuckerkrankheit. *Zbl. inn. Med.* **45**, 3 (1924).
- GUELPA, M.: Au sujet de la cure du diabète. *Bull. gén. Thér.* **157**, 494 (1909).  
— Auto-Intoxication et désintoxication. Paris 1910.
- HERXHEIMER, G.: Pankreas-Zellinseln und Insulin nach Unterbindung der Ausführungsgänge der Bauchspeicheldrüse. *Klin. Wschr.* **5**, 2299 (1926).
- HETÉNY, ST. u. J. POGANY: Ergotaminversuche zur Frage des Kohlehydratstoffwechsels. 38. Kongr. inn. Med. Wiesbaden, 12.—15. April 1926. *Ref. Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1926**, 306.
- HIRSCHHORN, S. u. H. L. POPPER: Über den Einfluß der paravertebralen Injektion auf Vorgänge der Stoffwechselregulation; Beeinflussung des Blutzuckerspiegels bei peroraler Dextrosebelastung, Insulin- und Adrenalininjektion durch paravertebrale Injektion. *Wien. klin. Wschr.* **46**, 365 (1933).
- HÖGLER, F. u. F. ZELL: Über den Einfluß des Zentralnervensystems auf die Insulin- und Adrenalinwirkung. Ein Beitrag zur Frage der Insulinresistenz. *Klin. Wschr.* **12**, 1719 (1933).  
— Über den Einfluß der Ausschaltung verschiedener Abschnitte des Zentralnervensystems auf den Nüchternblutzucker und auf die alimentäre Hyperglykämie nach Zufuhr von körpereigenem Zucker. *Klin. Wschr.* **12**, 1736 (1933).  
— Ein Beitrag zur Frage des Einflusses der Blutdruckzügler auf den Zuckerstoffwechsel. *Klin. Wschr.* **12**, 1736 (1933).
- HOUSSAY, B. A.: Hypophyse und Stoffwechsel der Eiweißkörper und Kohlehydrate. *Klin. Wschr.* **11**, 1529 (1932).  
— et A. BIASOTTI: Hypophysectomie et diabète pancréatique. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **38**, 250 (1930).  
— J. T. LEWIS et E. A. MOLINELLI: Rôle de la sécrétion d'adrénaline pendant l'hypoglycémie produite par l'insuline. *C. r. Soc. Biol. Paris* **91**, 1011 (1924).
- JOSLIN, E. P.: The treatment of diabetes mellitus. *Boston med. J.* **186**, 833 (1922).  
— The treatment of diabetes mellitus, with observations based upon three thousand cases. Philadelphia-Newyork: Lea & Febiger 1923, 3. Aufl.; 1928, 4. Aufl.
- KOLISCH, R.: Die Reiztheorie und die modernen Behandlungsmethoden des Diabetes. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1918.
- KÜLZ, E.: Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus. Marburg: Elwert's Verlag 1874.
- LABBÉ, M. et PAUL RENAULT: Recherches sur l'action de l'extrait hypophysaire sur la glycémie. *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 823 (1927).
- LANDERGREEN: *Nord. med. Ark. (schwed.)* **II**, **43**, Nr 10 (1910).
- LIPSCHÜTZ, W.: *Arch. f. exper. Path.* **85**, 359 (1920).
- MAGNUS-LEVY, A.: Über Haferkuren bei Diabetes mellitus. *Berl. klin. Wschr.* **48**, 1213 (1911).  
— Über die Haferkur bei Diabetes. 28. dtsh. Kongr. inn. Med. Wiesbaden, 19.—22. April 1911. *Ref. Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1911**, 246.
- MALMROS, H.: Study of glycosuria with special reference to interpretation of incidental finding of positive reduction test. *Acta med. scand. (Stockh.)* **1928**, Suppl., Nr 27, 1.
- MARAÑÓN, G.: Action de l'insuline dans l'insuffisance surrénale. *Presse méd.* **33**, 1665 (1925).
- MARSH, P. L., L. H. NEWBURGH and L. E. HOLLY: The nitrogen requirement for maintenance in diabetes mellitus. *Arch. int. Med.* **29**, 97 (1932).
- MERING, J. v. u. O. MINKOWSKI: Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. *Zbl. klin. Med.* **10**, 23 (1889); *Arch. f. exper. Path.* **26**, 371 (1890).
- MORETTI, E.: Glykämie und Ergotamin. *Klin. Wschr.* **7**, 407 (1928).
- MOSSÉ: La cure de pommes de terre etc. *Rev. Méd.* **22**, 107 (1902).
- MYHRMAN, G.: Über die Pituitrinhyperglykämie und ihre Beeinflussung durch intravenöse Ca- und K-Injektion. *Z. exper. Med.* **48**, 166 (1925).

- NAUNYN, B.: Der Diabetes mellitus, 2. Aufl. Wien 1906.
- NEWBURGH, L. H. and P. L. MARSH: The use of a high fat diet in the treatment of diabetes mellitus. Arch. int. Med. **26**, 647 (1920).
- NITZESCU, I. I. et P. RAMNEANTU: Sur le mécanisme de l'hyperglycémie hypophysaire. C. r. Soc. Biol. **97**, 1105 (1927).
- NONNENBRUCH u. SZYSKA: Arch. f. exper. Path. **86**, 280 (1920).
- NOORDEN, C. v.: Über Haferkuren bei schwerem Diabetes mellitus. Berl. klin. Wschr. **40**, 817 (1903).
- Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung, 7. Aufl. Berlin: Julius Springer 1917.
- Neuzeitliche Diabetesfragen. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1933.
- u. ISAAC: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. 8. Aufl. Berlin: Julius Springer 1927.
- PARTOS, A. u. FRIEDA KATZ-KLEIN: Über den Einfluß des Pituitrins auf den Blutzucker. Z. exper. Med. **25**, 98 (1921).
- PAVY, F. W.: Researches on the nature and treatment of diabetes, 2. Aufl. London 1869.
- Three lectures on the pathology and treatment of diabetes mellitus, viewed by the light of the presentday knowledge. Lancet **1908** II, 1499, 1577, 1727.
- PAZ, D. DE LA: Über zentrale Blutzuckerregulation und ihren Mechanismus. Arch. f. exper. Path. **109**, 318 (1925).
- PETRÉN, K.: Über Eiweißbeschränkung in der Behandlung des Diabetes gravis. Slg Abh. Verdgskrkh. **8**, H. 5, 5 (1922/23).
- Zur Behandlung schwerer Diabetesfälle. Erg. inn. Med. **28**, 91 (1925).
- Diabetes-Studien. Monographie. Kopenhagen 1925.
- Über die Gründe der diätetischen Behandlung des Diabetes, besonders des Diabetes gravis. Münch. med. Wschr. **74**, 1123 (1927).
- POLLAK, L.: Physiologie und Pathologie der Blutzuckerregulation. Ihre Bedeutung für die Pathogenese des Diabetes mellitus. Erg. inn. Med. **23**, 337 (1923).
- Über den Mechanismus der alimentären Hyperglykämie. Klin. Wschr. **6**, 1942 (1927).
- PORGES, O.: Zum Thema: „Über den jetzigen Stand der Insulinfrage.“ Ges. inn. Med. Wien, Sitzg 22. Mai 1924. Ref. Wien. med. Wschr. **74**, 1531 (1924).
- Diätformen bei Zuckerkrankheit. Ges. Ärzte Wien, Sitzg 27. Juni 1924. Ref. Wien. klin. Wschr. **37**, 707 (1924).
- u. D. ADLERSBERG: Versuche zur Theorie und Praxis der kurativen Behandlung der Zuckerkrankheit. Ges. Ärzte Wien, Sitzg 12. März 1926. Ref. Wien. klin. Wschr. **39**, 345 (1926).
- — Die Behandlung der Zuckerkrankheit mit fettarmer Kost. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929; Wien. Arch. inn. Med. **17**, 1 (1929).
- — Bemerkungen zu der Arbeit E. FRANK und R. LEISER: Über die diätetische Erzeugung eines temporären Diabetes mellitus beim Gesunden (Med. Klin. **1929**, Nr 48). Med. Klin. **26**, 198 (1930).
- PRIESEL, R. u. R. WAGNER: Die Eiweiß-Kohlehydratkost in der Behandlung des Diabetes mellitus im Kindesalter. Klin. Wschr. **6**, 985 (1927).
- — Weitere Erfahrungen in der Behandlung des Diabetes mellitus juvenilis. Z. Kinderheilk. **46**, 62 (1928).
- — Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung im Kindesalter. Leipzig: Georg Thieme 1932.
- RAAB, W.: Das hormonal-nervöse Regulationssystem des Fettstoffwechsels. (Zugleich neue Beiträge zur Physiologie der Hypophyse und des Zwischenhirnes.) Z. exper. Med. **49**, 179 (1926).
- Hypophyse und Stoffwechsel. Klin. Wschr. **7**, 1381, 1430 (1928).
- RADOSLAV, C. S.: Über die Wirkung des Insulins auf den Blutzucker beim Menschen. Wien. Arch. inn. Med. **8**, 395 (1924).
- RICHTER, P. F.: Verh. Ges. Verdgskrkh. **1925**, 365.
- ROLLO: Die Behandlung des Diabetes mellitus. Wien 1801.
- ROTH, E.: Über Mehlitage bei Diabetes. Wien. klin. Wschr. **25**, 1864 (1912).
- ROUBITSCHKE, R. u. O. GAUPE: Die Kohlehydrattherapie des Diabetes. Med. Klin. **9**, 1038 (1913).
- SEEGEN, J.: Der Diabetes mellitus. Berlin 1893.
- SHAFFER, P. A.: Antiketogenesis. I. An in vitro analogy. J. of biol. Chem. **47**, 433 (1921).



- SHAFFER, P. A.: Antiketogenesis. II. The ketogenic antiketogenic balance in man. *J. of biol. Chem.* **47**, 449 (1921).
- Antiketogenesis. III. Calculation of the ketogenic balance from the respiratory quotients. *J. of biol. chem.* **49**, 143 (1921).
- STAUB, H.: Untersuchungen über den Zuckerstoffwechsel des Menschen. 1. Mitt. Über das Verhalten des Blutzuckers nach peroraler Zufuhr kleiner Glucosemengen. Versuch einer neuen Funktionsprüfung des Zuckerstoffwechsels. *Z. klin. Med.* **91**, 44 (1921).
- Untersuchungen über den Zuckerstoffwechsel des Menschen. *Z. klin. Med.* **93**, 89 (1922).
- Insulin, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1925.
- Über den Zuckerstoffwechsel des Menschen. Wirkung von Bluttransfusionen auf den Blutzuckerspiegel des Diabetikers. Beitrag zum Regulations-Mechanismus der Insulinsekretion. *Z. klin. Med.* **104**, 587 (1926).
- STENSERÖM, T.: Das Pituitrin und die Adrenalinhyperglykämie. *Biochem. Z.* **58**, 472 (1914).
- STOLTE, K.: Freie Diät beim Diabetes. *Med. Klin.* **27**, 831 (1931).
- SWEENEY, J. S.: Dietary factors that influence the dextrose tolerance test; preliminary study. *Arch. int. Med.* **40**, 818 (1927).
- TINGLE, C. D. and C. G. IMRIE: The effect of pituitrin on blood sugar. (Preliminary communication). *J. of Physiol.* **62**, Nr 1, 11 (1926).
- TOURNADE, A. et M. CHABROL: Effets des variations de la pression artérielle sur la sécrétion de l'adrénaline. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 934 (1925).
- — Sur l'effet adrénalino-sécrétoire des excitations centrifuges du vague au cou; examen d'une objection. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 1293 (1925).
- TRAUOGOTT, K.: Über das Verhalten des Blutzuckerspiegels bei wiederholter und verschiedener Art enteraler Zuckerzufuhr und dessen Bedeutung für die Leberfunktion. *Klin. Wschr.* **1**, 892 (1922).
- UMBER: Insulinbehandlung des Diabetes. *Med. Klin.* **22**, 599 (1926).
- VIALE, G.: *Acad. med. di Genova*, 1930, Nr 5. *Zit. nach CIMINATA*.
- WILDER, R. M.: Optimal food mixtures for diabetic patients. *J. amer. med. Assoc.* **78**, 1878 (1922).
- W. M. BOOTHBY and C. BEELER: Studies on the metabolism of diabetes. *J. of biol. Chem.* **51**, 311 (1922).
- and M. D. WINTER: The threshold of ketogenesis. *J. of biol. Chem.* **52**, 393 (1922).
- WOODYATT, R. T.: Object and method of diet adjustment in diabetes. *Arch. int. Med.* **28**, 125 (1921).
- ZUELZER, G.: Über Versuche einer spezifischen Fermenttherapie des Diabetes. *Z. exper. Path.* **5**, 307 (1908).
- M. DOHRN u. A. MARKER: Neuere Untersuchungen über den experimentellen Diabetes. *Dtsch. med. Wschr.* **34**, 1380 (1908).
- ZUNZ, E.: Über die innere Sekretion des Pankreas und über Beziehungen zwischen äußerer und innerer Sekretion dieser Drüse. *Wien. biol. Ges., Sitzg 15. Dez. 1931. Ref. Med. Klin.* **27**, 369 (1931).

## I. Einleitung.

Die ursprüngliche Behandlung des Diabetes bestand in dem möglichst weitgehenden Entzug der Kohlehydrate. Als man erkannt hatte, daß auch die Eiweißsubstanzen als Zuckerbildner in Frage kommen, wurde, wenigstens bei den schweren Fällen, neben dem Kohlehydratentzug auch die Eiweißzufuhr beschränkt. Das Caloriendefizit der Diabetesdiät wurde durch Fett gedeckt. Dieser Behandlung lag die Vorstellung zugrunde, daß durch den Entzug oder die Beschränkung der Zuckerbildner das kranke Inselorgan geschont und dadurch wieder leistungsfähig gemacht würde. Die Einführung der Mehlfrüchtekuren in die Behandlung des Diabetes schaffte hier eine grundlegende Wandlung. Man mußte zur Kenntnis nehmen, daß entgegen dem Schonungsprinzip auch ziemlich reichliche Zufuhr von Mehlfrüchten, bei gleichzeitiger Beschränkung

der Eiweißzufuhr, günstig auf die diabetische Stoffwechselstörung wirken kann. Es wurde wohl festgestellt, daß die günstige Wirkung dieser Kuren mit dem niedrigen Eiweißumsatz zusammenhängt (W. FALTA), die paradoxe Tatsache, daß vermehrte Belastung des Inselorgans mit Kohlehydrat günstig wirken kann, blieb jedoch ungeklärt. Da aber bei den Kohlehydratkuren das Hauptgewicht auf die Beeinflussung der Azidose gelegt wurde und die Schonungsbehandlung weiterhin in ausgedehntem Maße angewendet wurde, ist es verständlich, daß dieses Paradoxon der weiteren Erforschung durch lange Zeit entgangen ist. Das in den letzten Jahren von ADLERSBERG und PORGES entwickelte Behandlungsverfahren mit fettarmen Kostformen, hat die Frage der gelegentlich günstigen Wirkung einer vermehrten Belastung des Inselorgans mit Zuckerbildnern wieder aktuell gemacht. Diese Autoren vertreten die Ansicht, daß Entzug der Kohlehydrate einerseits und vermehrte Belastung mit Fett andererseits den Zuckerhaushalt ungünstig beeinflussen und kommen auf Grund dieser beim Normalen gewonnenen Vorstellungen zu einer Behandlung des Diabetes mit fettarmen und an Zuckerbildnern reichen Kostformen. Sie führen auch die neue theoretische Anschauung ein, daß das kranke Inselorgan nicht durch Entlastung, sondern durch Belastung gewissermaßen durch ein Training bei gleichzeitiger Fettbeschränkung am erfolgreichsten zu behandeln sei. Wenn man einen der radikalsten Vertreter der Schonungsbehandlung, das PETRENSCHE Verfahren, mit einer sehr fettreichen, an Zuckerbildnern ärmsten Kost, dem Verfahren von ADLERSBERG und PORGES mit fettärmsten und an Zuckerbildnern reichen Kostformen gegenüberstellt, so wird es klar, daß zwischen den beiden Verfahren ein geradezu vollkommener Gegensatz besteht. Die Existenz dieser fundamentalen Differenzen bezüglich der Behandlung des Diabetes hat zu einer Verwirrung und Unsicherheit nicht nur unter den Ärzten, sondern auch unter den Kranken geführt, die auf die Dauer nicht ohne nachteilige Wirkung bleiben kann. Ich habe mich daher im folgenden bemüht, den theoretischen Grundlagen der Behandlung des Diabetes nachzugehen, die vermutlichen Ursachen der bestehenden Gegensätze aufzuklären und schließlich neue Richtlinien zu finden, die mit den vorliegenden Tatsachen in Einklang stehen.

## II. Historische Entwicklung der Behandlung des Diabetes.

Die älteste Behandlung des Diabetes geht auf die Erkenntnis zurück, daß beim Zuckerkranken Traubenzucker im Harn ausgeschieden wird (DOBSON), daß weiters Zufuhr von Zucker und Mehlfrüchten die Glykosurie steigert. Die letztere Tatsache war durch die Untersuchungen der Physiologen verständlich, die gezeigt hatten, daß die Stärke der Mehlfrüchte im Magendarmkanal durch Fermente in Traubenzucker umgewandelt wird. So ist es einleuchtend, daß man dem Diabetiker den Zucker und die Mehlfrüchte entzog und die Ernährung mit Eiweiß und Fett durchführte (ROLLO, PROUT, BOUCHARDAT, CANTANI, PAVY, SEEGEN). Diese Behandlung mit Entzug des Zuckers und der Kohlehydrate ist in der Praxis äußerst einfach. Sie besteht darin, daß man dem Zuckerkranken als „verboten“ den Zucker, alle Mehlfrüchte und die kohlehydratreichen Gemüse aufschreibt und als „erlaubt“ Fleisch, Ei, Käse, Fett und die kohlehydratarmeren Gemüse und evtl. einen Brotersatz in Form eines kohlehydratarmeren Leim- oder Kleienbrottes. Die Erfolge mit diesem ursprünglichen, recht

primitiven Verfahren sind bei leichten polyphagen Fällen oft sehr gut. Die Glykosurie schwindet mitunter rasch, der erhöhte Blutzucker nähert sich der Norm, und Hand in Hand damit werden auch die übrigen diabetischen Symptome, Polyurie, Abmagerung, Hautjucken, Eiterungen usw. behoben. Ich konnte mich wiederholt davon überzeugen, daß auch heute noch das Um und Auf der ganzen Diabetesbehandlung für viele praktische Ärzte, aber auch für manche Fachärzte in dieser Verordnung von „verboten“ und „erlaubt“ besteht. Dabei nehmen manche Diabetiker enorme Mengen von Eiweiß und Fett zu sich. Nun war es schon den alten Diabetesforschern nicht entgangen, daß schwere Fälle von Diabetes auch bei extremstem Entzug der Kohlehydrate nicht zuckerfrei wurden und daß die Höhe der Glykosurie von der Menge des zugeführten Eiweißes abhängig ist (CANTANI). Dies führte dazu, wenigstens bei den schweren Fällen, auch die Eiweißmenge in der Kost zu beschränken. CANTANI hat auch bereits von Hungertagen mit Erfolg Gebrauch gemacht. Die schon gelegentlich auch von PROUT und BOUCHARDAT geübte Eiweißbeschränkung erhielt später durch die heute nicht mehr bestrittene Feststellung eine Stütze, daß auch das Eiweiß ein Zuckerbildner ist. Die weitere Entwicklung der Behandlung des Diabetes knüpft an die Entdeckung des experimentellen Pankreasdiabetes durch von MERING und MINKOWSKI an die Entdeckung der  $\beta$ -Oxybuttersäure durch STADELMANN und KÜLZ, des Acetons und der Acetessigsäure durch GERHARDT und v. JAKSCH an. Speziell die Kenntnis der diabetischen Azidose (MAGNUS-LEVY) und der Bedingungen ihrer Entstehung (W. EBSTEIN) hatten dazu geführt, bei den schwersten Fällen von der völligen Entziehung der Kohlehydrate abzu- sehen, um der Entstehung des Komats vorzubeugen. Durch die systematischen klinischen und experimentellen Untersuchungen von NAUNYN und seiner Schule wurde ein festes Lehrgebäude für die Behandlung des Diabetes errichtet. Dieser Behandlung lag die theoretische Vorstellung der Entlastung und Schonung des kranken Inselorgans zugrunde. Diese Schonungsbehandlung wurde durch den Entzug der Kohlehydrate, durch Beschränkung der Eiweißzufuhr, durch Verordnung von Hungertagen und von Unterernährung durchgeführt. Oberstes Ziel der Behandlung war die Entzuckerung, die in jedem Falle angestrebt wurde. Kohlehydrate wurden in der Regel erst einige Zeit nach erreichter Entzuckerung gegeben. Nur bei den schwersten Fällen mit Azidose wurden Kohlehydrate auch bei zuckerhaltigem Harn nicht ganz entzogen, um der Entstehung des Komats vorzubeugen. Die praktischen Erfolge dieser Schonungsbehandlung waren sehr zufriedenstellend. Bei den nicht zu schweren Fällen wurde in der Regel die rasche Entzuckerung, das Schwinden der diabetischen Symptome, Gewichtszunahme und volle Arbeitsfähigkeit erreicht. Die bei manchen Fällen erzielten Besserungen der Stoffwechsellage mit beträchtlicher Toleranz für Kohlehydrate, sprechen sehr für die Richtigkeit des theoretischen Fundamentes der Behandlung als einer Schonungsbehandlung. Der weitere Ausbau dieser Behandlung durch die Einführung und regelmäßige Anwendung der Gemüsetage (v. NOORDEN) verbesserte die Resultate noch weiterhin. Eine Crux blieben nur die schweren azidotischen Fälle, bei denen die Behandlung zwischen der Bekämpfung der hohen Glykosurie, der Eiweißverluste, der fortschreitenden Abmagerung einerseits und der Bekämpfung der lebensbedrohenden Azidose andererseits herumlarvieren mußte. Für diese schwersten Fälle bedeutete der extremste Ausläufer der Schonungsbehandlung, das Verfahren von K. PETREN

einen gewissen Fortschritt. Die Behandlung geht auf die Beobachtung zurück, daß bei Anwendung von je 1—2 reinen Fett- oder Gemüsetagen (ohne Eier) vor und nach einem Hungertag, die Azidose sehr oft an diesen Tagen in sehr auffallender Weise abnahm. Die in dieser Zeit (1910) veröffentlichten Arbeiten LANDERGREENS, die das Vorhandensein gewisser Beziehungen zwischen der Größe des Eiweißumsatzes und der Größe der Azidose ergeben hatten, bildeten den Anlaß, die Fett-Gemüsediat auf längere Perioden auszudehnen. Mit Rücksicht auf die später zu erörternden theoretischen Probleme ist es nötig, auf dieses Verfahren etwas genauer einzugehen. Die PETRENSCHE Kost ist folgendermaßen zusammengesetzt: Etwa 1000 g Gemüse, evtl. auch mehr, wobei auch Preiselbeeren, Äpfel, Erdbeeren in durchschnittlichen Mengen von  $\frac{1}{2}$  kg gestattet werden. Auch Topinambur wird manchmal, aber immer nur jeden 3. Tag, gegeben. Die Fettmenge beträgt höchstens 250 g (ursprünglich wurden 300 g und mehr pro Tag gegeben) und soll wenigstens 200 g betragen. Fleischbrühe,  $\frac{1}{4}$  Liter Bordeaux und häufig 150 ccm Sahne ergänzen die Kost. 3mal 7 bis 3mal 10 Tropfen Tct. opii erhalten die Patienten zur Bekämpfung von Diarrhöen. Bei starker Azidose wird täglich ein Einlauf mit 50 g Dextrose auf 1 Liter Wasser gegeben, evtl. Natrium bicarbon. per os bis zum Alkalisichwerden des Harns. Diese Fett-Gemüse Kost wird wochen-, unter Umständen monatelang gegeben, bis der Blutzucker auf Werte von ungefähr 110 mg-% abgesunken ist. Solange der Nüchternblutzucker nicht unter 120 mg-% heruntergegangen ist, wird das Verfahren durch Einschaltung von 1 Hungertag pro Woche oder 2 aufeinanderfolgenden Hungertagen alle 10 Tage verschärft. Bei Nüchternwerten von unter 120 mg-% wird von der Anwendung von Hungertagen Abstand genommen. Ist der gewünschte niedrige Blutzucker erreicht, dann wird noch 14 Tage bei der strengen Diät abgewartet und dann erst langsam ansteigend unter ständiger Kontrolle des Blutzuckers Zulagen in Form von Brot, Eiern, Sahne gegeben. Erst viel später wird Fleisch in der Höchstmenge von 100 g gestattet. Wenn man von der Schwierigkeit der Durchführung dieser Behandlung absieht, so stellen die von PETREN mitgeteilten Erfolge zweifellos ein Optimum dar, das vorher nicht erreicht wurde. Das Prinzip der Behandlung beruht auf dem weitgehenden Entzug der Zuckerbildner, besonders aber auf dem maximalen Entzug der Eiweißsubstanzen und Deckung des Calorienbedarfes durch Fett. PETREN verlegt den Schwerpunkt der Behandlung auf die möglichste Erniedrigung des N-Umsatzes, da nach seiner Meinung „bei jedem Menschen ein individuell verschiedener Schwellenwert für den N-Umsatz existiert, oberhalb welchem Ketose auftritt.“ „Beim Diabetiker ist gegenüber dem Gesunden eine besondere Empfindlichkeit dem N-Umsatz gegenüber vorhanden, was wohl die am meisten charakteristische Sondereigenschaft des diabetischen Organismus und vielleicht überhaupt die wichtigste Äußerung der diabetischen Stoffwechselstörung darstellt.“ Die hohe theoretische Bedeutung des PETRENSCHEN Verfahrens wurde allgemein anerkannt, in der Praxis wurde es jedoch meist abgelehnt, da die Kranken eine längerdauernde einseitige Fetternährung in der Regel nicht vertragen.

Neben der Schonungsbehandlung, wie sie von NAUNYN und seiner Schule in klassischer Weise entwickelt worden war, machten sich eine Reihe von Sonderbehandlungen geltend, die sich aber keine allgemeine Anerkennung verschaffen konnten. Wir erwähnen hier nur die Milchkur von DONKIN (1—2 Liter abge-rahmte Eselsmilch durch 4—5 Wochen), die Kartoffelkur von MOSSÉ (1—2 kg

Kartoffel neben geringen Mengen von Brot) und die sog. Reiskur von DÜRINGS. Die letztere Kur enthält 80—120 g Reis, Grieß, Graupen oder Buchweizengrütze, seltener Hafer, weiters bis zu 250 g Fleisch, ebenso Milch, manchmal Eier, Gemüse, Kompotte von getrocknetem Obst und Fett (50—80 g) (zit. nach v. NOORDEN-ISAAC). Die v. DÜRINGSsche Kur stellt demnach eine gemischte Kost mit mittleren Eiweißmengen, stärkerem Hervortreten der Kohlehydrate und reduzierter Fettzufuhr dar. Einer besonderen Besprechung bedürfen die Hungerkuren. 1908 hat M. GUELPA eine Kur empfohlen, die in häufig wiederkehrenden Fasttagen verbunden mit Abführen bestand. An den Zwischentagen wurde eine laktovegetabilische Kost gereicht. Die Kur geht auf die unrichtige Vorstellung zurück, daß die diabetische Stoffwechselstörung enterotoxischen Ursprunges ist. Die Hungerkur wurde von F. M. ALLEN zu einer systematischen Behandlung ausgebaut und hat in Amerika zahlreiche Anhänger gefunden. Die Kur geht auf die Beobachtung zurück, daß Hunde, denen  $\frac{9}{10}$  des Pankreas entfernt wurden, bei freigewählter, reichlicher Nahrungszufuhr rasch abmagern und zugrunde gehen. Wenn man hingegen die Tiere durch Hungertage entzuckert und dann bei sehr knapper Kost hält, bleiben sie am Leben und die Erkrankung zeigt keine Neigung zur Verschlechterung. Auf Grund der Tierexperimente und der Versuche am Menschen kommt ALLEN zu folgenden Leitsätzen für die Diabetesbehandlung, die bei uns nicht genügend bekannt sind, so daß sie etwas ausführlicher wiedergegeben werden. 1. Nach der Entzuckerung durch Hungertage soll die gesamte Calorienzufuhr sehr niedrig sein und nur langsam vermehrt werden. 2. Eiweiß ist das wichtigste Nahrungsmittel für den Aufbau der Kost. 3. Die Toleranz für Eiweiß ist am höchsten, wenn andere Nahrungsmittel ausgeschaltet oder stark beschränkt sind. 4. Der Calorienbedarf sinkt mit dem Körpergewicht und kann ein sehr niedriges Minimum erreichen. 5. Die Toleranz steigt, wenn das Körpergewicht sinkt. Die beiden Kurven schneiden sich an einem Punkt, wo das weitere Leben möglich ist. In der Praxis wird das Verfahren folgendermaßen durchgeführt. Der Kranke wird zunächst durch Hungertage (bis zu 10) entzuckert und dann langsam die Kost aufgebaut. In der ambulanten Behandlung werden für die ersten Zulagen ausschließlich Eiweißsubstanzen verwendet, bei sehr niedriger Gesamtcalorienzufuhr. Ist der Blutzucker auf die Norm abgesunken, dann wird auf eine Erhaltungskost übergegangen, die soweit ausgebaut wird, als ohne Steigerung des Blutzuckers möglich ist. Der Caloriengehalt der Erhaltungskost ist dabei immer noch niedrig, und das Körpergewicht wird absichtlich subnormal gehalten. Von diesem Schema wird nur bei schwer azidotischen Fällen abgegangen, bei denen eine kurze Kohlehydratperiode am Beginn der Behandlung als nützlich empfohlen wird. Das Wesen des ALLENSchen Verfahrens liegt, wie der Name „Hungerkur“ anzeigt, in der einseitigen Auswertung des Hungers und der Unterernährung für die Behandlung des Diabetes. Der von BOUCHARDAT geprägte Grundsatz „manger le moins possible“ ist hier zum obersten Behandlungsprinzip erhoben. Die Methode von E. P. JOSLIN, die sich in Amerika größter Beliebtheit erfreut, lehnt sich im wesentlichen an die Vorschriften von ALLEN an, vermeidet aber meist das völlige Hungern. JOSLIN setzt die Patienten zunächst auf eine Probediät (Testdiät), die in 5 verschiedenen Abstufungen (Testdiät 1—5) angewendet wird. Testdiät 1 enthält 189 g Kohlehydrat, 89 g Eiweiß und 18 g Fett mit einem Caloriengehalt von 1247 Calorien. Testdiät 2—5 sind fettfrei, der Calorien-

gehalt sinkt von 640 bis 80. Die Testdiät wird zur Entzuckerung verwendet, indem der Patient je nach der Schwere des Falles Testdiät 1 bis Testdiät 5 verordnet bekommt. Nach erreichter Entzuckerung und Senkung des Blutzuckers auf ein möglichst normales Niveau wird die Kost rasch aufgebaut, wobei wieder nach einem gewissen Schema vorgegangen wird. Es werden fixe Diätschemen verwendet, die nach dem Kohlehydratgehalt (C) und dem Eiweiß-Fettgehalt (PF) durch Nummern normiert sind. Ein Patient, der z. B. durch Testdiät 5 entzuckert wurde, bekommt zunächst eine Kost C 2, PF 2, mit einem Gehalt an Kohlehydrat von 22 g, Eiweiß 13 g, Fett 18 g, welche einer Calorienmenge von 302 entspricht. Je nach der Art des Falles werden dann verschiedene Kombinationen von C und PF in ansteigender Menge gegeben. Für die Dauerkost wird durchschnittlich 1 g Eiweiß pro Kilogramm Körpergewicht gegeben, bei schweren Fällen weniger, bei Kindern jedoch mehr. Bezüglich der Verteilung von Kohlehydraten und Eiweiß-Fett in der Nahrung hält JOSLIN die Berechnung von SCHAFFER für das gegenwärtig beste Verfahren zur Verhütung der Azidose. Die Berechnung SCHAFFERs geht auf die im Laboratorium gefundene Beobachtung zurück, daß zur schlackenlosen Verbrennung von etwa 2 Molekülen Acetessigsäure 1 Molekül Glucose nötig ist. Bestimmt man nun in einem Nahrungsgemisch die aus demselben theoretisch mögliche Bildung von Acetessigsäure und Glucose, so soll das Verhältnis der Acetessigsäuremoleküle zu den Glucosemolekülen 2 : 1 betragen, damit das Auftreten von Ketonkörpern vermieden wird. Auf Grund rein chemischer Überlegungen wird weiters angenommen, daß das Fett 90% ketogene Substanz (Ausgangsmaterial für Acetessigsäure) und 10% Zuckerbildner (Glycerinkomponente), also antiketogenes Material enthält, das Eiweiß 42% ketogene Substanz und 58% Zuckerbildner, während die Kohlehydrate zur Gänze antiketogen wirken. Berechnet man nun aus dem Gemisch von Kohlehydrat, Eiweiß und Fett nach obigem Schlüssel die ketogenen (K) und die antiketogenen (A) Substanzen, so muß, wenn das Auftreten von Azidose verhütet werden soll, das Verhältnis von  $\frac{K}{A} = \frac{2}{1}$  sein, bzw. der Faktor  $\frac{K}{A}$  (Ketogenic-antiketogenic ratio) muß 2 oder weniger als 2 betragen. Wir haben die Gedankengänge, die zur Berechnung des  $\frac{K}{A}$ -Faktors geführt haben, etwas ausführlicher wiedergegeben, weil dieser Faktor in Amerika bei der Behandlung des Diabetes eine entscheidende Rolle spielt. Wie weitgehend die praktischen Konsequenzen sind, die aus dieser Berechnung abgeleitet wurden, zeigt das Vorgehen von R. M. WILDER bei der Bestimmung des optimalen Nahrungsgemisches für die Behandlung des Diabetes. Die Grundlagen der Kostbestimmung von WILDER sind kurz folgende: 1. Das Eiweiß wird mit Rücksicht auf seinen hohen Zuckerwert, mit Rücksicht auf die (schädliche) hohe spezifisch-dynamische Wirkung und weiters die (?) spezifische Schädigung der Glucoseverwertung auf ein Minimum von  $\frac{2}{3}$  g pro Kilogramm Körpergewicht festgesetzt. 2. Die Kohlehydrate werden mit Rücksicht auf das Schonungsprinzip soweit eingeschränkt, als zur richtigen Einstellung des  $\frac{K}{A}$ -Faktors nötig ist. 3. Die Gesamtcalorienzufuhr richtet sich nach dem Grundumsatz, der aus dem Körpergewicht und der Größe bzw. der daraus bestimmten Körperoberfläche ermittelt wird. Auf die genauere formelmäßige Berechnung des endgültigen

Nahrungsgemisches soll hier nicht eingegangen werden, ebensowenig auf die zur Vereinfachung dieser Berechnung angegebenen Tabellen. Die Berechtigung einer solchen schematischen Ausbalancierung der Kost steht und fällt mit der Bewertung des  $\frac{K}{A}$ -Faktors. Nun zeigen aber die großen Beobachtungsreihen von PETREN, daß man mit einer fast ausschließlichen Fettkost, bei der der  $\frac{K}{A}$ -Faktor sehr hoch, also äußerst ungünstig ist, bei schweren Fällen von Diabetes die bestehende Azidose vermindern oder zum Verschwinden bringen kann. Die Tatsache, daß die sehr fettreiche PETRENSche Kost infolge des niedrigen Eiweißumsatzes antiazidotisch wirken kann, entzieht der ganzen Berechnung des  $\frac{K}{A}$ -Faktors in der Praxis den Boden. Es hat daher nicht an Stimmen gefehlt, die sich energisch gegen diese Berechnung, sowie überhaupt gegen die übermäßig schematisierte Behandlung des Diabetes in Amerika ausgesprochen haben (v. NOORDEN, W. FALTA). W. FALTA hat auch in ausgewählten Beispielen mit besonderer Berücksichtigung des Eiweißumsatzes gezeigt, daß bei Übergang von einer Kost mit hohem, also ungünstigen  $\frac{K}{A}$ -Faktor, zu einer Kost mit niedrigem Faktor die Azidose, ganz im Gegensatz zu den Vorstellungen der amerikanischen Autoren, ansteigen und umgekehrt, bei Umschaltung von einer Kost mit niedrigem Faktor auf eine Kost mit hohem Faktor, absinken kann. Auch die einseitige Überwertung des Hungers und der Unterernährung, wie sie von ALLEN inauguriert wurde, ist nicht nur in Europa, sondern auch in Amerika auf häufigen Widerspruch gestoßen. NEWBURG und MARSH bemühen sich zu zeigen, daß eine fettreiche Diät analog der PETRENSchen Kost, der Hungerkur von ALLEN überlegen ist. Sie führen eine Reihe von eindrucksvollen Beispielen an, wo schwere Fälle von Diabetes bei langdauerndem Hunger bzw. bei einer knappen Eiweißkost nach ALLEN ständig Zucker im Harn ausscheiden und bei Umschaltung auf eine Fettkost rasch zuckerfrei werden, wobei das vorher ständig absinkende Körpergewicht ansteigt. Die Erklärung für dieses Verhalten erblicken sie darin, daß beim Hunger oder bei hochgradiger Unterernährung der Eiweißumsatz durch Verbrennung des Körpereißes hoch ist, während bei genügender Fettzufuhr durch Schonung der Eiweißbestände des Körpers der Eiweißumsatz absinkt. Die Autoren betonen auch in Übereinstimmung mit PETREN, daß ihre fettreiche Kost günstig auf die Azidose wirkt. Das Verfahren von NEWBURG und MARSH weicht nur insofern von dem PETRENS ab, als die Autoren im Beginn der Behandlung die Calorienzufuhr ziemlich niedrig halten (900—1000 Calorien in Form von 90 g Fett, 10 g Eiweiß und 14 g Kohlehydrate). Ist der Patient 1—2 Wochen zuckerfrei, dann werden 1400 Calorien (140 g Fett, 28 g Eiweiß und 15—20 g Kohlehydrate) gegeben. Bei Menschen mit kleiner Statur wird diese Diät als Dauerkost verwendet. Bei größeren Menschen mit höherem Körpergewicht wird die Kost bis zu 1800—2500 Calorien aufgebaut.

Die bisher besprochenen Behandlungsarten des Diabetes haben das eine Gemeinsame, daß auf verschiedenen Wegen das gleiche Ziel, die Schonung und Leistungssteigerung des kranken Inselorgans, angestrebt wird. Dieses Ziel wird durch verschieden starke Beschränkung der Zuckerbildner (Kohlehydrate und Eiweiß) in allen Abstufungen bis zum tagelangen, vollständigen Hunger

zu erreichen versucht. Damit verlassen wir zunächst die Schonkuren und gehen zur Besprechung der Mehlfrüchtekuren über, bei denen trotz reichlicher Zufuhr von Zuckerbildnern eine günstige Wirkung auf den Zuckerhaushalt beobachtet wurde.

Wenn wir von den Vorläufern der Mehlfrüchtekuren (Milchkur DONKINS, sog. Reiskur von DÜRING, Kartoffelkur von MOSSÉ) absehen, so war es vor allem die Mitteilung v. NOORDENS über die Haferkur 1902, die einen völligen Umschwung in der Behandlung des Diabetes brachte. Die Haferkur geht auf die Zufallsbeobachtung zurück, daß Diabetiker, die wegen dyspeptischer Erscheinungen auf eine ausschließliche Hafersuppenkost gesetzt wurden, sich entgegen der Erwartung in ihrem Zuckerhaushalt, trotz der reichlichen Mehlfrüchtezufuhr, besserten und entweder schon während der Hafertage oder während der anschließenden Gemüsetage zuckerfrei wurden. Die Kur wird folgendermaßen durchgeführt: Der Kranke wird durch Eiweißkost und Gemüsetage, bei schweren Fällen durch einen Hungertag, zur möglichen Verminderung der Hyperglykämie vorbereitet und dann 1—3 Tage auf eine Kost gesetzt, die aus etwa 250 g Haferflocken oder Hafermehl, verteilt auf 5—7 Portionen, mit ungefähr der gleichen Menge Butter besteht und in Form von Suppen oder Breien verabreicht wird. Die hohen Fettmengen werden nicht immer gut vertragen, so daß W. FALTA 1920 in seiner Monographie erwähnt, daß es bei vielen Fällen besser ist, die Buttermenge stark einzuschränken, evtl. bis auf 70 g. MINKOWSKI (zit. nach FALTA) gibt von vornherein nur 50 g Butter. Neben dem Hafer wird Suppe, Fleischextrakt, Alkohol, Kaffee und Tee gestattet. Zur Erhöhung des Eiweißgehaltes empfiehlt v. NOORDEN 100 g Glidin oder Roborat zu geben. Nach den Hafertagen wird der Patient durch einige Tage auf eine Gemüsekost gesetzt, die allmählich im Eiweißgehalt gesteigert wird. Die Haferkur wurde zunächst von maßgebenden Forschern (NAUNYN, PAVY) abgelehnt, wohl deshalb, weil die reichliche Zufuhr von Mehlfrüchten mit den Grundsätzen der Schonungsbehandlung in vollem Widerspruch stand und eine Erklärung für die Wirkung nicht gegeben werden konnte. Die ursprüngliche Ansicht, daß das Haferkohlehydrat eine spezifisch günstige Wirkung besitzt, mußte fallengelassen werden, als sich zeigte, daß mit Weizenmehl (L. BLUM) ganz gleiche Erfolge zu erzielen sind. Man dachte auch an eine abnorme Dichtung des Nierenfilters durch die Haferkost, wie es durch die Untersuchungen von BARRENSCHEEN und von EPPINGER wahrscheinlich gemacht wurde. Schließlich glaubte man, daß die Zufuhr nur einer Mehlfrüchteart für den Erfolg wesentlich sei. Allen diesen Spekulationen wurde durch die systematischen Untersuchungen W. FALTAS der Boden entzogen, der zeigte, daß auch ein Gemisch von verschiedenen Mehlfrüchten praktisch gleiche Erfolge ergibt und daß die günstige Wirkung auf den niedrigen Eiweißumsatz zurückzuführen sei (vgl. diesbezüglich auch L. BLUM und N. ROTH). W. FALTA baute die kurzfristige Haferkur v. NOORDENS zur langfristigen gemischten Mehlfrüchtekur aus, die in Form der Suppenkost, der Mehlfrüchte-Gemüsekost und der Mehlfrüchte-Gemüse-Rahm-Obstdiät zur Anwendung kommt. Die praktischen Erfolge der Mehlfrüchtekuren bei schweren Fällen waren überraschend gut, wobei sich die langfristige gemischte Mehlfrüchtekur FALTAS, der kurzfristigen Haferkur als überlegen erwies. Wie weitgehend der günstige Einfluß der Mehlfrüchtezufuhr beim Diabetes gehen kann, haben eigene Untersuchungen über die isolierte Toleranzprüfung aus den Jahren



1923—1924 ergeben. Die damaligen Untersuchungen haben folgendes gezeigt: Entzuckert man einen Diabetiker durch einige Tage Fett-Gemüsekost nach PETREN und bestimmt nun die Toleranzgrenze einmal bei ausschließlicher Zufuhr von Mehlfrüchten, weiters bei ausschließlicher Zufuhr von Eiweißsubstanzen und schließlich bei gleichzeitiger Zufuhr von Eiweiß und Mehlfrüchten, so läßt sich zeigen, daß die weitaus höchsten Toleranzen bei ausschließlicher Mehlfrüchtezufuhr erreicht werden. Unter meinem damaligen Material war eine ganze Reihe von gut mittelschweren Diabetikern, die bei der gemischten Toleranzprüfung sehr rasch Zucker im Harn ausschieden, hingegen bei der Mehlfrüchtetoleranzprüfung die Toleranz so hoch war, daß die Leistungsgrenze des Magens ohne Zuckerausscheidung im Harn erreicht wurde. Bei einem Fall, der bei Probediät 80 g Zucker und 5 g Aceton im Harn ausgeschieden hatte, wurden bei der Mehlfrüchtetoleranzprüfung nicht nur 14 Semmeläquivalente (= 560 g Weißbrot), sondern 30 und 60 g Würfelzucker ohne Glykosurie vertragen und erst bei Steigerung der Zuckerezufuhr auf 90 g trat Zucker im Harn auf. Was liegt hier vor? Ist bei diesem Patienten unter der Mehlfrüchtezufuhr das Inselorgan soweit gebessert worden, daß bei dem Schwerdiabetiker im Verlauf von knapp 3 Wochen eine fast normale Leistung des Inselorgans aufgetreten ist und ist unter der Eiweißtoleranzprüfung und der gemischten Toleranzprüfung das Inselorgan wieder so geschädigt worden, daß sich der schwere Charakter der Erkrankung sehr bald durch Zuckerausscheidung im Harn wieder verraten hat? Wir haben seinerzeit diese überraschenden Befunde im Sinne von FALTA mit einer größeren Speichermöglichkeit des Organismus während der Mehlfrüchtezufuhr in Zusammenhang gebracht, was nur eine Umschreibung der Anschauung war, daß hier extrainsuläre Faktoren mit im Spiele sein müssen.

Diese Untersuchungen haben jedenfalls mit aller Deutlichkeit gezeigt, daß 1. ein Nahrungsgemisch von Kohlehydraten, Eiweiß und Fett vom Zuckerkranken am schlechtesten vertragen wird, 2. daß eine Eiweiß-Fettnahrung nur wenig günstiger abschneidet und 3. daß eine Mehlfrüchte-Fettkost weitaus am besten vertragen wird. Wir haben seinerzeit, wie schon erwähnt, diese riesigen Mehlfrüchtetoleranzen in Anlehnung an die Anschauungen FALTAs mit dem niedrigen Eiweißumsatz in Zusammenhang gebracht. Wenn man sich aber vor Augen hält, daß auch bei dem PETRENSchen Verfahren der Eiweißumsatz auf ein Minimum herabgesetzt wird, so wird es klar, daß *den Mehlfrüchten unabhängig vom Eiweißumsatz eine bisher unverständliche, günstige Wirkung auf den Zuckerhaushalt innewohnen muß*. Wir haben also mit der Tatsache zu rechnen, daß die Mehlfrüchte unter gewissen Bedingungen entgegen dem Schonungsprinzip einen günstigen Einfluß auf die diabetische Stoffwechselstörung haben können. Wir kommen auf die vermutlichen Ursachen dieses „Mehlfrüchte-Paradoxons“ später noch ausführlich zurück.

Der Widerstreit der Meinungen, der sich nach der Entdeckung der Haferkur entwickelt hatte, ebte mit der zunehmenden Anerkennung der praktischen Erfolge der Mehlfrüchtekuren ab. Dabei wurde die Schonungsbehandlung keineswegs aufgegeben. Die Haferkur v. NOORDENS wurde von Haus aus nur als 1—3tägige Schaltkost verwendet, und auch W. FALTA machte bei seinen langfristigen Mehlfrüchtekuren von strengen Schontagen regelmäßig ausgiebigen Gebrauch. FALTA bemühte sich auch, nach Beseitigung der Azidose, die völlige

Entzuckerung durch Gemüsetage und Eiweiß-Fettkost, wenn möglich in jedem Falle, herbeizuführen. Nur bei den allerschwersten Fällen wurde notgedrungen die Mehlfrüchtekost abwechselnd mit Gemüsetagen zu einer Dauerkost, wobei in der Regel die Menge der Mehlfrüchte bis auf 120 g Weißbrotäquivalent reduziert und damit ein Mittelding zwischen der ursprünglichen Mehlfrüchtekur und den Schonkuren erreicht wurde.

Die Einführung des Insulins in die Behandlung des Diabetes brachte nur insofern eine Änderung, als man von den extremeren Methoden abrückte. Das Vorgehen PETRENS, seine Kost auch bei der Insulinbehandlung zu verwenden, fand keine Nachahmer. Es blieb aber das Schonungsprinzip soweit in Geltung, daß man in der Idee, daß jede Vermehrung der Zuckerbildner eine Steigerung des Insulinbedarfes zur Folge hat, auch unter Insulin eine gewisse Beschränkung der Zuckerbildner (Kohlehydrate und Eiweiß) beibehielt und den restlichen Calorienbedarf durch Fett deckte. In Amerika hielt man auch bei der Insulinbehandlung an der Bestimmung des Calorienbedarfes nach dem Grundumsatz und der Verteilung der Nahrungsmittel nach dem  $\frac{K}{A}$ -Faktor fest.

Bei dieser Sachlage wirkten die Anschauungen von ADLERSBERG und PORGES in gewissem Sinne revolutionierend.

Wir gehen nun zur Besprechung des Verhandlungsverfahrens dieser Autoren über, das in der letzten Zeit viele Anhänger gefunden hat. Der Calorienbedarf wird dabei vorwiegend durch Eiweiß und Kohlehydrate gedeckt. Die rein diätetische Behandlung wird nur bei den leichteren Fällen mit übernormalem oder normalem Ernährungszustand angewendet. Überernährte Kranke erhalten eine Kost, die den Calorienbedarf unterschreitet, mit möglichst wenig Fett (höchstens 30 g), 100 bis 150 g Eiweiß und mit so viel Kohlehydraten, als ohne stärkere Glykosurie vertragen werden (BANTING-Kost). Bei Fällen in normalem Ernährungszustand deckt die Calorienzufuhr den Bedarf, es wird ebenfalls wenig Fett gegeben, soviel Kohlehydrate als ohne stärkere Glykosurie vertragen werden, der Rest des Nahrungsbedarfes wird durch Eiweiß gebildet. Die Insulinbehandlung wird für alle schwereren Fälle und für leichtere Fälle in unterernährtem Zustand empfohlen. Unter Insulin kommen drei Diätformen zur Verwendung. Bei überernährten Kranken eine Kost, die den Calorienbedarf unterschreitet, mit 120 g Eiweiß, möglichst wenig Fett und so viel Kohlehydraten, als zur Deckung des restlichen Calorienbedarfes nötig sind. Normal ernährte Kranke bekommen eine Erhaltungskost mit normalen Eiweißmengen (60—80 g), wieder möglichst wenig Fett, der Rest wird in Form von Kohlehydraten gegeben. Bei unterernährten Kranken wird eine fettarme Kohlehydratmastkur angewendet. Die Kost überschreitet den Calorienbedarf und besteht aus 60—80 g Eiweiß, etwa 50 g Fett und soviel Kohlehydraten, als der Patient überhaupt zu sich nehmen kann (bis zu 700 g Weißbrotäquivalent). Nötigenfalls wird auch Zucker gegeben. Wir sehen demnach, daß die möglichst weitgehende Beschränkung des Fettes bei dieser Behandlung ganz in den Vordergrund gerückt ist. Außerdem wird die Zufuhr von Zuckerbildnern (Kohlehydrat und Eiweiß) möglichst hoch gehalten, wobei je nach dem Ernährungszustand bzw. je nachdem mit oder ohne Insulin behandelt wird, einmal die Eiweißzufuhr, das andere Mal die Kohlehydratzufuhr im Vordergrund steht. Durch die Aufstellung dieser Leitsätze — möglichste Beschränkung der Fettzufuhr und möglichste Steigerung

der Zuckerbildner — begeben sich ADLERSBERG und PORGES in einen vollen Antagonismus zu den Grundsätzen der Schonungstherapie. Theoretisch geht das Verfahren, wie später noch ausführlich besprochen werden wird, auf die Vorstellung zurück, daß hohe Fettzufuhr einerseits und Beschränkung der Kohlehydratzufuhr andererseits die Kohlehydrattoleranz schädigt. Die günstige Wirkung der Schonkuren auf die Hyperglykämie und Glykosurie wird nur als kurzdauernder, symptomatischer Erfolg gewertet, während mit den fettarmen und an Zuckerbildnern reichen Kostformen eine kurative (heilende) Wirkung auf die diätetische Stoffwechselstörung mit einem guten Dauererfolg erzielt werden soll. Die hohe Zufuhr an Zuckerbildner soll, ganz im Gegensatz zur Schonungsbehandlung, durch ein „Training“ die Funktion des kranken Inselorgans bessern.

In einem gewissen Zusammenhang mit dem Vorgehen von ADLERSBERG und PORGES steht das von v. NOORDEN in letzter Zeit verwendete Behandlungsverfahren. Auf die große Zahl von Kostformen, die auf weitest gehende Individualisierung und Abwechslung eingestellt sind, kann hier nicht näher eingegangen werden und muß diesbezüglich auf das Lehrbuch von v. NOORDEN und ISAAK „Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung“ 1927 und das „Verordnungsbuch und diätetischer Leitfaden für Zuckerkrankhe“ 1932 verwiesen werden. Als wesentlich kann festgestellt werden, daß v. NOORDEN die fettarmen Kostformen besonders bevorzugt. Als Routinebehandlung mit fettarmer Kost kann folgendes Vorgehen angesehen werden: Nach einem einleitenden Hungertag erhält der Kranke durch 3 Tage eine fettfreie und salzfreie Obst-Gemüsediat (Salat-Obst-Dampfgemüse-Diat), dann folgt langsamer Aufbau der Kost durch mageres Fleisch, später durch fettärmste Kohlehydratträger (Zerealien). Erst nach Ablauf einer Woche werden ansteigende Fettmengen bis 40 g gegeben. Der Kohlehydratgehalt der Kost soll in den ersten Monaten auch bei leichteren Fällen die Menge von 200 g Weißbrot (120 g Kohlehydrat) nicht übersteigern. Bei der Dauerkostverordnung wird die Fettmenge mitunter bis 60 g erhöht und zur Vermeidung von andauerndem Gewichtsverlust die Einschaltung von 1—2 fettreichen Eiweiß- bzw. Kohlehydrat- bzw. Gemüsetagen empfohlen. Die fettreichen Einschießel können auch in Form von 1—2 Wochen dauernden Perioden von abwechselnden Eiweiß- und Gemüsetagen alle 1—2 Monate während der fettarmen Dauerkost verwendet werden. Dieser Behandlung liegt die Schonung des kranken Inselorgans und die Entlastung der Teilfunktionen der Leber durch die Anwendung des Ein- und Zweinährstoffprinzipes zugrunde. Außerdem sieht v. NOORDEN in der abwechselnden Anwendung von in der Zusammensetzung nach dem Ein- und Zweinährstoffprinzip aufgebauten aber sonst verschiedenen Kostformen einen wesentlichen Faktor der Behandlung (Wechselkost-Zickzackkost).

Der Vollständigkeit halber muß noch erwähnt werden, daß in jüngster Zeit STOLTE für die Behandlung des kindlichen Diabetes mit Insulin eine freigewählte zuckerhaltige Kost empfohlen hat.

### III. Die theoretische Grundlage der einzelnen Behandlungsverfahren.

Wenn wir die bisher besprochenen Behandlungsverfahren bezüglich ihrer theoretischen Grundlagen genauer betrachten, so lassen sich zwei große Gruppen

voneinander trennen. Die erste Gruppe umfaßt jene Verfahren, die auf verschiedenen Wegen durch eine Beschränkung der Zuckerbildner eine Entlastung und Schonung des Inselorgans anstreben.

Zur Schonungsbehandlung sind zu rechnen:

1. Die Behandlung durch Entzug der Kohlehydrate bei freigewählter (hoher) Eiweiß- und Fettzufuhr.

2. Die Behandlung mit Entzug der Kohlehydrate und gleichzeitiger Beschränkung der Eiweißzufuhr. Fettzufuhr hoch. Verschärfung dieser Behandlung durch Einschaltung von Gemüse- und Hungertagen.

3. Die Kuren mit langdauernder ausschließlicher Gemüse-Fettkost.

4. Die Hungerkuren mit systematischer chronischer Unterernährung.

5. Die Behandlung mit formelmäßiger Bestimmung der Kost, basierend auf einer fixen Eiweißzufuhr ( $\frac{2}{3}$  g pro Kilogramm), mit möglichst geringer Kohlehydratzufuhr, soweit die Einstellung des  $\frac{K}{A}$ -Faktors dies erlaubt und der Bestimmung des Calorienbedarfes nach dem Grundumsatz.

Die unter 1 bis 3 erwähnten Behandlungsarten mit zunehmender Verschärfung des Entzuges der Zuckerbildner sind als Schonkuren ohne weiters verständlich. Bei den Fett-Gemüse kuren (PETREN, NEWBURG und MARSH) kommt die möglichst niedrige Einstellung des Eiweißumsatzes als Behandlungsprinzip zur einfachen Schonung hinzu. Die Wirkung von Hunger und Unterernährung ist sowohl durch die Beschränkung der Zuckerbildner, wie auch durch die Erniedrigung des Gesamtumsatzes verständlich. Bezüglich der Bewertung dieses Behandlungsprinzipes muß man sich aber vor Augen halten, daß eine Fett-Gemüse kost mit genügender Calorienzufuhr dem Hunger und der Unterernährung durch Senkung des endogenen Eiweißumsatzes überlegen sein kann (eiweißsparende Wirkung des Fettes). Die Behandlung mit formelmäßig errechneten Kostformen schalten wir im folgenden aus, da der dieser Berechnung als wesentlich zugrunde liegende  $\frac{K}{A}$ -Faktor theoretisch wohl beachtenswert ist, aber durch die praktischen Erfahrungen widerlegt scheint.

Wir kommen nun zur Besprechung jener Behandlungsverfahren, bei denen entgegen dem Schonungsprinzip reichlich Zuckerbildner zugeführt werden. Hierher sind zu rechnen:

1. Die Haferkur v. NOORDENS, 2. die gemischte Mehlfrüchtekur W. FALTAS, 3. das Behandlungsverfahren von ADLERSBERG und PORGES.

Diesen Verfahren ist die reichliche Belastung mit Zuckerbildnern gemeinsam, sie unterscheiden sich aber wesentlich durch die Fett- und Eiweißzufuhr. Während bei der Haferkur und der gemischten Mehlfrüchtekur reichlich Fett und möglichst wenig Eiweiß gegeben werden, ist für das Verfahren von ADLERSBERG und PORGES die äußerste Beschränkung des Fettes bei mittleren, unter Umständen sogar hoher Eiweißzufuhr, charakteristisch. Die günstige Wirkung der Mehlfrüchtekuren wurde von FALTA mit dem niedrigen Eiweißumsatz in Zusammenhang gebracht. Mit dieser Erklärung konnte man sich bisher begnügen, als ja auch bei diesen Kuren immerhin die Mehlfrüchtezufuhr nicht unbegrenzt war und außerdem auf die gleichzeitige Anwendung des Schonungsprinzipes nicht verzichtet wurde. Man muß sich weiters vor Augen halten, daß die Haferkur überhaupt nur als 1—3tägige Einschaltung während einer Schonkur

verwendet wird und bei der gemischten Mehlfrüchtekur neben der Vorbereitung durch strenge Gemüsetage, immer wieder jeden 4. Tag ein Gemüsetag zwischengeschaltet wird.

v. NOORDEN versucht in letzter Zeit die Wirkung der Haferkur, sowie der von ihm verwendeten fettarmen- und eiweißreichen Kostformen mit Kohlehydraten durch die Anwendung des Zweinährstoffprinzipes zu erklären. Die günstige Wirkung des Prinzipes soll in der Entlastung der Teilfunktionen der Leber bestehen. Diese Vorstellung ist äußerst einfach und auf den ersten Blick sehr einleuchtend. Sie kann aber die schon bei den Mehlfrüchtekuren beobachtete überlegene Wirkung der Kohlehydrate nicht erklären. Diese Überlegenheit der Mehlfrüchte zeigte sich ganz besonders bei der isolierten Toleranzprüfung.

*Die von mir mehrfach beobachtete Tatsache, daß ein klinisch schwerer Fall von Diabetes bei der isolierten Prüfung der Mehlfrüchtetoleranz im Verlauf von 14 Tagen soviel Mehlfrüchte ohne Zuckerausscheidung verträgt, als sein Magen überhaupt bewältigen kann, drängt den Schluß auf, daß den Mehlfrüchten neben einer schädlichen Wirkung durch Belastung des Inselorgans, noch ein bisher unbekanntes günstiges Prinzip innewohnen muß.* Bei meinen Untersuchungen wurde wohl eine Vorbehandlung mit PETRENSCHER Kost bis zur Entzuckerung vorgenommen (Anwendung des Schonungsprinzipes) hingegen erfolgte die ansteigende Belastung bei der Toleranzprüfung *ohne* Zwischenschaltung von Schontagen. Eine vermehrte Belastung des Inselorgans muß also nicht unter allen Umständen schädlich sein, sondern kann sich ganz im Gegensatz sehr günstig auf den Zuckerhaushalt auswirken. Sehr deutlich wird dieses Verhalten auch bei dem Behandlungsverfahren von ADLERSBERG und PORGES. Diese Autoren erheben die vermehrte Belastung des Inselorgans bei gleichzeitiger Fettbeschränkung zu dem nach ihrer Meinung wirksamsten Behandlungsprinzip. Die Autoren vertreten die Ansicht, daß ihre Kostformen einerseits durch den Entzug des „schädlichen“ Fettes und andererseits durch ein Training des kranken Inselorgans günstig wirken. Wenn diese Anschauung richtig wäre, dann müßte man logischerweise die alte Schonungsbehandlung mit kohlehydratarmen und fettreichen Kostformen grundsätzlich ablehnen.

#### IV. Problemstellung.

Wenn wir die in groben Umrissen geschilderte Entwicklung der Behandlung des Diabetes überblicken, so sehen wir, daß wir mit dem Behandlungsverfahren von ADLERSBERG und PORGES an einem Punkte angelangt sind, der zu einer Entscheidung drängt. Folgende Fragen müssen einer möglichst klaren Prüfung unterzogen werden.

1. *Wirkt eine kohlehydratarme und fettreiche Kost schädlich auf den Zuckerhaushalt und wenn ja, wie ist diese Wirkung zu erklären?*

2. *Hat das Fett eine „schädliche“ Wirkung auf den Zuckerhaushalt?*

3. *Wie wirkt das Prinzip der vermehrten Belastung mit Zuckerbildnern, und gibt es ein „Training“ des diabetischen Inselorgans?*

Um zu einer Beantwortung dieser Fragen zu kommen ist es notwendig, sich zunächst mit dem Begriff der Gegenregulation kritisch auseinanderzusetzen.

## V. Die Gegenregulation und ihre Bedeutung für das Wesen und die Behandlung der diabetischen Stoffwechselstörung.

Unter dem faszinierenden Eindruck der Entdeckung des experimentellen Pankreasdiabetes durch v. MERING und MINKOWSKI wurde bis in die jüngste Zeit die Rolle des Inselorgans in der Pathogenese der diabetischen Stoffwechselstörung ganz in den Vordergrund gerückt. Dementsprechend ist es auch bis heute allgemein üblich, alle Probleme der Behandlung des Diabetes einseitig nur vom Standpunkt der Beeinflussung des Inselorgans zu beurteilen. Nun haben aber schon die alten Untersuchungen von CLAUDE BERNARD über den Zuckerstich gezeigt, daß Läsion einer bestimmten Stelle am Boden des IV. Ventrikels zu Hyperglykämie und Glykosurie führt. Wie die weiteren Untersuchungen ergeben haben, nimmt diese zentrale Erregung ihren Weg über den Splanchnicus zu den Nebennieren und außerdem direkt zu der Leber. In diese Zeit fällt auch die wichtige Entdeckung der Adrenalinglykosurie durch V. BLUM. Durch diese Forschungen war bereits klargelegt, daß es unabhängig von einer Beeinflussung des Inselorgans sowohl zentral-nervöse, als auch hormonale Kräfte im Körper gibt, die Hyperglykämie und Glykosurie erzeugen, also diabetogen wirken können. EPPINGER, FALTA und RUDINGER haben in den Studien über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion neben dem Adrenalinorgan auch die Schilddrüse als Antagonisten des Inselorgans erkannt. G. ZUELZER war der erste, der die Bedeutung der Gegner des Inselorgans, speziell des Adrenalins für die Entstehung der diabetischen Stoffwechselstörung klar erkannt und in dem bekannten Satz formuliert hat: „Jeder Diabetes ist ein negativer Pankreasdiabetes und ein positiver Adrenalinidiabetes.“ ZUELZER versuchte auch durch die gleichzeitige Exstirpation des Pankreas und Unterbindung der Nebennierenvenen, seine Ansicht experimentell zu erhärten. Die Einführung des Insulins in die Behandlung des Diabetes hat weitere Beiträge zu dieser Frage geliefert. Die zauberhafte Wirkung des Insulins auf die diabetische Stoffwechselstörung bei den meisten Fällen stützt zunächst die Auffassung des Diabetes als einer Insulinmangelkrankheit. Wäre aber der Grad der Stoffwechselstörung in jedem einzelnen Fall ausschließlich durch einen verschieden großen Mangel an Insulin bedingt, dann müßte man erwarten, daß bei den schwereren Fällen mehr und bei den leichteren Fällen weniger Insulin zur Entzuckerung nötig ist. In diesem Falle müßte sich auch leicht jene Menge von Harnzucker berechnen lassen, die durch eine Einheit Insulin zum Verschwinden gebracht werden kann (Glucoseäquivalent des Insulins). Daß dies nicht zutrifft, hat sich aber sehr bald nach der Entdeckung des Insulins gezeigt. Es wurden Fälle von Diabetes beobachtet, bei denen das Insulin kaum wirkt, eine Erscheinung, die als Insulinresistenz bezeichnet wurde (V. JAKSCH, FALTA, UMBER u. a.). Gleichzeitig wurden auch Fälle mit einer besonderen Insulinüberempfindlichkeit bekannt. Es handelt sich um Patienten mit Bronche-Diabetes und Cirrhose broncé (FALTA) und von Addison (MARAÑÓN, UMBER). FALTA führte die Insulinresistenz bei seinem Fall auf eine vermehrte Ansprechbarkeit des Adrenalinorgans zurück und meinte, daß es sich mehr um einen „adrenalinogenen“ als „insulären“ Diabetes handle, eine Ansicht, die später auch von UMBER für seine Beobachtungen angenommen wurde. In Übereinstimmung damit wäre die Insulinüberempfindlichkeit durch eine abnorm geringe Aktivität des Adrenalinorgans zu verstehen. Nach der

Ansicht FALTAs wäre also der Gegenspieler des Insulins (Gegenregulation) im Adrenalin gegeben. FALTA hat auch die Ansicht ausgesprochen, daß die Blutzuckerregulation vermutlich durch ein im Hirnstamm liegendes Adrenalin- und Insulinzentrum beeinflusst wird. Jede Überzuckerung soll zu einer Erregung des Insulinzentrums, jede Unterzuckerung zu einer Erregung des Adrenalinzentrums führen. Bei dieser Selbststeuerung des Blutzuckers würde im Sinne von L. POLLAK das Blutzuckerniveau selbst den adäquaten Reiz für diese Zentren abgeben. Die Ansicht FALTAs hat durch die experimentellen Untersuchungen der letzten Jahre eine wesentliche Stütze erhalten. Wir verweisen hier auf die Arbeiten von D. DE LA PAZ, ASCHNER, ROUSSY, KAHN, TOURNADE und CHABROL, HOUSSAY, LEWIS und MOLLINELLI, ZUNTZ, LA BARRE u. v. a. Wenn auch zugegeben werden muß, daß das Adrenalin der wichtigste Gegenspieler des Insulins sein dürfte, so darf nicht vernachlässigt werden, daß der Kreis der Insulinantagonisten doch viel größer ist. Daß das Schilddrüsenhormon den Insulingegnern zuzurechnen ist, haben schon die früher zitierten Untersuchungen von EPPINGER, FALTA und RUDINGER gezeigt. Während diese Autoren aber ursprünglich den Standpunkt vertreten haben, daß ein Plus an Schilddrüsenhormon zu einer Hemmung der hormonalen Pankreasfunktion führt und umgekehrt, hat W. FALTA diese Ansicht später dahin korrigiert, daß ein Plus der einen Hormondrüse zu einer reaktiven Mehrarbeit des Antagonisten führt. In der gleichen Weise wurde von FALTA auch der Antagonismus zwischen Pankreas und chromaffinem System gedeutet. *Eigene*, gemeinsam mit HASENÖHRL durchgeführte Untersuchungen über die Funktionsprüfung des Inselorgans bei Fällen von Basedow sprechen für die Richtigkeit dieser Ansicht. Neben dem chromaffinen System und der Schilddrüse kommt der Hypophyse die Rolle eines Insulinantagonisten zu. Steigerung des Blutzuckers nach Injektion von Pituitrin wurde von zahlreichen Autoren beobachtet (BORCHARDT, E. GOETSCH, H. CUSHING und C. JACOBSON, MYRMANN, TINGLE und JMRIE, LABBÉ, NITZESCU und RAMNEANTU, PARTOS und KATZ-KLEIN, BLOTNER und FITZ u. a.). Einige Autoren lehnen allerdings eine regelmäßige Steigerung des Blutzuckers durch Pituitrin ab (DRESEL, STENSTRÖM, BURN, RAAB). Mit Ausnahme von RAAB haben aber diese Forscher durchwegs, wenn auch nicht regelmäßig, deutliche Blutzuckersteigerung durch Pituitrin erzielt. DRESEL erklärt die Blutzuckersteigerung durch die Aufregung bei der Injektion und beachtet nur die nachher folgende Blutzuckersenkung. STENSTRÖM hielt die beträchtlichen Blutzuckersteigerungen bei venöser Injektion für toxisch bedingt. *Eigene*, gemeinsam mit HASENÖHRL und SCHÖNBAUER durchgeführte Untersuchungen haben regelmäßig deutliche Blutzuckersteigerungen nach venöser Pituitrininjektion ergeben. Die Steigerung des Blutzuckers ist nur von kurzer Dauer und nach 1 Stunde abgeklungen. Gleiches scheint auch für die subcutane Injektion zu gelten. Die negativen Befunde von RAAB sind durchaus verständlich, da er den Blutzucker nur in Intervallen von zwei Stunden nach der Injektion untersucht hat. Nach den früher erwähnten eigenen Untersuchungen kommt die blutzuckersteigernde Wirkung nur dem pressorischen Prinzip (Pitressin) des Hinterlappens und nicht dem Pitocin zu. Nach den Forschungen der jüngsten Zeit sind auch im Vorderlappen der Hypophyse Substanzen enthalten, die dem Insulin entgegenwirken. B. H. HOUSSAY hat die umfangreiche Literatur über diesen Gegenstand zusammengestellt. Besonders bemerkenswert sind die Versuche an Kröten mit

Exstirpation des drüsigen Lappens der Hypophyse. Bei diesen Tieren ist die Adrenalin- und Morphinhyperglykämie geringer als bei den Kontrolltieren. Nach Exstirpation des Pankreas steigt der Blutzucker nur wenig oder gar nicht an. Bei Hunden wurde nach Exstirpation der Hypophyse Verminderung des endogenen Eiweißumsatzes, besondere Neigung zu Hypoglykämie nach Insulinzufuhr oder bei längerem Hunger, sowie längeres Überleben nach Entfernung des Pankreas beobachtet. Aus dem bisher Gesagten geht hervor, daß der Kreis der Insulinantagonisten jedenfalls sehr groß und in vieler Beziehung noch nicht genügend erforscht ist. Noch weit geringer sind unsere Kenntnisse über die genauere Art der Gegenwirkung der einzelnen Faktoren. Dies liegt zum Teil darin, daß wir augenblicklich noch nicht über den feineren Mechanismus der Insulinwirkung selbst unterrichtet sind. Nach der Aviditätstheorie W. FALTAS steigert das Insulin ganz allgemein die Zuckergierigkeit sämtlicher Körperzellen. Im speziellen soll nach dieser Vorstellung durch Insulin die Zuckerabgabe in der Leber gedrosselt und die Zuckeraufnahme in der Peripherie gesteigert werden. Was mit dem vermehrt in die Zellen aufgenommenen Zucker weiter geschieht, ob Stapelung als Glykogen oder Verbrennung erfolgt, soll möglicherweise von anderen Faktoren (vorheriger Glykogengehalt, Verbrauch usw.) abhängen. V. NOORDEN vertritt seit Jahren den Standpunkt, daß bei einem Minus an Insulin die ungehemmte Zuckerbildung in der Leber das wichtigste sei, während der Verbrauch in der Peripherie im Gegensatz zu MINKOWSKI (Minderverbrauchstheorie) ungestört sei. L. POLLAK sieht ebenfalls in der vermehrten Zuckerssekretion der Leber die wichtigste Störung bei einem Mangel an Pankreas-hormon. Daneben ist aber in der Peripherie eine Störung der Zuckeraufnahme und der Glykogenbildung aus Zucker anzunehmen, während die Verbrennung des Zuckers in der Zelle nicht gestört zu sein scheint. STAUB nimmt als Wesen der Insulinwirkung die Beschleunigung des Zuckerumsatzes bei niedrigem Blutzuckerniveau an. Die nicht ins Detail gehende Ansicht FALTAS, daß das Insulin die Zuckerabgabe in der Leber drosselt und die Zuckeraufnahme aus dem Blut in die Zelle vermehrt, ist durch klinische und experimentelle Untersuchungen gut fundiert und steht in keinem Widerspruch zu den bisher erhobenen Tatsachen über die Insulinwirkung. Wenn wir uns an diese Vorstellung halten, müssen wir bezüglich der Insulinantagonisten erwarten, daß sie die Zuckerabgabe in der Leber beschleunigen bzw. die Zuckeraufnahme in der Peripherie hemmen. Wir wollen im folgenden die Gesamtheit der nervösen und hormonalen Insulinantagonisten als „Gegenregulation“ bezeichnen. Klinische Beobachtungen haben HASENÖHRL und mich veranlaßt, die Gegenregulation bezüglich ihrer beiden Angriffspunkte in der Leber und im Gewebe zu differenzieren und zwischen einer Gegenregulation in der Leber und im Gewebe zu unterscheiden. Über die Beteiligung der einzelnen Faktoren an der Leber- und Gewebegegenregulation ist bisher wenig Sicheres bekannt. Vom Adrenalin wissen wir, daß es sowohl die Leber- als auch die Gewebegegenregulation beeinflusst, indem es zu einer vermehrten Zuckerabgabe in der Leber und zu einer Hemmung der Zuckeraufnahme in der Peripherie führt.

Bezüglich der übrigen Komponenten der Gegenregulation haben HASENÖHRL und ich unsere sehr lückenhaften Kenntnisse in einem Schema veranschaulicht, auf dessen Widrigkeit hier verzichtet wird. Für unsere weiteren Ausführungen wollen wir uns mit der Tatsache begnügen, daß ein sehr komplexer



Mechanismus im Körper existiert, dem die wichtige Aufgabe zukommt, die Tätigkeit des Inselorgans zu kontrollieren. Der normale Ablauf des Kohlehydratstoffwechsels ist an die richtige Balance von Inselorgan und Gegenregulation gebunden. Jedes Überwiegen der Gegenregulation führt zu einem Ansteigen, jedes Überwiegen des Inselprinzipes zu einer Senkung des Blutzuckers. Beim gesunden, hungernden Menschen ist diese Balance so fein eingestellt, daß gerade soviel Zucker von der Leber ins Blut abgegeben wird, als in der Peripherie verbraucht wird, wodurch die Konstanz des Blutzuckerspiegels garantiert wird. Nach Nahrungs-, besonders Kohlehydratzufuhr wird diese Balance vorübergehend gestört, wobei nach einer wellenartigen Schwankung das Ausgangsniveau wieder erreicht wird. Das Verhalten der Blutzuckerkurve nach Zuckerzufuhr soll diese Verhältnisse kurz erläutern (vgl. Abb. 1).

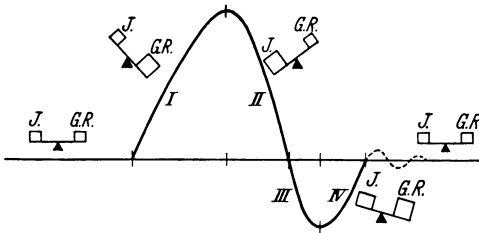


Abb. 1. Verhalten der Blutzuckerkurve nach Zuckerzufuhr.

Im Hungerzustand halten sich nach diesem Schema Insulin und Gegenregulation die Waage. In der I. Phase der Blutzuckerkurve, die durch einen steilen Anstieg des Blutzuckers gekennzeichnet ist, nehmen wir ein Überwiegen der Gegenregulation über das Inselprinzip an. Wir übergehen dabei wesentlich den alten Streit, ob der Blutzuckeranstieg ausschließlich durch einen

Übertritt des Zuckers vom Darm in die Leber und weiter in die Blutbahn bedingt ist (Resorptionstheorie), oder durch eine reflektorisch verursachte Mobilisierung von Leberzucker (Reiztheorie). Wichtig für unsere Vorstellung ist nur, daß wir nach Zuckerzufuhr ein primäres Ansprechen der Gegenregulation annehmen. Das Überwiegen der Gegenregulation führt zu einer vermehrten Zuckerabgabe in der Leber. In der II. Phase der Kurve, die ein rasches Absinken des Blutzuckers zeigt, kommt es zu einem reaktiven Gegenstoß des Inselorgans, wobei im Sinne von FALTA und POLLAK der erhöhte Blutzucker den adäquaten Reiz für das Inselorgan abgeben mag. In dieser II. Phase der Blutzuckerkurve nehmen wir also ein Überwiegen des Inselorgans über die Gegenregulation an, bedingt durch eine reaktive Mehrproduktion von Insulin. Der Überschuß an Insulin wurde erstmalig von STAUB durch seine bekannten Transfusionsversuche nachgewiesen. FALTA und BOLLER haben vor kurzem diesen Befund bestätigt. Ob es in der II. Phase der Kurve neben der vermehrten Ausschüttung von Insulin auch gleichzeitig zu einer Dämpfung der Gegenregulation kommt, ist bis jetzt nicht bekannt. Feststehend ist, daß der Blutzuckerabfall nach Erreichen des Ausgangswertes nicht Halt macht, sondern regelmäßig ein Unterschreiten des Nüchternwertes auftritt (III., hypoglykämische Phase). Die hypoglykämische Phase ist von einer großen Zahl von Autoren festgestellt worden (LIEFMANN und STERN, BÖNNINGER und FRANK, BANG, CHRISTOFFEL, NONNENBRUCH und SZYSKA, LIPSCHÜTZ, TALLERMANN, BRÖSAMLEN, GÖTZKY, FOLIN und BERGLUND, STAUB, eigene Untersuchungen mit HASENÖHRL). In dieser Phase der Blutzuckerkurve können, wie HASENÖHRL und ich gezeigt haben, ausgesprochen hypoglykämische Erscheinungen, Zittern, Schwitzen, Heißhunger usw. vorhanden sein. In der IV. Phase steigt endlich der Blutzucker wieder zum Ausgangsniveau an, wobei wieder im Sinne von FALTA der

subnormale Blutzucker den Reiz auf die Gegenregulation abgeben dürfte. Es ist anzunehmen, daß diesen nachweisbaren Schwankungen im Blutzuckerspiegel noch kleinere Wellen folgen, die aber mit unseren Untersuchungsmethoden nicht mehr sicher nachzuweisen sind. Für die Richtigkeit der Ansicht, daß der Blutzuckeranstieg nach Zuckerbelastung mit einer primären Reizung der Gegenregulation zusammenhängen dürfte, sprechen die eigenen, gemeinsam mit HASENÖHRL und SCHÖNBAUER durchgeführten Untersuchungen mit Entnervung der Leber. Wir konnten zeigen, daß bei Hunden der Blutzuckeranstieg nach Dextrosezufuhr durch diesen Eingriff deutlich abgeschwächt werden kann. Diese Untersuchungen zeigen weiter, daß dem Nervensystem ein wesentlicher Anteil an der Gegenregulation zukommt. Wie groß die primäre Reizwirkung des Zuckers auf die Gegenregulation sein kann, zeigen Untersuchungen von BOLLER und ÜBERRACK, denen es auch durch hohe Dosen von Insulin (100 E.) beim Normalen nicht gelungen ist, die alimentäre Hyperglykämie zu unterdrücken. Die vorgetragenen Ansichten über das Zustandekommen der Blutzuckerkurve nach Zuckerbelastung bedürfen gewiß noch weiterer Fundierung, sie stehen aber mit den beobachteten Tatsachen in gutem Einklang. Unabhängig davon halten wir aber ganz allgemein daran fest, daß der normale Ablauf des Zuckerstoffwechsels an die richtige Balance von Insulin und Gegenregulation gebunden ist.

#### **Der Diabetes als Balancestörung zwischen Inselorgan und Gegenregulation.**

Die bisherigen Ausführungen bringen es zwangsläufig mit sich, daß wir die diabetische Stoffwechselstörung nicht ausschließlich durch einen verschiedenen großen Mangel an Insulin erklären können, sondern als wesentlich eine Balancestörung von Insulin und Gegenregulation mit Überwiegen der letzteren annehmen müssen. Dabei stehen wir auf dem Standpunkt, daß bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine gewisse Minderleistung des Inselorgans die Hauptursache der Balancestörung ist. Wie ich bereits 1930 in einem Gastvortrag in Salzburg ausgeführt habe, gibt es Fälle, bei denen nach dem klinischen Verhalten der Inseldefekt ganz im Vordergrund der Störung steht und die Gegenregulation nach Art einer Selbsthilfe des Organismus auf ein subnormales Niveau eingestellt sein dürfte (insulärer Diabetes). Diesem, gut auf Insulin reagierenden Typus stehen die insulinresistenten Fälle gegenüber, bei denen eine vermehrte Aktivität der Gegenregulation als wesentlich für die Störung verantwortlich gemacht werden muß (Gegenregulationsdiabetes). Zwischen den beiden Extremen sind alle möglichen Übergänge anzunehmen. W. FALTA ist in letzter Zeit auf Grund klinischer und experimenteller Tatsachen zur Aufstellung eines insulären und insulinresistenten Diabetestypus gekommen.

Die Auffassung des Diabetes als einer Balancestörung zwischen zwei antagonistischen Systemen ist nicht nur von theoretischem Interesse, sondern auch für die Behandlung von großer Bedeutung. Während man bisher alle therapeutischen Fragen beim Diabetes ausschließlich vom Standpunkte des Inselorgans (Entlastung, Schonung, Training) betrachtet hat, ergibt sich nun die Möglichkeit und Notwendigkeit, bei unserem therapeutischen Handeln die Beeinflussung der Gegenregulation neben dem Inselorgan mitzuberücksichtigen. Eine Balancestörung kann rein theoretisch nicht nur durch Stärkung des Agonisten, sondern auch durch Schwächung des Antagonisten gebessert oder gehoben werden. Auf die Verhältnisse beim Diabetes übertragen heißt das, die

Stoffwechselstörung kann nicht nur durch Besserung der Inselfunktion, sondern auch durch Schwächung der Gegenregulation günstig beeinflußt werden. Für die prinzipielle Richtigkeit dieses Gedankenganges sprechen eine Reihe experimenteller Tatsachen. Hierher gehört das Experiment von ZUELZER mit gleichzeitiger Exstirpation des Pankreas und Unterbindung der Nebennierenvenen zur Ausschaltung des Adrenalinantagonisten. Ein analoger Versuch wurde mit einer glücklicheren Technik von G. VIALE (zit. nach CIMINATA) ausgeführt.

A. CIMINATA hat gezeigt, daß durch beiderseitige Entnervung der Nebennieren der Diabetes nach partieller Pankreatektomie beim Hund günstig beeinflußt werden kann. HASENÖHRL, SCHÖNBAUER und *ich* haben nach Durchschneidung der Nerven im Leberhilus bei vorher partiell pankreatektomierten Hunden ein Normalwerden der erhöhten Blutzuckerkurve nach Zuckerbelastung beobachtet. HOUSSAY und BIASOTTI haben beim totalen Pankreasdiabetes des Hundes durch gleichzeitige Exstirpation der Hypophyse, geringere Glykosurie und Acetonurie speziell während des Hungerns, geringere Gewichtsabnahme und viel längeres Überleben nach der Operation im Vergleich zu den Kontrollen mit intakter Hypophyse festgestellt. *Alle diese Versuche zeigen eindeutig, daß es unabhängig von einer direkten Beeinflussung des Inselorgans möglich ist, durch Dämpfung von Teilfaktoren der Gegenregulation (Adrenalinorgan, Hypophyse, Nervensystem) Störungen im Zuckerhaushalt zu bessern oder zu beheben. Bei Anerkennung dieser Befunde ist es in Hinkunft notwendig, bei allen Fragen des Zuckerhaushaltes neben dem Inselorgan auch die Gegenregulation als maßgebenden Faktor zu berücksichtigen.*

**Funktionsprüfung der Gegenregulation.** Wir haben im vorhergehenden Abschnitte der Gegenregulation eine entscheidende Rolle bei der Regulation des Zuckerstoffwechsels zuerkannt. Es ergibt sich daher die Frage, wie wir den Aktivitätszustand der Gegenregulation fallweise prüfen können. Wir verwenden zu diesem Zwecke den RADOSLAVSchen *Insulinversuch*. (Subcutane Injektion von 14 Einheiten Insulin in nüchternem Zustand und Blutzuckerbestimmung vorher, sowie nach 1, 2, 3 und 4 Stunden.) Da wir bei diesem Versuch immer die gleiche Insulinmenge geben, gestattet uns die Stärke des Blutzuckerabfalles einen Rückschluß auf den Aktivitätszustand der Gegenregulation. Bei geringem Blutzuckerabfall schließen wir auf eine starke Gegenregulation und umgekehrt, bei einem starken Blutzuckerabfall auf eine schwache Gegenregulation. Dabei nehmen wir an, daß uns die capillare Blutzuckerkurve nach Insulininjektion vorwiegend über die Gegenregulation in der Leber unterrichtet. Zur Prüfung der Gegenregulation im Gewebe haben daher HASENÖHRL und *ich* diesen Versuch durch gleichzeitige Bestimmung der venösen Blutzuckerkurve ergänzt. Große, capillarvenöse Spannungen beim Insulinversuch weisen auf eine schwache, geringe Spannungen auf eine starke Gegenregulation im Gewebe hin. Bei den folgenden Untersuchungen an normalen Menschen haben wir uns mit der Bestimmung der capillaren Blutzuckerkurve begnügt, da beim Nichtdiabetiker die capillar-venösen Spannungen beim Insulinversuch zu gering sind, um praktisch verwertet werden zu können.

Wir gehen nun zur Besprechung der früher aufgeworfenen Fragen über, wobei neben dem Inselorgan immer die Gegenregulation besonders berücksichtigt werden wird.

## VI. Kritische Erörterung der früher aufgestellten Probleme.

ad 1. *Wirkt eine kohlehydratarme und fettreiche Kost schädlich auf den Zuckershaushalt und wenn ja, wie ist diese Wirkung zu erklären?*

ADLERSBERG und PORGES haben als eine wesentliche Stütze ihres Lehrgebäudes Versuche herangezogen, die zeigen, daß die Toleranz für Kohlehydrate beim Gesunden, durch mehrtägige Ernährung mit einer kohlehydratarmen Eiweiß-Fettkost geschädigt wird. Diese Autoren finden in Übereinstimmung mit TRAUGOTT, STAUB, FRANK und LEISER, MALMROS, SHIRLEY SWEENEY u. a., daß nach einer Vorperiode mit kohlehydratarmer Eiweiß-Fettkost die Blutzuckercurve nach Dextrosebelastung viel höher ansteigt als bei den Kontrolluntersuchungen nach einer Vorperiode mit kohlehydratreicher, gemischter Kost. Bei den Zuckerbelastungsversuchen im Anschluß an die kohlehydratarme Vorperiode kommt es mitunter auch zur Zuckerausscheidung im Harn. Wie ist dieser Befund zu erklären? ADLERSBERG und PORGES nehmen an, daß durch den mehrtägigen Entzug der Kohlehydrate beim Gesunden eine Schädigung des Inselorgans auftritt und bringen diese Erscheinung in Analogie zum Hungerdiabetes. ADLERSBERG und PORGES haben auch nachgewiesen, daß diese Verschlechterung der Kohlehydrattoleranz nach dem Übergang der Eiweiß-Fettkost auf die ursprüngliche kohlehydratreiche, gemischte Kost noch durch einige Tage anhält. Diese Deutung der Versuche

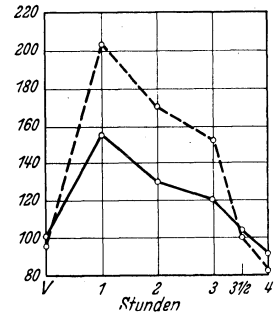


Abb. 2. Blutzuckercurve nach 80 g Dextrose.  
— Nach gemischter Kost,  
--- nach 4 Tagen Eiweiß-Fettkost.

ist bei ausschließlicher Berücksichtigung des Inselorgans sehr einleuchtend, kann aber bei genauerem Zusehen nicht aufrechterhalten werden. HASENÖHRL und ich haben uns zu zeigen bemüht, daß wir bei der Funktionsprüfung des Inselorgans mit Zucker neben dem hyperglykämischen Teil der Blutzuckercurve auch die hypoglykämische Phase berücksichtigen müssen. ADLERSBERG und PORGES haben ihre Blutzuckercurven nach 2, längstens 3 Stunden abgebrochen. Verfolgt man nun bei derartigen Versuchen aber die Blutzuckercurve über die 3. Stunde hinaus (eigene Untersuchungen mit HASENÖHRL), so zeigt sich, daß die erhöhte Blutzuckercurve nach der Vorperiode mit Eiweiß-Fettkost nach der 3. Stunde steil absinkt und eine stärkere hypoglykämische Phase aufweist, als die Kurve nach der Vorperiode mit gemischter Kost (vgl. Abb. 2).

Die hypoglykämische Phase der Blutzuckercurve wird heute allgemein als Ausdruck einer überschießenden Insulinproduktion aufgefaßt. Wenn wir auch nicht ausschließen können, daß für das Ausmaß der erreichten Hypoglykämie neben dem Insulinüberschuß auch eine Dämpfung der Gegenregulation (in der Leber?) mit von Bedeutung ist, so können wir aber jedenfalls auf Grund dieses Versuchsergebnisses irgendeine Funktionsschwäche des Inselorgans im Anschluß an die mehrtägige Ernährung mit Eiweiß-Fettkost als ganz unwahrscheinlich ablehnen. Wie kommt nun die stärkere hyperglykämische Phase zustande? Da wir eine Funktionsschwäche des Inselorgans als ganz unwahrscheinlich ausgeschlossen haben, bleibt uns nur die Annahme einer vermehrten Aktivität der Gegenregulation zur Erklärung übrig. Zur Klärung dieser Frage haben wir uns des RADOSLAVSchen Insulinversuches bedient. Entsprechend der Erwartung stellte sich heraus, daß nach der Vorperiode mit Eiweiß-Fettkost

die Insulinwirkung, gemessen am Blutzuckerabfall, schwächer ausgesprochen war als nach einer Vorperiode mit kohlehydratreicher gemischter Kost (vgl.

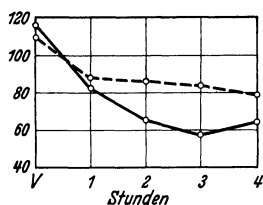


Abb. 3. Blutzuckerkurve nach 14 E Insulin.  
— Nach gemischter Kost,  
--- nach Eiweiß-Fettkost.

Insulinzufuhr (vgl. Abb. 4). Die bei diesen Versuchen auftretende, ausgesprochenere hypoglykämische Phase läßt sich zwanglos durch eine größere Ausschüttung von Insulin im Anschluß an den stärkeren

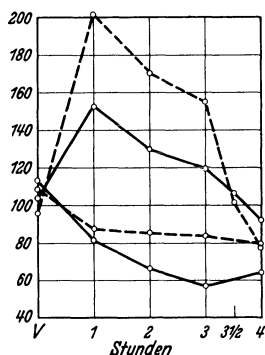


Abb. 4. Blutzuckerkurve nach Zuckerbelastung und nach Insulinzufuhr.  
— Nach gemischter Kost,  
--- nach Eiweiß-Fettkost.

Reiz auf das Inselorgan ausübt, daß nur wenig Insulin ausgeschüttet wird. Zur Erhärtung dieser Ansicht versuchten wir daher in der I. Phase der Blutzuckerkurve, durch künstliche Steigerung der Gegen-

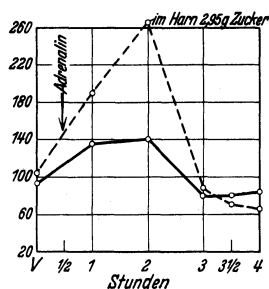


Abb. 5. Blutzuckerkurve nach 100 g Dextrose.  
— Zucker allein,  
---  $\frac{1}{2}$  Stunde nach dem Zucker 0,9 cc Adrenalin.

geäußerten Ansicht, daß die im ganzen flachere Dextrose-Blutzuckerkurve nach kohlehydratreicher Vorperiode durch eine Dämpfung bzw. die im ganzen steilere

Abb. 3). Da sich die beiden Kostformen nur durch den Kohlehydratgehalt unterscheiden, können wir daher sagen: Kohlehydratarmut der Kost führt zu einer Steigerung bzw. Kohlehydratreichtum zu einer Dämpfung der Gegenregulation. Wir kommen also dazu, die stärkere Hyperglykämie nach Zuckerzufuhr im Anschluß an die Vorperiode mit Eiweiß-Fettkost, durch eine Steigerung der Gegenregulation zu erklären. Sehr in struktiv für diese Erklärung ist die Gegenüberstellung der Blutzuckerkurven nach Zuckerbelastung und nach

Insulinzufuhr (vgl. Abb. 4). Die bei diesen Versuchen auftretende, ausgesprochenere hypoglykämische Phase läßt sich zwanglos durch eine größere Ausschüttung von Insulin im Anschluß an den stärkeren Reiz der vorangehenden höheren Hyperglykämie erklären. Für die Richtigkeit dieser Auffassung sprechen auch ältere Versuche von HASENÖHRL und *mir*. Es gibt stoffwechselgesunde Menschen, die nach Traubenzuckerbelastung eine auffallend flache Blutzuckerkurve aufweisen. Dieser Kurventypus wurde von BARRENSCHEEN und EISLER als Resorptionskurve beschrieben. Uns interessierte damals besonders die Deutung der sehr wenig ausgesprochenen hypoglykämischen Phase. Eine Funktionsschwäche des Inselorgans war mit Rücksicht auf die vorangehende geringe Hyperglykämie auszuschließen. Wir vermuteten daher, daß bei Vertretern dieses Kurventypus die Gegenregulation (in der Leber) auf den Zuckerreiz wenig anspricht und daß die dadurch bedingte geringe Hyperglykämie einen so schwachen

Reiz auf das Inselorgan ausübt, daß nur wenig Insulin ausgeschüttet wird. Zur Erhärtung dieser Ansicht versuchten wir daher in der I. Phase der Blutzuckerkurve, durch künstliche Steigerung der Gegenregulation mittels Injektion von Adrenalin, eine stärkere Hyperglykämie zu erzwingen und erwarteten uns daraufhin auch eine deutlichere hypoglykämische Phase. Wie die nachfolgende Figur zeigt, hat sich diese Vermutung als richtig erwiesen (Abb. 5).

Die damit bewiesene Möglichkeit der Überführung des flachen Typs der Blutzuckerkurve in den steilen Typ (Assimilationskurve von BARRENSCHEEN und EISLER) durch künstliche Steigerung der Gegenregulation, zeigt die Wichtigkeit des Zustandes der Gegenregulation nicht nur für den hyper-, sondern auch für den hypoglykämischen Teil der Blutzuckerkurve. Diese Versuche sprechen auch sehr für die Richtigkeit der früher

Blutzuckerkurve nach kohlehydratarmer Vorperiode, durch eine Aktivierung der Gegenregulation zustande kommt. Dieser Vorgang erscheint uns als ein instruktives Beispiel für die rationelle, energiesparende Arbeit des Organismus zu sein, der bisher in dem allgemeinen Satz „Kohlehydratzufuhr fördert die Kohlehydratassimilation“ ausgedrückt wurde.

Auf Grund des bisher Gesagten können wir die eingangs aufgeworfene Frage folgendermaßen beantworten: *Mehrtägige Ernährung mit einer kohlehydratarmen Eiweiß-Fettkost führt zu einer Verschlechterung der Kohlehydratassimilation, die nicht durch eine Funktionsschwäche des Inselorgans, sondern durch eine Aktivitätssteigerung der Gegenregulation erklärt wird.*

ad 2. Wir kommen nun zur Beantwortung der zweiten Frage: *Hat das Fett eine schädliche Wirkung auf den Zuckerhaushalt?*

Hierfür ist zunächst von Bedeutung, ob das Fett in gleicher Weise wie Kohlehydrat und Eiweiß als Zuckerbildner in Betracht kommt. Abgesehen von der Glycerinkomponente (10%) ist bis heute eine Zuckerbildung aus Fett nicht bewiesen. Der gegenteiligen Annahme v. NOORDENS und H. C. GEELMUYDENS kann daher vorläufig keine praktische Bedeutung zuerkannt werden. K. PETREN hat in Übereinstimmung mit E. ADLER, M. LABBÉ, B. THEODORESCU, O. FOLIN und H. BERGLUND den Nachweis gebracht, daß Fettzufuhr beim Gesunden den Blutzucker nicht beeinflußt. Beim Diabetiker verläuft die Blutzuckerkurve nach Fettzufuhr wie die Hungerkurve. Eigene, gemeinsam mit HASENÖHRL durchgeführte Untersuchungen konnten diese Befunde bestätigen. Diese Tatsachen machen die weitgehende Anwendung reichlicher Fettzufuhr beim Diabetes verständlich. Wie wir eingangs schon erwähnt haben, ist aber bereits den alten Diabetesforschern nicht entgangen, daß Überfütterung, die praktisch immer mit hohem Fettgehalt der Nahrung einhergeht, ungünstig auf den Zuckerhaushalt wirken kann, was zur Einführung von Hungertagen und von Unterernährung zur Unterstützung der Behandlung geführt hat. F. M. ALLEN hat dabei als wesentlich wirksamen Faktor die Verminderung des Gesamtumsatzes angesprochen. Die Tatsache, daß Senkung des Gesamtumsatzes durch Hunger oder Unterernährung beim Diabetes günstig wirken kann, wird heute nicht mehr bestritten. Es wurde aber außerdem nachgewiesen, daß eine calorienreiche Gemüse-Fettkost, durch die Verminderung des endogenen Eiweißumsatzes unter Umständen noch günstiger wirken kann (K. PETREN, NEWBURG und MARSH). Bezüglich der Rolle des Fettes als wichtigen Calorienträger wollen wir uns zunächst mit der Feststellung begnügen, daß Überfütterung (an der reichliche Fettzufuhr immer wesentlich beteiligt ist) durch Erhöhung des Gesamtumsatzes ungünstig, hingegen reichliche Fettzufuhr unter Umständen durch Einsparung von Eiweiß günstig wirken kann. Damit ist aber die Bedeutung des Fettes für den Zuckerhaushalt noch nicht erschöpft. ADLERSBERG und PORGES haben unabhängig vom Brennwert eine schädliche Wirkung des Fettes auf den Zuckerstoffwechsel angenommen. Ihre diesbezüglichen Forschungen gehen von dem Antagonismus der Fett- und Glykogenleber aus. Fettreiche Ernährung führt bekanntlich zur Bildung einer Fettleber, kohlehydratreiche Ernährung zur Bildung einer Glykogenleber. ADLERSBERG und PORGES berufen sich dabei auch auf Untersuchungen von BARENSCHEEN, FISCHLER und P. F. RICHTER, die ergeben haben, daß eine Glykogenleber von zugeführtem Kohlehydrat mehr als Glykogen festzuhalten vermag als eine glykogenarme Fettleber.

Bei Übertragung dieser Gedankengänge auf den Diabetes kommen sie zu der Feststellung, daß sich die Stoffwechsellage in dem Grade bessern müßte, als durch die therapeutischen Maßnahmen Fett in der Leber verdrängt und durch Glykogen ersetzt wird. ADLERSBERG und PORGES haben auch versucht, den supponierten schädlichen Einfluß des Fettes auf den Zuckerstoffwechsel nachzuweisen. Die Autoren gingen so vor, daß sie bei normalen Menschen zunächst die Blutzuckerkurve nach Belastung mit 100 g Dextrose bestimmten und diese Untersuchungen nach einigen Tagen starker Fettvermehrung in der Kost wiederholten. Vier derartige Versuche verliefen negativ. Nur bei einem Falle, der die fettreiche Kost durch 14 Tage nehmen konnte, zeigte die zweite Dextroseblutzuckerkurve einen höheren Blutzuckeranstieg mit geringer Glykosurie. Bei diesem Versuch wurde allerdings neben der Fettvermehrung auf 200 g, die Kohlehydratzufuhr auf 75 g pro Tag vermindert. Nun haben schon die früheren Versuche dieser Autoren gezeigt, daß Kohlehydratarmut der Kost zu einem höheren Blutzuckeranstieg bei Dextrosebelastung führt; es ist daher zumindestens sehr fraglich, ob der Ausfall dieses Versuches nur durch die Fettvermehrung oder vielmehr vor allem durch die Verminderung der Kohlehydratzufuhr zu erklären ist. Weiters führen die Autoren 4 Versuchsreihen an, wo sie den Einfluß vorangehender Kohlehydrat-, Fett- und Eiweißzufuhr auf den Verlauf der Dextroseblutzuckerkurve studiert haben. Die Versuchspersonen erhielten auf nüchternen Magen 25—30 g Dextrose bzw. 50—100 g Speck bzw. 200 g Kalbsbraten. 3 Stunden später wurde die Blutzuckerkurve nach 50 g Dextrose durch 2 Stunden bestimmt. Die Autoren schließen aus diesen Versuchen, daß vorangehende Darreichung von Fett oder Eiweiß die Blutzuckerkurve nach Zuckerbelastung nicht beeinflusst. In einer Fußnote wird angegeben, daß bei einigen Versuchen der Eindruck gewonnen wurde, als ob die Fettbelastung doch zu einer Verschlechterung der Kohlehydratassimilation geführt habe. Wegen der Inkonstanz dieses Befundes wurden jedoch daraus keine weiteren Schlüsse gezogen. Die Autoren hatten demnach als Nachweis einer schädlichen Wirkung von Fettüberlastung auf den Zuckerhaushalt nur den einen Versuch zur Verfügung, dem wir mit Rücksicht auf die gleichzeitige Beschränkung der Kohlehydratzufuhr keine Beweiskraft im Sinne der Autoren zuerkennen können. ADLERSBERG und PORGES haben sich in diesem Dilemma mit der Annahme geholfen, daß sich die schädliche Wirkung der Fettüberlastung erst bei längerer Versuchsdauer bemerkbar mache und daß solche langfristige Versuche mit der einen Ausnahme an dem Widerstand der Kranken scheitern. Nun haben aber BOLLER und UEBERACK zeigen können, daß bei gesunden Menschen nach mehrtägiger Ernährung mit der an der Abteilung FALTA bei Diabetes üblichen Standardkost die Dextrose-Blutzuckerkurve nicht selten zu abnorm hohem Blutzuckeranstieg mit Zuckerübertritt in den Harn führt. Die Zusammensetzung dieser Standardkost deckt sich praktisch fast vollständig mit der von ADLERSBERG und PORGES bei dem einen Versuch verwendeten Kost, sie ist fettreich und relativ kohlehydratarm. Wir würden daher bei unvoreingenommener Betrachtung aus den Versuchen von ADLERSBERG und PORGES den Schluß ziehen, daß Steigerung der Fettzufuhr bei gemischer Kost in der Regel keinen Einfluß auf die Kohlehydratassimilation ausübt und eine Verschlechterung derselben nur dann nachweisbar wird, wenn gleichzeitig die Kohlehydratzufuhr beschränkt wird.

Etwas später sind ADLERSBERG und PORGES neuerlich auf die Fettfrage zurückgekommen. Sie bestimmten wieder die Blutzuckerkurve bei Zufuhr von 50 g Dextrose nach einer Vorperiode mit gewöhnlicher gemischter Kost. Die Untersuchung wurde dann nach einem Tag mit einer Gemüse-Fettkost (200 g Fett) wiederholt, wobei der Patient am Abend dieses Gemüsetages 1 Tasse Tee mit 10 g Zucker und eine Milchspeise von 30 g Reis oder Grieß erhielt. Schließlich wurde die Zuckerbelastung nach einem fettfreien Gemüsetag mit dem gleichen Kohlehydratnachtsmahl ausgeführt. Bei diesen Versuchen ergab sich, daß nach der kohlehydratreichen gemischten Kost der Blutzuckeranstieg nach Zuckerbelastung in der Regel am niedrigsten, nach der fettreichen und kohlehydratarmen Gemüsekost am höchsten war, während die Werte nach der fettfreien und kohlehydratarmen Kost in der Regel in der Mitte und meist den nach gemischter Kost am nächsten lagen. Die Autoren schließen aus diesen Versuchen, daß die Darreichung einer größeren Fettmenge am Vortage, bei gesunden Versuchspersonen die Zuckertoleranz herabsetzt. Für die Versuche mit fettreicher und fettfreier Gemüsekost ist gegen diese Schlußfolgerung nichts einzuwenden, wenn man im Auge behält, daß bei beiden Kostformen der Kohlehydratgehalt sehr gering ist. Wenn man aber die Versuche nach gemischter Kost mitberücksichtigt, dann läßt sich im Gegensatz zu ADLERSBERG und PORGES sagen, daß das Entscheidende für die Kohlehydrattoleranz nicht der Fett-, sondern der Kohlehydratgehalt der Kost am Vortage sein dürfte. Die gemischte Kost enthält eine nicht unbedeutende Menge von Fett, und trotzdem schneidet sie besser ab als die fettfreie Gemüsekost, was offenbar nur mit dem größeren Kohlehydratgehalt zusammenhängt. Auf diese Frage soll später noch ausführlich eingegangen werden.

Wir kommen nun auf eigene Untersuchungen über diesen Gegenstand zu sprechen. Es wurden schon früher, gemeinsam mit HASENÖHRL ausgeführte akute Fettbelastungsversuche erwähnt, die weder beim Normalen noch beim Diabetiker einen Einfluß auf die Blutzuckerkurve erkennen ließen. Ich habe schon vor Jahren an der Abteilung FALTA den Einfluß von Variation der Fettzufuhr bei Diabetikern studiert. Über diese Untersuchungen orientiert die folgende Tabelle 1.

Aus der Tabelle geht hervor, daß bei den 6 Fällen ein deutlicher, leicht in die Augen springender Einfluß der Fettvariation zwischen 30 und 200 g weder auf den Insulinbedarf noch auf die Zuckerausscheidung erkennbar ist. Bei Fall 1 und 3 ist keinerlei Einfluß der Fettvariation auf den Insulinbedarf nachweisbar. Dabei handelt es sich im Falle 1 um eine kurzfristige Beobachtung, im Falle 2 wurde aber die fettarme Periode durch 10 Tage durchgeführt. Bei Fall 2 konnte man den Eindruck gewinnen, daß sich die 20tägige Periode mit fettarmer Kost günstig auf den Insulinbedarf ausgewirkt hat, da während dieser Zeit das Insulin von 80 auf 15 E abgebaut werden konnte. Nun wurde aber bei diesem Fall schon während der fettreichen Kost die Insulinmenge von 150 E auf 80 E reduziert, ohne daß Zucker im Harn aufgetreten wäre. Weiters sehen wir, daß in der auf die fettarme Periode folgenden 20tägigen fettreichen Perioden (mit 200 g Fett) das Insulin ganz weggelassen werden kann. Der ursprünglich hohe Insulinbedarf erklärt sich durch die damals bestehende phlegmonöse Entzündung, und wir sehen nicht selten, daß bei solchen Fällen nach Abheilung der eitrigen Erkrankung wesentliche Besserungen der Stoffwechsellage auftreten. Bei



Tabelle 1

| Fall            | Datum                  | K. G.     | %      | g      | Acet | Aceton-<br>essig-<br>säure | N<br>g | Blut-<br>zucker |
|-----------------|------------------------|-----------|--------|--------|------|----------------------------|--------|-----------------|
| 1. Leineke L.   | 15. 1. 28              | 83,6      | Ø      | Ø      |      | Ø                          |        |                 |
|                 | 16. 1. 28              |           | Ø      | Ø      |      | Ø                          |        |                 |
|                 | 17. 1. 28              |           | Ø      | Ø      |      | Ø                          |        |                 |
|                 | 18. 1. 28              | 82,4      | Spur   | Spur   |      | Ø                          |        |                 |
|                 | 19. 1. 28              |           | Ø      | Ø      |      | Ø                          |        |                 |
|                 | 20. 1. 28              |           | Ø      | Ø      |      | Ø                          |        |                 |
|                 | 21. 1. 28              |           | 0,15   | 3,15   |      | Ø                          |        |                 |
|                 | 22. 1. 28              | 81,1      | Ø      | Ø      |      | Ø                          |        |                 |
| 2. Nachledil E. | 3. 3. 28               | 75,4      | Ø      | Ø      |      | Spur                       |        |                 |
|                 | 4. 3. 28               |           | Ø      | Ø      |      | „                          |        |                 |
|                 | 5. 3. 28               | 75,8      | Ø      | Ø      |      | „                          |        |                 |
|                 | 6.—15. 3. 28           |           | Ø      | Ø      |      | neg.<br>Spur               |        |                 |
|                 | 16.—19. 3. 28          |           | Ø      | Ø      |      | neg.                       |        |                 |
|                 | 20.—24. 3. 28          |           | Ø      | Ø      |      | „                          |        | 172             |
| 3. Tabor, E.    | 15. 2. bis<br>9. 3. 28 | 80,6—81,2 | Ø      | Ø      |      | neg.                       |        |                 |
|                 | 10.—20. 3. 28          | 81,2—80,4 | Ø      | Ø      |      | „                          |        |                 |
|                 | 21. 3. 28              |           | Ø      | Ø      |      | „                          |        |                 |
| 4. Soma, P.     | 1.—4. 1. 28            | 64,3—64,2 | Ø      | Ø      |      | neg.                       |        |                 |
|                 | 5.—14. 1. 28           | 64,2—65,9 | Ø      | Ø      |      | „                          |        |                 |
| 5. Pirger, A.   | 6.—8. 3. 28            | 61,9—62   | 0,56—Ø | 5,54—Ø |      | neg.                       |        | 274             |
|                 | 9.—15. 3. 28           | 62—62,4   | Ø—0,76 | Ø—0,98 |      | „                          |        | 182             |
|                 | 16.—28. 3. 28          | 62,4—66,2 | Ø      | Ø      |      | „                          |        | 250             |
|                 | 29. 3. bis<br>2. 4. 28 | 66,2—66,6 | Ø      | Ø      |      | „                          |        |                 |
| 6. Horwat, E.   | 3. 7. 24               | 51        | 1,34   | 10,78  |      | Spur                       |        |                 |
|                 | 4. 3. 24               |           | 0,67   | 6,49   |      | „                          |        |                 |
|                 | 5. 7. 24               | 51,2      | Ø      | Ø      |      | neg.                       | 10,9   |                 |
|                 | 6. 7. 24               |           | Ø      | Ø      |      | Spur                       |        |                 |
|                 | 7. 7. 24               |           | Ø      | Ø      |      | „                          |        |                 |
|                 | 8. 7. 24               |           | Ø      | Ø      |      | +                          |        |                 |
|                 | 9. 7. 24               | 51,6      | Ø      | Ø      |      | +                          |        |                 |
|                 | 10. 7. 24              |           | Ø      | Ø      |      | Spur                       |        | 220             |

Fettvariation beim Diabetes.

| Eiweiß                                   | Kohlehydrat   | Fett<br>g | Ge-<br>müse<br>g | Insulin                    | Bemerkungen   |
|--|---|-----------|------------------|----------------------------|---|
| 150 g Fleisch,<br>2 Eier<br>2 Luftbrote  | 40 g Semmel,<br>30 g Reis,<br>100 g Kart.,<br>200 g Obers | 150       | 400              | 15 }<br>15 }<br>10 } 40 E  | Bei Standardkost 2,3—2,9 % Zucker (26 g).<br>Ø Aceton. 226 mg. % Blutzucker. Diätetische<br>Entzuckerung nicht möglich. Bei 60 E negativ.<br>Abbau des Insulins bis 40 E.   |
| dgl.                                     | dgl.  | 130       | 400              | dgl.                       |   |
| "  | "   | 130       | 400              | "                          |   |
| "  | "   | 30        | 400              | "                          |   |
| "  | "   | 30        | 400              | "                          |   |
| "  | "   | 30        | 400              | "                          |   |
| "  | "   | 30        | 400              | "                          |   |
| 150 g Fleisch,<br>2 Eier,<br>1 Luftbrot  | dgl.  | 30        | 900              | 5 }<br>5 }<br>5 } 15 E     | Wegen oberflächlicher Phlegmone Entzuckerung<br>bei Standardkost (180 g Fett) und 150 E Insu-<br>lin. Abbau des Insulins (9. 1.—1. 2.) von 150<br>auf 80 E. Vom 15. 2.—5. 3. 30 g Fett. Dabei<br>Insulinabbau von 80 auf 15 E. Bei Umschal-<br>tung auf 200 g Fett weiter zuckerfrei, kein<br>Aceton. Abbau des Insulins von 155 bis Ø vom<br>6.—20. 3.                     |
| dgl.                                     | "   | 30        | 900              | dgl.                       |   |
| "  | "   | 30        | 900              | "                          |   |
| "  | "   | 200       | 900              | "                          |   |
| "  | "   | 200       | 900              | 5 }<br>5 } 10 E            |   |
| 150 g Fleisch,<br>2 Eier,<br>2 Luftbrote | dgl.  | 150       | 500              | 15 }<br>10 }<br>10 } 35 E  | Bei Standardkost (150 g Fett) und 30 E Insulin<br>geringe Zuckerausscheidung (8—14 g). —<br>Bei 35 E zuckerfrei. Umschaltung auf 30 g<br>Fett durch 10 Tage. Harn immer zuckerfrei,<br>keine Hypo. Umstellung auf 200 g Fett bringt<br>keine Änderung.  |
| dgl.                                     | "   | 30        | 500              | dgl.                       |   |
| "  | "   | 200       | 500              | "                          |   |
| 150 g Fleisch,<br>2 Eier,<br>1 Luftbrot  | dgl.  | 30        | 600              | 90—75 E                    | Bei Standardkost 5,3—6 % (191—222 g) Zucker.<br>Ø Aceton. Blutzucker 395 mg. %. Bei 90 bis<br>80 E Insulin negativ bis 11,4 g Zucker. Bei<br>Umschaltung auf 30 g Fett negativ bis 9 g<br>Zucker, später bei 90 und 75 E negativ. Bleibt<br>negativ bei Umschaltung auf 150 g Fett.   |
| dgl.                                     | "   | 150       | 600              | 75 E                       |   |
| 50 g Fleisch,<br>2 Eier,<br>1 Luftbrot   | dgl.  | 230       | 900              | 40 }<br>40 }<br>30 } 110 E | Bei Standardkost (200 g Fett) 4,5 % (194 g) Zucker,<br>Aceton ++. Blutzucker 200 mg. %. Ent-<br>zuckerung bei 110 E Insulin. Dabei Blutzucker<br>274 mg. %. Umschaltung auf 30 g Fett und<br>Insulinabbau auf 65 E. Bei Umschaltung auf<br>210 g Fett bleibt Harn negativ. Bei neuer-<br>licher Umschaltung auf 30 g Fett, Harn zucker-<br>frei, keine Hypoglykämie.        |
| dgl.                                     | "   | 30        | 900              | 110—65 E                   |   |
| "  | "   | 210       | 900              | 25 }<br>20 }<br>20 } 65 E  |   |
| "  | "   | 30        | 900              | dgl.                       |   |
| "  | "   | 30        | 900              | "                          |   |
| 100 g Fleisch,<br>5 Eier,<br>100 Käse    | Ø   | 30        | 600              | Ø                          | Bei Standardkost (150 g Fett) 1,3—2,7 % / 23 bis<br>54 g) Zucker, Spur Aceton. Entzuckerung ge-<br>lingt durch knappe Eiweißkost mit 150 g Fett.<br>Toleranzgrenze bei 25 g Semmel. Neuerliche<br>Entzuckerung, eiweißreiche Kost mit 30 g Fett.<br>Bei Umschaltung auf 200 g Fett bleibt Harn<br>zuckerfrei, Aceton wird positiv, sinkt aber am<br>5. Tag wieder auf Spur. |
| dgl.                                     | Ø   | 30        | 600              | Ø                          |   |
| "  | Ø   | 30        | 600              | Ø                          |   |
| "  | Ø   | 150       | 600              | Ø                          |   |
| "  | Ø   | 200       | 600              | Ø                          |   |
| "  | Ø   | 200       | 600              | Ø                          |   |
| "  | Ø   | 200       | 600              | Ø                          |   |

Fall 4 kann während der fettarmen Periode wohl das Insulin von 90 auf 75 E abgebaut werden, doch bleibt in der folgenden 12tägigen Periode mit 150 g Fett der Insulinbedarf unverändert. Bei Fall 5 ist vielleicht ein gewisser Einfluß der Fettzufuhr erkennbar. Bei sehr fettreicher Kost (230 g) beträgt der Insulinbedarf 110 E, der Blutzucker ist hoch (274 mg-%). Während einer 7tägigen Periode mit 30 g Fett kann das Insulin auf 65 E vermindert werden, der Blutzucker sinkt auf 182 mg-%. Während der folgenden 13tägigen Periode mit 210 g Fett bleibt der Insulinbedarf wohl unverändert, aber der Blutzucker steigt bis 250 mg-%. Bei dem letzten Fall (6) wurde bei einer eiweißreichen Kost mit 30 g Fett der Harn zucker- und acetonfrei. Bei Umschaltung auf 200 g Fett blieb der Harn zuckerfrei, es kam aber zum Auftreten von Aceton, das aber am 5. Tage wieder bis auf Spuren zurückging.

*Aus den mitgeteilten Versuchen geht demnach hervor, daß Variation der Fettmenge zwischen 30 und 230 g bei sonst gleichbleibender Kost, mit einer Ausnahme keinen deutlichen Einfluß auf den Insulinbedarf und die Zuckerausscheidung ergeben hat.* Bei diesen Versuchen kann man den Einwand machen, daß die einzelnen Versuchsperioden zu kurz waren, um einen Einfluß des Fettes nachzuweisen. ADLERSBERG und PORGES betonen, daß sich der „schädliche“ Einfluß des Fettes erst bei langdauernden Versuchen aufzeigen läßt. Wir haben allerdings in der umfangreichen Monographie dieser Autoren nur eine einzige Beobachtung gefunden, die den unseren insofern analog ist, als ohne Veränderung des Kohlehydrat- und Eiweißgehaltes nur der Einfluß einer beträchtlichen Fettvermehrung auf den Insulinbedarf studiert wurde. Dieser Fall wurde bei Probediät auf Insulin eingestellt und dann durch 22 Tage das Fett um 150 g vermehrt. Es zeigte sich keine Änderung des Insulinbedarfes. Bei den übrigen Beobachtungen von ADLERSBERG und PORGES wurde neben der Fettverminderung gleichzeitig eine Vermehrung des Kohlehydrat- und Eiweißgehaltes vorgenommen. Es erscheint demnach nicht leicht zu sein, durch ausschließliche Änderung der Fettzufuhr einen Einfluß auf den Zuckerhaushalt bzw. den Insulinbedarf nachzuweisen. In dem Lehrbuch von NOORDEN und ISAAC ist ein Fall erwähnt, bei dem durch starke Verminderung der Fettmenge die Tagesblutzuckerkurve zunehmend erniedrigt wurde, bis zum Auftreten von hypoglykämischen Werten. HASENÖHRL und *ich* haben vor Jahren über einen genau beobachteten Fall aus der Abteilung FALTA berichtet, bei dem ausschließliche Änderung der Fettzufuhr einen sehr ausgesprochenen Einfluß hatte. Bei der fettreichen Standardkost schied der Patient, ein typischer jugendlicher Diabetiker, trotz hoher Insulinzufuhr (200 E täglich) 30—40 g Zucker im Harn aus, er war also beträchtlich insulinresistent. Bei Reduktion der Fettmenge auf 30 g verschwand in wenigen Tagen diese Insulinresistenz, der Kranke war bei 70—90 E Insulin zuckerfrei. Während der fettreichen Kost war der Nüchternblutzucker sehr hoch, zwischen 278 und 322 mg-% und sank während fettarmer Kost auf 206 bzw. 208 mg-% ab. Auch die Zuckerbelastungskurve (mit 50 g Dextrose) zeigte in den verschiedenen Perioden ein sehr auffälliges und typisches Verhalten. Bei fettreicher Kost war die capillare Blutzuckerkurve auf ein höheres Niveau verschoben, die capillar-venösen Spannungen waren wie bei einem Nichtdiabetiker deutlich ausgesprochen. Bei fettarmer Kost war die capillare Blutzuckerkurve im ganzen niedriger, die capillar-venösen Spannungen waren sehr gering, wie bei den typischen insulinären Diabetesfällen.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß es vereinzelte Fälle gibt, bei denen ausschließliche Änderung der Fettzufuhr einen prompten und ausgesprochenen Einfluß auf den Insulinbedarf bzw. auf die Insulinempfindlichkeit hat. Es ist nun die Frage, worauf diese Erscheinung zurückzuführen ist. Wir haben früher die Ansicht ausgesprochen, daß bei dem RADOSLAVSchen Insulinversuch eine starke Insulinwirkung für eine geringere, eine verminderte Insulinwirkung für eine höhere Aktivität der Gegenregulation (speziell in der Leber) spricht. Bei dem eben geschilderten Fall, der bei hoher Fettzufuhr insulinresistent, bei niedriger Fettzufuhr normal insulinempfindlich war, können wir daher diese Erscheinung mit Aktivitätsschwankungen der Gegenregulation am besten erklären. Das Fett würde nach dieser Vorstellung also die Gegenregulation (in der Leber) aktivieren. Ältere Untersuchungen von HASENÖHRL und mir sprechen im gleichen Sinne. Wir konnten zeigen, daß 3 Stunden nach Zufuhr von 50 g Fett auf nüchternen Magen, die Adrenalinblutzuckerkurve auf viel höhere Werte ansteigt als im Hungerkontrollversuch. Fettzufuhr steigert demnach die zuckermobilisierende Wirkung des Adrenalins.

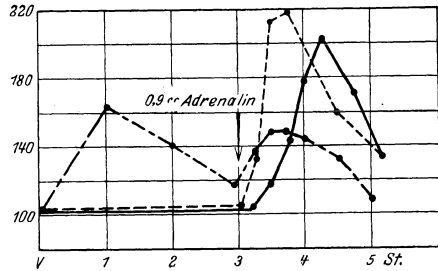


Abb. 6. — Wasser-Adrenalin; --- Fett-Adrenalin; - - - Zucker-Adrenalin. Aus DEPISCH u. HASENÖHRL: Klin. Wschr. 1929, Nr 5.

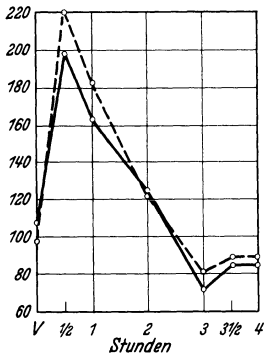


Abb. 7. Blutglukosekurve nach 100 g Dextrose. — Dextrose allein, --- 2 1/2 Stunden vor der Dextrose 50 g Olivenöl.

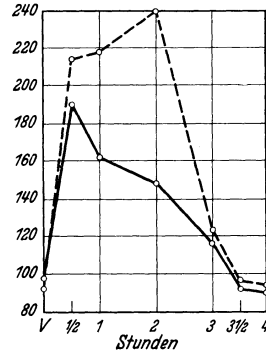


Abb. 8. Blutglukosekurve nach 100 g Dextrose. — Dextrose allein (Harn negativ), --- 2 Stunden vor der Dextrose 50 g Olivenöl (im Harn 3,2 g Zucker).

Ältere Untersuchungen hatten ganz im Gegensatz dazu ergeben, daß 3 Stunden nach Zuckerzufuhr die Adrenalinblutzuckerkurve deutlich niedriger ausfällt als bei der Hungerkontrolle. In Übereinstimmung mit unseren bisherigen Anschauungen lassen sich diese Befunde am besten so deuten, daß durch Fettzufuhr die Gegenregulation (in der Leber) aktiviert, durch Kohlehydratzufuhr gedämpft wird (vgl. Abb. 6).

In gleicher Weise scheinen die folgenden Befunde mit einer Aktivierung der Gegenregulation zu erklären zu sein. Wir machten in Übereinstimmung mit ADLERSBERG und PORGES die Beobachtung, daß der hyperglykämische Teil der Blutglukosekurve nach Zuckerbelastung, durch 2 Stunden vorher erfolgende Zufuhr von 50 g Fett in die Höhe getrieben werden kann (vgl. Abb. 7 u. 8).

Wir konnten weiters zeigen, daß auch die hypoglykämische Phase der Dextroseblutzuckerkurve durch Fettzufuhr abgeschwächt werden kann. Gelegentlich ist es uns auch gelungen, im RADOSLAVSchen Insulinversuch eine Verminderung der Insulinwirkung durch vorherige Fettzufuhr nachzuweisen (vgl. Abb. 9).

Speziell dieser letzte Versuch mit Abschwächung der Insulinwirkung durch Fettzufuhr, spricht nach unserer Meinung dafür, daß durch Fett die Gegenregulation (in der Leber) gesteigert werden kann. Nun haben schon ADLERSBERG und PORGES hervorgehoben, daß sich bei ihren Versuchen nicht regelmäßig der „schädliche“ Einfluß des Fettes auf den Zuckerhaushalt nachweisen ließ. Dies könnte zum Teil darauf zurückzuführen sein, daß die Fettresorption bei den einzelnen Menschen verschieden ist. Wie die Beobachtungen beim Diabetes

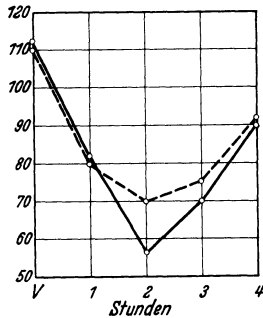


Abb. 9. Insulinversuch mit und ohne Fett.  
— nach 12 E Insulin allein,  
--- 2 Stunden vor dem Insulin 50 g Olivenöl.

gelehrt haben, scheint außerdem die individuell anscheinend sehr verschiedene Ansprechbarkeit der Gegenregulation auf Fett von besonderer Bedeutung zu sein. Wir haben in Übereinstimmung mit der älteren Diabetesliteratur gesehen, daß es besonders „fetteempfindliche“ Fälle von Diabetes gibt. Wir möchten diese Fetteempfindlichkeit mit einer besonderen Ansprechbarkeit der Gegenregulation in Zusammenhang bringen und glauben, daß auch beim Nichtdiabetiker diese Ansprechbarkeit sehr verschieden sein kann. Von diesem Gesichtspunkt aus scheinen uns die positiven Befunde viel mehr zu besagen als die negativen. Auf Grund des Gesagten können wir unsere 2. Frage folgendermaßen beantworten: Das Fett kann unter Umständen einen dem Insulin entgegengesetzten „schädlichen“ Einfluß auf den

Zuckerhaushalt haben, den wir mit einer Aktivierung der Gegenregulation (in der Leber) in Zusammenhang bringen.

ad. 3. Wir kommen nun zur Besprechung unserer 3. Frage: *Wie wirkt das Prinzip der vermehrten Belastung mit Zuckerbildnern, und gibt es ein Training des diabetischen Inselorgans?*

Es ist eine der ältesten und bestfundierten Erfahrungen beim Diabetes, daß Steigerung der Kohlehydratzufuhr die Zuckerausscheidung vermehrt und Reduktion der Kohlehydrate dieselbe vermindert. Diese Beobachtung ist im alten Sinne so zu deuten, daß vermehrte Belastung des Inselorgans ungünstig Entlastung günstig wirkt. Beim Nichtdiabetiker liegen die Verhältnisse anders. Wie ich schon vor Jahren zeigen konnte, läßt sich das gesunde Inselorgan durch tägliche hohe Zuckerzufuhr auf nüchternen Magen (Zuckerfrühstück) nach Art eines Trainings zu einer nachhaltigen Funktionssteigerung bringen. Das Auftreten eines Heißhungers am 3. oder 4. Tag der Behandlung mit dem Zuckerfrühstück, die zwangsläufig vermehrte Nahrungsaufnahme und die rasche Gewichtszunahme sind so weitgehend analog mit den Erscheinungen während einer Insulinmastkur (FALTA), daß an dem Auftreten eines Hyperinsulinismus unter der Zuckerkur nicht zu zweifeln ist. Für die Richtigkeit dieser Auffassung spricht auch der Ausfall der Funktionsprüfung des Inselorgans während einer erfolgreichen Mastkur mit dem Zuckerfrühstück (vgl. Abb. 10<sup>1</sup>).

<sup>1</sup> Aus „DEPISCH und HASENÖHRL: Die alimentäre Hypoglykämie als Funktionsprüfung des Inselorgans. Z. exper. Med. 1927, 86.

Die Kurven stammen von einem untergewichtigen Mädchen, das im Verlauf von 8 Tagen unter dem Zuckerfrühstück den typischen Heißhunger entwickelte und um 2 kg zunahm. Die Funktionsprüfung vor der Behandlung fiel normal aus. Nach 3 Tagen Zuckerfrühstück war bereits die Hyperglykämie geringer (172 mg-% gegenüber 210 mg-%), die hypoglykämische Phase stärker ausgesprochen. Nach 8 Tagen war eine weitere Erniedrigung der hyperglykämischen (144 mg-%) und eine Verstärkung der hypoglykämischen Phase festzustellen. Die weitgehende Analogie der Dextroseblutzuckerkurve während des Zuckerfrühstückes und im Anschluß an eine Gangunterbindung des Pankreas bei Tieren mit nachgewiesener Überproduktion von Insulin (HERXHEIMER), spricht eindeutig dafür, daß bei gesunden Menschen durch reichliche Zucker-

zufuhr eine echte Funktionssteigerung des Inselorgans ausgelöst werden kann. Schon die ersten Erfahrungen hatten mir gezeigt, daß dieses „Training“ des Inselorgans nicht bei jedem Menschen gelingt. Ich habe daher schon in meiner ersten Publikation empfohlen, das Zuckerfrühstück nur durch 14 Tage bis maximal 3 Wochen zu geben und bei Ausbleiben einer Gewichtszunahme in der ersten Woche, die Behandlung abzubrechen. Was geschieht nun, wenn man diese

starke Belastung des Inselorgans durch lange Zeit fortsetzt? Ich verfüge über eine Beobachtung bei einem 31jährigen Mann, der begeistert von der anfänglichen prompten Steigerung des Hungergefühles und der Gewichtszunahme, entgegen meiner strikten Verordnung, das Zuckerfrühstück durch  $\frac{3}{4}$  Jahre durchgeführt hat. In diesem Zeitpunkt war der Patient auffallend nervös geworden, hatte stark an Gewicht abgenommen und klagte über vermehrtes Durstgefühl. Im Harn waren bei gemischter Kost geringe Mengen von Zucker vorhanden, der Nüchternblutzucker war erhöht, die Blutzuckerkurve nach Belastungsfrühstück sprach für einen typischen leichten Diabetes (hoher Gipfel der Kurve, nach 2 Stunden Blutzucker noch 244 mg-%). Auf zeitweisen vollständigen Entzug des Zuckers bildete sich die Störung langsam zurück. 2 und 3 Jahre später waren noch immer bei gemischter Kost zeitweise Spuren von Zucker im Harn (bis 0,22%, der Blutzucker bewegte sich nüchtern an der obersten Grenze der Norm (121—124 mg-%). Erst im 4. Jahre wurde der Harn wieder dauernd zuckerfrei und der Nüchternblutzucker normal (113 mg-%). Diese Beobachtung erscheint deshalb wichtig, weil sie bei einem Fall das Nacheinander von Training und Erschöpfung des Inselorgans durch vermehrte Belastung mit Kohlehydrat zeigt. ADLERSBERG und PORGES haben in akuten Versuchen bei Gesunden ganz Ähnliches gefunden. Eine relativ kleine Zuckermenge fördert regelmäßig die Assimilation einer nachfolgenden größeren Zuckermenge (TRAUGOTT-STAUBSCHER Effekt). Bei Umkehr der Versuchsanordnung zeigte sich, daß durch die vorangehende Belastung mit einer großen Zuckermenge die Assimilation einer

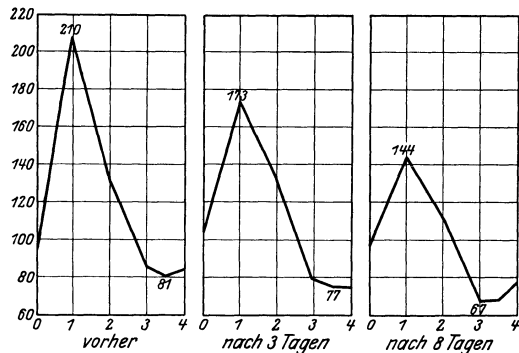


Abb. 10. Funktionsprüfung des Inselorgans während einer Mastkur mit „Zuckerfrühstück“.  
Aus DEBISCH u. HASENÖHRL: Z. exper. Med. 1927.

nachfolgenden kleinen *Zuckermenge* eher verschlechtert wird. Auch die langanhaltende beträchtliche Hyperglykämie nach protrahierter venöser Zuckerezufuhr verschlechtert die Assimilation nachfolgender venöser oder oraler Zuckergaben. Die Versuche von TRAUGOTT bei Diabetikern stehen mit dieser Auffassung in bester Übereinstimmung: Zuckermengen, die zum Auftreten einer stärkeren Hyperglykämie führten, verschlechterten beim Diabetes eher die Assimilation einer folgenden Zuckerezufuhr. Wurde hingegen die erste Zuckermenge so niedrig dosiert, daß keine stärkere Blutzuckersteigerung auftrat, dann war auch die Hyperglykämie nach einer zweiten Zuckergabe geringer. Die Gesamtheit dieser Untersuchungen spricht dafür, daß es beim Normalen möglich ist, durch reichliche Kohlehydratzufuhr (Zuckerfrühstück), das Inselorgan zu trainieren und zu einer Steigerung der Funktion zu bringen. Diese Untersuchungen sprechen weiters dafür, daß Überbelastung des Zuckerhaushaltes durch langdauernde Zuckerezufuhr oder durch Erzeugung einer beträchtlichen Hyperglykämie, schon beim Gesunden ungünstig, und zwar offenbar durch Erschöpfung des Inselorgans wirken kann. Beim Diabetiker tritt diese Überbelastung unter Umständen schon bei kleinen Mengen von Zuckerbildnern auf, so daß die günstige Wirkung der Schonungsbehandlung mit Reduktion der Zuckerbildner vollkommen verständlich ist.

Wenn wir demnach bei stoffwechselgesunden Menschen die Möglichkeit eines Trainings des Inselorgans als erwiesen betrachten, so müssen wir diese Möglichkeit beim Diabetiker ablehnen, da wir gesehen haben, daß bereits bei funktionstüchtigem Inselorgan eine zu starke oder zu anhaltende Belastung ungünstig wirken kann. Worauf ist also die gelegentliche gute Wirkung vermehrter Zufuhr von Zuckerbildnern beim Diabetes zurückzuführen, wenn wir ein Training des Inselorgans als vollkommen unwahrscheinlich ausschließen? Es bleibt uns zur Erklärung dieses paradoxen Phänomens nur die Annahme einer Beeinflussung der Gegenregulation übrig. Unsere bisherigen Untersuchungen über den Zustand der Gegenregulation bei kohlehydratreicher, gemischter und kohlehydratarmer Eiweiß-Fettkost weisen uns bereits auf den richtigen Weg. Es hat sich gezeigt, daß Kohlehydratreichtum dämpfend, also günstig, Kohlehydratarmut erregend, also ungünstig, auf die Gegenregulation wirkt. Wir haben nun zur Ergänzung dieser Befunde den Zustand der Gegenregulation bei verschiedenen bei der Diabetesbehandlung üblichen Kostformen untersucht.

**Der Einfluß verschiedener Kostformen auf den Zustand der Gegenregulation beim Normalen.** Wir bedienten uns bei diesen Untersuchungen wieder des RADOSLAWSCHEN Insulinversuches. Die stoffwechselgesunden Versuchspersonen wurden zunächst bei gemischter Spitalkost untersucht. Dann wurde durch 3 Tage die in der Diabetesbehandlung übliche Eiweiß-Fettkost gegeben und nachher der Insulinversuch wiederholt. In der gleichen Weise wurde nun nach einer 3 bis 5tägigen Periode mit einer fettreichen (150—180 g Fett) Mehlfrüchte-Gemüse kost (nach FALTA) und nach einer fettarmen (30—50 g Fett) sehr Mehlfrüchte-reichen Kost vorgegangen. Wir haben das Ergebnis dieser Versuche in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Aus der Tabelle geht zunächst hervor, daß von den 5 Fällen 4mal (Fall 1, 2, 4, 5) die Insulinwirkung, gemessen am tiefsten erreichten Blutzuckerwert, nach der Eiweiß-Fettkost am schwächsten ausgesprochen war. Wir schließen

Tabelle 2. Insulinversuche mit 14 E subcutan (RADOSLAV-Versuche).

| Fall                             | Zeit   | Nach gemischter Kost |    | Nach Eiweiß-Fettkost |    | Nach fettreicher Mehlfrüchtekost |    | Nach fettarmer Mehlfrüchtekost |    |
|----------------------------------|--------|----------------------|----|----------------------|----|----------------------------------|----|--------------------------------|----|
|                                  |        |                      |    |                      |    |                                  |    |                                |    |
| Nr. 1. Erb., Juliane<br>38jährig | vorher | 118                  |    | 110                  |    | 118                              |    | 97                             |    |
|                                  | 1 Std. | 84                   |    | 88                   |    | 81                               |    | 67                             |    |
|                                  | 2 Std. | 67                   |    | 86                   |    | 74                               |    | 68                             |    |
|                                  | 3 Std. | 58                   | 60 | 84                   |    | 67                               |    | 63                             |    |
|                                  | 4 Std. | 75                   |    | 79                   | 31 | 63                               | 55 | 52                             | 45 |
| Nr. 2. Fri., Antonie<br>35jährig | vorher | 112                  |    | 108                  |    | 123                              |    | 111                            |    |
|                                  | 1 Std. | 98                   |    | 90                   |    | 100                              |    | 75                             |    |
|                                  | 2 Std. | 75                   | 37 | 89                   |    | 74                               | 49 | 79                             |    |
|                                  | 3 Std. | 114                  |    | 86                   |    | 76                               |    | —                              |    |
|                                  | 4 Std. | 112                  |    | 81                   | 27 | 98                               |    | 65                             | 46 |
| Nr. 3. Fr., Cäcilie<br>55jährig  | vorher |                      |    | 108                  |    | 121                              |    | 123                            |    |
|                                  | 1 Std. |                      |    | 88                   |    | 106                              |    | 104                            |    |
|                                  | 2 Std. |                      |    | 79                   | 29 | 86                               |    | 84                             | 39 |
|                                  | 3 Std. |                      |    | 92                   |    | 82                               |    | 93                             |    |
|                                  | 4 Std. |                      |    | 102                  |    | 81                               | 40 | 96                             |    |
| Nr. 4. Wrz., Alois<br>18jährig   | vorher |                      |    | 116                  |    | 106                              |    | 104                            |    |
|                                  | 1 Std. |                      |    | 88                   |    | 81                               |    | 67                             |    |
|                                  | 2 Std. |                      |    | 84                   |    | 77                               |    | 63                             | 41 |
|                                  | 3 Std. |                      |    | 81                   | 35 | 75                               | 31 | 72                             |    |
|                                  | 4 Std. |                      |    | 88                   |    | 84                               |    | 79                             |    |
| Nr. 5. Ba., Antonie<br>17jährig  | vorher | 109                  |    | 110                  |    | 100                              |    | 132                            |    |
|                                  | 1 Std. | 70                   |    | 79                   |    | 63                               |    | 92                             |    |
|                                  | 2 Std. | 54                   | 55 | 79                   |    | 65                               |    | 68                             |    |
|                                  | 3 Std. | 62                   |    | 68                   | 42 | 60                               | 40 | 67                             |    |
|                                  | 4 Std. | 67                   |    | 77                   |    | 67                               |    | 61                             | 71 |

daraus, daß die Aktivität der Gegenregulation nach der kohlehydratarmen Eiweiß-Fettkost am größten war. Wenn wir nun die übrigen Kostformen nach ihrer Wirkung auf die Gegenregulation miteinander vergleichen, so finden wir, daß die stärkste Insulinwirkung (also schwächste Gegenregulation) 3mal nach der fettarmen Mehlfrüchtekost vorhanden war (Fall 1, 2, 4). Bei den 3 Fällen mit gleichzeitiger Untersuchung nach gemischter Kost, war allerdings der Unterschied gegen die Untersuchung nach gemischter Kost einmal innerhalb der Fehlergrenze der Methode (Fall 1) und ein andermal war die gemischte Kost der fettarmen Mehlfrüchtekost sogar eher überlegen (Fall 5). Was nun das Verhalten der fettreichen Mehlfrüchtekost betrifft, so war ihre Wirkung 3mal praktisch gleich mit der gemischten Kost (Fall 1, 2, 5). Einmal (Fall 5) war auch die Wirkung der fettreichen und fettarmen Mehlfrüchtekost untereinander nicht verschieden.

Bei dem negativ verlaufenen Fall 3 handelt es sich um eine fettsüchtige Kranke, die während der Eiweiß-Fettkost die fettreichen Gemüse nicht vollständig aufessen konnte. Der Fall 4 mit wenig ausgesprochenem Ergebnis, hatte am 3. Tag der Eiweiß-Fettkost heimlich abends eine Semmel gegessen. Dies zeigt die Schwierigkeiten derartiger Untersuchungen und erklärt auch die geringe Zahl der untersuchten Fälle. Trotzdem glauben wir mit der nötigen Reserve aus den erhobenen Befunden folgende Schlüsse ziehen zu können:



1. Eine kohlehydratarme Eiweiß-Fettkost wirkt im Vergleich zur gewöhnlichen gemischten Kost, im Vergleich zu der fettreichen und fettarmen Mehlfrüchtekost ungünstig (steigernd) auf die Gegenregulation.

2. Die Wirkung der drei mehlfrüchtehaltigen Kostformen auf die Gegenregulation ist untereinander nicht wesentlich verschieden. Die fettarme, besonders mehlfrüchtereiche Kost zeigt keinen regelmäßigen Unterschied in der Wirkung gegenüber der fettreichen, mehlfrüchtereichen gemischten Kost.

3. Die dämpfende Wirkung der drei mehlfrüchtehaltigen Kostformen auf die Gegenregulation scheint daher vielmehr mit dem verschiedenen großen Gehalt an Mehlfrüchten, als mit dem Fettgehalt zusammenzuhängen.

Wir können daher unsere 3. Frage folgendermaßen beantworten:

Die vermehrte Belastung mit Kohlehydraten führt zu einer Dämpfung der Gegenregulation und kann auf diesem Wege günstig auf den Zuckerhaushalt wirken. Beim Normalen erscheint die Möglichkeit eines Trainings und einer Funktionssteigerung des Inselorgans durch reichliche Kohlehydratzufuhr erwiesen. Beim Diabetiker hingegen müssen wir die Möglichkeit eines solchen Trainings ablehnen und eine primäre Schädigung des Inselorgans durch Überlastung mit Kohlehydraten annehmen. Die gelegentliche günstige Wirkung vermehrter Kohlehydratzufuhr beim Diabetes kann nur auf dem Umwege über eine Dämpfung der Gegenregulation angenommen werden.

Bevor wir auf die Nutzenanwendung dieser Vorstellungen für die Behandlung des Diabetes eingehen können, ist es notwendig, noch kurz die Rolle des Eiweißes im Zuckerhaushalt zu besprechen.

## VII. Eiweiß- und Kohlehydratstoffwechsel.

Die Frage der Eiweißzufuhr gehört zu den meistumstrittenen Problemen in der Behandlung des Diabetes und ist auch heute noch nicht endgültig geklärt. Die komplizierte Wirkung der Eiweißsubstanzen ist teilweise durch ihre komplexe Zusammensetzung verständlich. Es kann heute als feststehend angenommen werden, daß ein Teil des Eiweißes im Körper zu Zucker umgewandelt wird. Über das Ausmaß der Zuckerbildung aus Eiweiß sind aber die Meinungen geteilt. W. FALTA nimmt an, daß 80% des Eiweißes im Körper zu Zucker umgewandelt werden, während amerikanische Autoren aus rein chemischen Überlegungen den Zuckerwert des Eiweißes viel niedriger ansetzen (58%). Das Eiweiß kommt aber nicht nur als Zuckerbildner in Frage. Viel undurchsichtiger ist die Wirkung der Eiweißsubstanzen auf die Azidose. Während man annehmen kann, daß die Zuckerkomponente des Eiweißes antiketogen wirkt, wird den restlichen 20 bzw. 42% ketogene Wirkung zugesprochen.

Betrachten wir zunächst das Eiweiß als Zuckerbildner. Eiweißzufuhr in nüchternem Zustand bewirkt bei Nichtdiabetikern einen mäßigen Anstieg des Blutzuckers. Die Kurve verläuft aber viel flacher, wie nach Zufuhr einer im Zuckerwert analogen Zuckermenge. Dieses Verhalten ist durch die langsame Zersetzung im Vergleich zu dem sofort assimilierbaren Zucker verständlich. Wir haben uns nun die Frage vorgelegt, wie sich das Eiweiß im Vergleich zu Fett und Zucker bezüglich des Zuckerhaushaltes der Leber verhält und haben dazu wieder den Adrenalinversuch herangezogen<sup>1</sup>. Es ließ sich zeigen, daß die Adrenalinblutzuckerkurve 3 Stunden nach einer Eiweißmahlzeit (200 g Fleisch, 1 Luft-

<sup>1</sup> Unveröffentlichte Untersuchungen mit R. HASENÖHRL.

brot, 400 g Tee) mitunter einen flacheren Ablauf zeigt, im Vergleich zur Kontrolle nach ausschließlicher Zufuhr von Tee. Diese Abschwächung der Adrenalinblutzuckerkurve ist aber keineswegs so konstant und ausgesprochen wie nach vorheriger Zuckerzufuhr. Einmal wurde kein deutlicher Unterschied gegen die Hungerkontrolle gefunden und einmal war sogar die Kurve nach Eiweiß höher. Wir haben bei der gewählten Versuchsanordnung den Eindruck gewonnen, daß das Eiweiß eine Mittelstellung zwischen Fett und Zucker einnimmt, wobei die Wirkung des Eiweißes auf den Stoffwechsel der Leber dem Zucker näher als dem Fett stehen dürfte. In der Praxis der Behandlung des Diabetes liegen die Verhältnisse aber viel komplizierter.

Wir wollen an dieser Stelle auf die umfangreiche Literatur über diesen Gegenstand nicht eingehen und verweisen diesbezüglich auf die Monographie von W. FALTA, „Über die Mehlfrüchtekur bei Diabetes mellitus“ und das Lehrbuch v. NOORDEN und ISAAC „Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung“. W. FALTA hat mit besonderem Nachdruck darauf hingewiesen, daß die Wirkung des Eiweißes auf den Zuckerhaushalt des Diabetikers nicht von der Höhe der Eiweißzufuhr, sondern von der Höhe des tatsächlichen Eiweißumsatzes abhängt. Auf Grund der ausgedehnten Erfahrungen mit den Mehlfrüchtekuren kommt FALTA zu dem Schluß, daß Steigerung des Eiweißumsatzes die Assimilation von Kohlehydraten hemmt und die Herabsetzung desselben sie fördert. Aus dieser Tatsache schließt FALTA weiter, daß dem Eiweiß neben seiner Wirkung als Zuckerbildner noch eine besondere zuckertreibende Kraft zukommt, deren Wesen in einer Steigerung des glykogenolytischen Prozesses in der Zelle durch die gleichzeitige Verbrennung von Eiweiß angenommen wird. Eine volle Bestätigung der Ansicht FALTAs wurde durch meine eigenen Untersuchungen über die isolierte Toleranzprüfung erbracht. Es soll gleich hier hervorgehoben werden, daß sowohl bei den Untersuchungen FALTAs als auch bei meinen eigenen Untersuchungen immer reichlich Fett gegeben wurde. v. NOORDEN, der ganz allgemein für eine reichlichere Eiweißzufuhr beim Diabetes eingetreten ist, hat auch bei seinen Haferkuren eine gewisse Menge Eiweiß in Form von Eiern und pflanzlichem Eiweiß gestattet. Hingegen wurde animalisches Eiweiß bei den Haferkuren ganz ausgeschaltet, da sich besonders bei Fleischzufuhr fast regelmäßig ein schädlicher Einfluß auf den Zuckerhaushalt gezeigt hatte. Nur in einzelnen Versuchen war auch bei Fleischzufuhr während einer Haferkur kein schädlicher Einfluß aufgetreten. Wie sich hinterher bei Revision dieser Befunde herausstellte, war das Ausbleiben eines deutlichen Unterschiedes von Fleisch- und Käsebelastung einerseits und Zerealien- und Eiereiweißbelastung andererseits während einer Haferkur an die *Fettarmut* der Kost gebunden. Diese Feststellung v. NOORDENs ist von besonderer Bedeutung, da sie zeigt, daß die günstige Wirkung einer Mehlfrüchtekur auf den Zuckerhaushalt nur dann an die Eiweißarmut gebunden ist, wenn die Kost gleichzeitig fettreich ist. Bei starker Reduktion des Fettes scheint demnach die Zufuhr von Eiweiß den Erfolg einer Mehlfrüchtekur nicht zu beeinträchtigen.

Die wichtigsten der besprochenen Tatsachen sind folgende:

*Das Eiweiß ist ein Zuckerbildner. Für die Einwirkung des Eiweißes auf den Zuckerhaushalt kommt nicht bloß die Eiweißzufuhr, sondern der tatsächliche Eiweißumsatz in Betracht (FALTA). Eiweißzulagen zu einer Haferkost oder gemischten Mehlfrüchtekost wirken steigend auf die Glykosurie. Diese ungünstige Wirkung*

*kann ausbleiben, wenn die Mehlfrüchtekost fettarm ist (v. NOORDEN). Bezüglich der Einwirkung auf den Stoffwechsel der Leber, scheint dem Eiweiß eine Mittelstellung zwischen Fett und Zucker zuzukommen.*

### VIII. Eiweiß und Azidose.

Im Zusammenhang mit dem eben Gesagten ist es nötig, auch das Problem Eiweiß und Azidose kurz zu besprechen. Zum Verständnis des Azidoseproblems sind folgende Voraussetzungen von Bedeutung. Nach den alten Berechnungen von MAGNUS-LEVY ist das Fett die wichtigste Muttersubstanz der Ketonkörper. Nach rein chemischen Überlegungen müssen wir abgesehen von der Glycerinkomponente (10%), 90% des Fettes als Muttersubstanz der Ketonkörper ansprechen. Beim Eiweiß kommen theoretisch die Aminosäuren als Ketonkörperbildner in Frage, während der Anteil des Eiweißes, aus dem Zucker entsteht, antiketogen wirken kann (FALTA, WOODYATT, WILDER, und WINTER). Die Kohlehydrate enthalten keine ketogenen Substanzen. Der verschiedene Gehalt der Nahrungsmittel an ketogenen und antiketogenen Komponenten macht es verständlich, daß ganz allgemein sehr fettreiche und kohlehydratarme Nahrungsmische azidosefördernd wirken. Es ist aber, wie besonders W. FALTA und v. NOORDEN gezeigt haben, nicht angängig, auf Grund dieser chemischen Vorstellungen ein Nahrungsgemisch nach einer Formel zu berechnen, das durch eine entsprechende Verteilung von ketogenen und antiketogenen Bestandteilen das Auftreten einer Azidose beim Diabetes verhindern soll. (Vgl. die obengenannten amerikanischen Autoren.) W. FALTA hat sich in seinen ausführlichen Studien über die Mehlfrüchtekur zu zeigen bemüht, daß beim Diabetes die Acetonkörperbildung ganz besonders von der Größe des Eiweißumsatzes abhängt. Diese Erkenntnis wurde vor allem von der Beobachtung abgeleitet, daß Eiweißzulagen zu einer fettreichen Mehlfrüchtekost nicht nur die Zuckerausscheidung, sondern auch das Aceton in die Höhe treiben. Da der Grad der Azidose bei diesen Versuchen oft weit über den Gehalt der Eiweißzulagen an ketogener Substanz hinausgeht, nimmt W. FALTA eine „spezifisch ketogene“ Wirkung des Eiweißes an. Das Wesen dieser azidosefördernden Wirkung des Eiweißes ist nach W. FALTA innig mit seiner Wirkung auf den Zuckerhaushalt verbunden. Gemeinsame Untersuchungen mit BERNSTEIN haben ergeben, daß reichliche Kohlehydratzufuhr bei vorher erschöpften Glykogenspeichern nicht unmittelbar zu einem Ansteigen des respirat. Quotienten führt, was darauf hinweist, daß es zuerst zu einer Füllung der Glykogendepots kommt. Die Kohlehydratverbrennung kommt aber rascher in Gang, bzw. der respirat. Quotient steigt rascher an, wenn mit dem Kohlehydrat auch gleichzeitig Eiweiß gegeben wird. Bei hohem Eiweißumsatz wird nach W. FALTA das Gleichgewicht in der Zelle in der Richtung der Glykogenolyse verschoben. Beim Normalen kommt es unter diesen Verhältnissen zu einer vermehrten Verbrennung von Zucker, beim Schwerdiabetiker hingegen wird der hohe Eiweißumsatz zu einer Steigerung der Hyperglykämie und zur Zuckervergeudung durch den Harn führen. Da der Schwerdiabetiker auf den Reiz des Eiweißes hin nicht wie der Normale mit einer vermehrten Zuckerverbrennung antworten kann, wird auch die Verbrennung des Fettes und der Aminosäuren des Eiweißes nur mangelhaft erfolgen, wodurch es eben zur Azidose kommt. In ähnlicher Weise wie FALTA fordert auch K. PETREN zur Bekämpfung der Azidose die möglichste Beschränkung des Eiweißumsatzes.

In ähnlichem Sinne sprechen sich auch GROTE, v. d. BERGH, NEWBURG und MARSH, KREHL und METZGER u. a. aus. VON NOORDEN hält dem aber entgegen, daß man sowohl durch die FALTASche Mehlfrüchtekost, wie auch durch die PETRENSche Kost künstlich eine Eiweißempfindlichkeit züchte und nimmt ganz allgemein gegen die langdauernde starke Beschränkung der Eiweißzufuhr beim Diabetes Stellung. ADLERSBERG und PORGES sprechen sich gegen die Existenz einer „spezifisch ketogenen“ Wirkung des Eiweißes aus und bemühen sich nachzuweisen, daß das Eiweiß regulär antiketogen wirkt. Für die Normalen und die leichten Fälle von Diabetes trifft dies zweifellos zu (BORCHARDT, ROSENFELD und HIRSCHFELD u. a.).

Es ist bekannt, daß beim Normalen der Entzug der Kohlehydrate nur dann eine starke Azidose erzeugt, wenn die Kost gleichzeitig eiweißarm ist. W. FALTA hat bereits 1918 derartige Beobachtungen mitgeteilt. Auch ADLERSBERG und PORGES geben an, daß eine kohlehydratfreie Kost bei Gesunden nur dann Acetonurie erzeugt, wenn sie nicht sehr eiweißreich ist. Beim schweren Diabetes kann aber nicht daran gezweifelt werden, daß die Erhöhung eines vorher niedrigen Eiweißumsatzes z. B. durch Eiweißzulagen zu einer PETRENSchen Kost oder zu einer Mehlfrüchtekost azidosefördernd wirkt. Gegen die entsprechenden Versuche FALTAS, wenden ADLERSBERG und PORGES ein, daß die Eiweißzulagen infolge der vermehrten Kalorienzufuhr schädlich wirken könnten und fordern daher zur Vermeidung dieser Fehlerquellen einen äquikalorischen Ersatz von Fett durch Eiweiß. Doch auch bei Einhaltung dieser Versuchsanordnung kommt es in der Regel, wenigstens im Beginn, bei Steigerung der Eiweißzufuhr zu einem bedrohlichen Ansteigen der Ketonurie. Wird bei solchen Versuchen der aus dem Eiweiß entstehende Zucker noch ausgenützt, so kann es allerdings nach einigen Tagen wieder zu einem Absinken der Ketonurie auch unter den Ausgangswert kommen. In diesem Falle darf aber nicht vergessen werden, daß auch die Fettzufuhr reduziert wurde. Vom Fett wissen wir aber, daß es nicht nur als wichtigste Muttersubstanz der Ketonkörper in Frage kommt, sondern auch durch seine Einwirkung auf die Gegenregulation den Zuckerhaushalt ungünstig beeinflusst. Würde man bei solchen äquikalorischen Umschaltungen das Fett teilweise durch Mehlfrüchte ersetzen, so wäre die Überlegenheit der Mehlfrüchte gegenüber dem Eiweiß deutlich erkennbar. Im gleichen Sinne hat FALTA gezeigt, daß Variation der Fettzufuhr bei einer Mehlfrüchtekost keinen erkennbaren Einfluß auf die Azidose hat. Ganz anders liegen die Verhältnisse natürlich bei den eiweißreichen und fettarmen Kostformen von ADLERSBERG und PORGES. Bei Fettarmut der Kost fällt nicht nur die wichtigste Quelle der Ketonkörper weg, sondern die Fettarmut führt auch zu einer günstigen Beeinflussung des Zuckerhaushaltes durch Dämpfung der Gegenregulation.

Wir geben demnach zu, daß von einer primären ketogenen Wirkung des Eiweißes nicht gesprochen werden kann, sondern daß das Eiweiß nicht nur beim Normalen sondern auch beim Diabetiker antiketogen wirken kann, solange der aus dem Eiweiß entstehende Zucker gut ausgenützt wird. Beim Schwerdiabetiker, der den Eiweißzucker nicht oder nur unvollkommen verwerten kann, wirkt im Sinne von FALTA die Steigerung des Eiweißumsatzes nicht nur auf den Zuckerhaushalt, sondern auch auf die Azidose ungünstig ein. Diese Verhältnisse gelten nur für fettreiche Kostformen. Bei relativer oder absoluter Fettarmut der Kost kann hohe Eiweißzufuhr auch beim Schwerdiabetiker günstig auf die

Azidose wirken, wobei allerdings auf die Überlegenheit der Mehlfrüchte nicht vergessen werden sollte. Nach dem Gesagten wird die optimale Wirkung auf die Azidose eine fettarme bzw. fettfreie Mehlfrüchtekost besitzen. Die anti-azidotische Wirkung geht nicht verloren, wenn diese Kost entweder nur mit Fett oder nur mit Eiweiß angereichert wird. Wir stellen uns vor, daß diese Kostformen dämpfend auf die Gegenregulation wirken. Kohlehydratarne Kostformen, die gleichzeitig fettreich sind, wirken in der Regel ungünstig auf die Azidose ein. Beim Normalen und beim Leichtdiabetiker wird diese ungünstige Wirkung durch hohen Eiweißgehalt abgeschwächt, beim Schwerdiabetiker hingegen verstärkt. Bezüglich der Wirkung der PETRENSCHEN Kost auf die Azidose des Schwerdiabetikers wäre ergänzend noch zu erwähnen, daß diese Kost durch die extreme Armut an Zuckerbildnern zu einer Entlastung des Inselorgans und damit auch auf diesem Wege zu einer günstigen Beeinflussung der Azidose führen kann. Ähnliches dürfte auch für den Hunger zutreffen.

Aus den bisherigen Ausführungen geht folgendes als wesentlich hervor: *Das Eiweiß kann je nach seiner Ausnützung und nach der Art der Begleitkost ketogen und antiketogen wirken. Beim Normalen und Leichtdiabetiker mit guter Ausnützung des Eiweißzuckers wirkt das Eiweiß in der Regel antiketogen, beim Schwerdiabetiker mit geringer oder fehlender Verwertung des Eiweißzuckers in der Regel azidosefördernd. Die Einwirkung des Eiweißes auf die Azidose ist dabei wesentlich an den Fettgehalt der Kost gebunden. Beim Schwerdiabetiker mit geringer Ausnützung des Eiweißzuckers wirken Eiweißzulagen zu einer fettreichen Kost unter allen Umständen azidosefördernd; man kann hier von einer spezifisch-ketogenen Wirkung des Eiweißes sprechen. Bei fettarmer Kost kann auch beim Schwerdiabetiker unter Umständen das Eiweiß antiketogen wirken, doch sind in diesem Falle die Mehlfrüchte dem Eiweiß weit überlegen.*

## IX. Übertragung der gewonnenen Gesichtspunkte auf die Behandlung des Diabetes.

**1. Allgemeiner Teil.** Wir haben uns in den vorangehenden Ausführungen zu zeigen bemüht, daß die kohlehydratarne und fettreiche Kost, die sog. „strenge Diät“ der alten Diabetesschule, durch Steigerung der Gegenregulation, ungünstig auf den Zuckerhaushalt wirkt. Es hat sich weiters gezeigt, daß das Fett unter Umständen einen ungünstigen Einfluß auf den Zuckerstoffwechsel besitzt, den wir ebenfalls mit einer Aktivierung der Gegenregulation in Zusammenhang gebracht haben. Schließlich haben wir gesehen, daß die kohlehydratreichen Kostformen ganz allgemein günstig, also dämpfend, auf die Gegenregulation wirken. Die spezielle Erfahrung beim Diabetiker hat gelehrt, daß die kohlehydratreiche Kost bei gleichzeitigem Fettreichtum nur dann günstig wirkt, wenn sie arm an Eiweiß ist bzw. bei Anreicherung mit Eiweiß, wenn sie fettarm gehalten wird (v. NOORDEN, W. FALTA, ADLERSBERG und PORGES).

Die Feststellung, daß die kohlehydratreichen Kostformen durch Dämpfung der Gegenregulation den Zuckerhaushalt günstig beeinflussen können, weist uns einen neuen Weg zum Verständnis der Mehlfrüchtekuren.

Wir haben eingangs auf Grund der Vorstellung, daß die diabetische Stoffwechselstörung als Balancestörung von Inselorgan und Gegenregulation aufzufassen ist, die Ansicht ausgesprochen, daß es theoretisch zwei prinzipiell

verschiedene Wege zur Behebung dieser Störung geben muß: einen Weg, über eine primäre Besserung der Inselfunktion und einen zweiten, bisher nicht beachteten Weg, über eine primäre Dämpfung der Gegenregulation. Dem ersten Weg wird die Schonungsbehandlung mit Entlastung und dadurch bedingter Leistungssteigerung des Inselorgans gerecht. Wir wollen in Hinkunft dieses Behandlungsprinzip im alten Sinne als „*insuläre Schonungsbehandlung*“ bezeichnen. Das zweite Behandlungsprinzip, das primär in der Gegenregulation angreift, wollen wir als „*Gegenregulationsbehandlung*“ von der insulinären Schonungsbehandlung abgrenzen. Dem Schonungsprinzip entsprechen alle Kostformen mit Reduktion bzw. Ausschaltung der Zuckerbildner, speziell der Kohlehydrate. Wir haben früher gesehen, daß diesen Kostformen neben ihrer günstigen Wirkung auf das Inselorgan durch die Entlastung, ein ungünstiges Prinzip infolge ihrer Armut an Kohlehydraten innewohnt, die Aktivierung der Gegenregulation. Die tausendfältige Erfahrung am Diabetiker hat nun gelehrt, daß die praktischen Erfolge mit den kohlehydratarmen Schonkuren ausgezeichnet sein können. Verschwinden der Hyperglykämie, der Glykosurie und nachhaltige Besserung der Toleranz,

sind jedem in der Therapie des Diabetes Erfahrenen als Effekte der Schonungsbehandlung geläufig. Da diese Erfolge trotz einer Steigerung der Gegenregulation auftreten, müssen wir sie nach unserer Meinung auf eine *echte Leistungssteigerung des Inselorgans* zurückführen. Das Gegenregulationsprinzip wird durch die kohlehydratreichen, evtl. fettarmen Kostformen vertreten. Auch dieses Behandlungsprinzip enthält neben der günstigen Wirkung auf die Gegenregulation, ein ungünstiges Prinzip, die vermehrte Belastung des Inselorgans. Je nach dem Reichtum dieser Kostformen an Zuckerbildnern, nach der Art des Falles und je nachdem man mit oder ohne Insulin behandelt, wird sich dieser schädliche Faktor der Überlastung des Inselorgans verschieden stark auswirken. Wir wollen diese Verhältnisse zum besseren Verständnis an einem Waagebalkenschema veranschaulichen (Abb. 11).

Wir haben in diesem Schema bereits die Unterscheidung eines insulinären und eines Gegenregulationstypes des Diabetes im Sinne von FALTA vorweggenommen und kommen später auf diese Frage noch ausführlicher zurück. Diese Vorstellung mag auf den ersten Blick verwirrend wirken, sie gibt uns aber die Möglichkeit, viele, bisher ganz unverständliche Beobachtungen beim Diabetes zu erklären. Wir wollen zur Erläuterung des Gesagten nur ein Beispiel aus der Erfahrung am Krankenbett anführen. ADLERSBERG und PORGES gehen bei ihrer Behandlung mit fettarmen und an Zuckerbildnern reichen Kostformen gewöhnlich so vor, daß sie zunächst den Kranken bei einer fettreichen Probekost einstellten. Bei Umschaltung auf die an Zuckerbildnern viel reichere fettarme

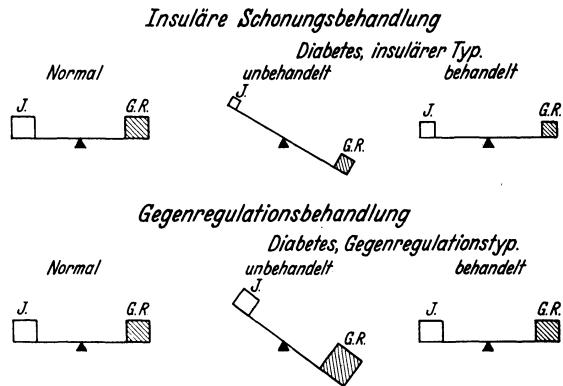


Abb. 11. (Erklärung im Text).

Kost steigt gewöhnlich die Glykosurie und der Blutzucker an, sinkt dann bei den gut reagierenden Fällen nach und nach später wieder ab. Wenn nun der Patient auf die ursprüngliche Probediät zurückversetzt wird, läßt sich die gebesserte Stoffwechsellage an der geringeren oder fehlenden Glykosurie leicht nachweisen. Die von ADLERSBERG und PORGES versuchte Erklärung dieser Erscheinung, die wir in ähnlicher Weise auch bei den Mehlfrüchtekuren gelegentlich beobachten können, durch ein Training des kranken Inselorgans, mußten wir als unhaltbar ablehnen. Das anfängliche Ansteigen der Glykosurie und Hyperglykämie zeigt uns ja in sinnfälligster Weise die Überlastung des Inselorgans an. ADLERSBERG und PORGES selbst haben schon beim Gesunden durch die Erzeugung einer beträchtlichen, langanhaltenden Hyperglykämie eine schädliche Wirkung auf den Zuckerhaushalt nachgewiesen und nun soll beim Diabetes, wo die Hyperglykämie viel stärker ausfällt, eine günstige Wirkung auf das Inselorgan eintreten? Mit Hilfe unserer Vorstellung ist die Deutung dieser paradoxen Erscheinung ungezwungen möglich. Bei der fettreichen und relativ kohlehydratarmen Probekost ist die Gegenregulation auf ein höheres Niveau eingestellt. Bei Umschaltung auf das fettarme, an Zuckerbildnern reiche Regime macht sich zunächst die schädliche Wirkung durch Überlastung des Inselorgans bemerkbar. Im weiteren Verlauf bessert sich aber die Stoffwechsellage mit zunehmender Dämpfung der Gegenregulation. Diese Besserung der Balancestörung wird bei Rückversetzung auf die kohlehydratärmere Probediät, wo die Entlastung des Inselorgans mit der abgeschwächten Gegenregulation zusammentrifft, besonders deutlich.

Wir glauben, daß diese Vorstellung den beobachteten Tatsachen zwanglos gerecht wird.

Die bisher vorgetragene Anschauung einer gegensätzlichen Beeinflussung von Inselorgan und Gegenregulation durch kohlehydratreiche und kohlehydratarme Kostformen mit verschiedenem Fettgehalt können vorläufig nur den Wert einer *Arbeitshypothese* beanspruchen. Es liegen aber bereits heute eine Reihe von Tatsachen in der Literatur vor, die für die Richtigkeit dieser Ansicht sprechen. ABDERHALDEN und WERTHEIMER haben über Versuche an Ratten berichtet, daß durch Kohlehydratkost die Empfindlichkeit für Insulin und die Neigung zu Hypoglykämie gesteigert wird, im Gegensatz zu einer Fleisch-Fettnahrung. ALLAN hat bei total pankreatektomierten Hunden unter kohlehydratreicher Ernährung ein höheres Glykoseäquivalent des Insulins gefunden. ADLERSBERG und PORGES haben bei Diabetikern nach Behandlungsperioden mit kohlehydratreicher und fettarmer Mastdiät die Insulinwirkung in nüchternem Zustand untersucht und mit der Insulinwirkung nach der fettreichen und kohlehydratärmeren Mastkost verglichen. Diese Versuche sind von besonderem Interesse, weil sie ein Gegenstück beim Diabetes, zu unseren analogen Versuchen beim Normalen darstellen. In einer Serie von 4 Versuchen wird die Insulinblutzuckerkurve (nach 20 E Insulin nüchtern) zunächst bei Probekost ohne Insulin untersucht und dann die Untersuchung nach einer Periode mit Fettmast- und Kohlehydratmastdiät unter gleichzeitiger Insulinbehandlung wiederholt. Bezüglich der Bewertung der Versuche müssen 2 Momente hervorgehoben werden. Wir haben schon in früheren Arbeiten darauf hingewiesen, daß wir beim typischen insulären Diabetes annehmen müssen, daß sich mit zunehmender Schwere der Störung, die Gegenregulation nach Art einer Selbsthilfe des Organismus auf

ein tieferes Niveau einstellt. Beheben wir durch Insulininjektionen das Insulindefizit, so wird sich auch die Gegenregulation auf ein dem Normalen ähnliches, höheres Niveau einstellen. Wir bringen damit z. B. das nicht selten zu beobachtende Ansteigen des Nüchternblutzuckers am Beginn einer Insulinbehandlung in Zusammenhang oder das Auftreten besonders hoher Zuckerausscheidung nach plötzlichem Weglassen des Insulins. BOLLER und UEBERRACK haben außerdem beim Normalen nachgewiesen, daß durch Insulinisierung eine beträchtliche Aktivitätssteigerung der Gegenregulation ausgelöst werden kann. Es ist demnach von vorneherein zu erwarten, daß die Insulinwirkung nach Probekost ohne Insulinbehandlung stärker ausgesprochen sein wird als nach den anderen Diätformen mit Insulin. Weiters muß in Betracht gezogen werden, daß bei diesen Versuchen nur dann deutliche Unterschiede der Insulinwirkung erwartet werden können, wenn klinisch eine deutliche Überlegenheit der Kohlehydratmastkost gegenüber der Fettmastdiät besteht. Wenn wir die 4 Fälle von diesem Gesichtspunkte aus betrachten, so ergibt sich folgendes: Der 1. Fall (S. 156 der Monographie von ADLERSBERG und PORGES) zeigt eine gewisse Überlegenheit der Kohlehydratmastperiode im Vergleich zur Fettmastperiode. Im Nüchterninsulinversuch ergibt sich die schwächste Insulinwirkung nach der Fettmast, die Insulinwirkung nach Kohlehydratmast und nach Probediät ohne Insulin ist annähernd gleich. Der 2. Fall ist wegen verschieden hohen Ausgangsblutzuckers nicht verwertbar. Bei dem 3. und 4. Fall ergibt sich übereinstimmend, daß die Insulinwirkung nach Probediät (ohne Insulinbehandlung) am stärksten ausgesprochen ist, während nach der Periode mit Fettmast- und Kohlehydratmastdiät mit Insulinbehandlung kein deutlicher Unterschied besteht. Wenn man diese beiden Fälle (Fall Nr. 102 und 103) genauer studiert, so sieht man, daß es sich hier durchaus um keine Glanzfälle im Sinne von ADLERSBERG und PORGES handelt. Bei Fall 102, einem typischen insulären Diabetes, müssen wir irgendeine Überlegenheit der Kohlehydratmast ablehnen, bei Fall 103 ist eine solche Wirkung zumindest sehr fraglich, da während der Fettmast eine Grippe auftrat, die bekanntlich die Stoffwechselstörung ungünstig zu beeinflussen pflegt. Wenn aber bei einer kohlehydratreichen Kost keine eindeutig günstige Wirkung (durch Dämpfung der Gegenregulation) auftritt, dann dürfen wir auch im Insulinversuch keine Steigerung der Insulinwirkung erwarten. Erst in einem späteren Abschnitt berichten ADLERSBERG und PORGES über einen Fall, bei dem klinisch eine sehr ausgesprochene Überlegenheit der Kohlehydratmast gegenüber der Fettmast bestand (S. 164—165). Bei diesem Fall (Nr. 106 der Monographie) war die Insulinwirkung, gemessen am Blutzuckerabfall nach Injektion auf nüchternen Magen im Anschluß an eine Kohlehydratmast, wesentlich stärker ausgesprochen als nach der Fettmast. Wir geben die entsprechende Abbildung dieser Autoren hier wieder (vgl. Abb. 12).

Bei diesem Fall, einer jugendlichen schweren Diabetikerin, besteht bei einer fettarmen Kost mit 700—800 g Brotwerten ein Insulinbedarf von 75 E, während bei einer sehr fettreichen Kost mit nur 100 g Brotwerten bei 58 E Insulin 40—80 g Zucker im Harn ausgeschieden wird. Die Beobachtung ist insofern ungenau,

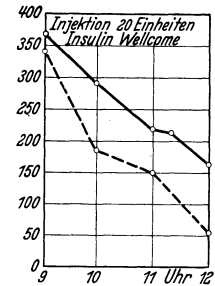


Abb. 12. (Aus PORGES u. ADLERSBERG: Die Behandlung der Zuckerkrankheit usw.)  
 — Blutzuckerkurve nach Fettmast mit Insulin; --- Blutzuckerkurve nach fettarmer Kohlehydratmast mit Insulin.



als der Insulinbedarf zur Erzielung der Zuckerfreiheit bei der fettreichen Kost nicht bestimmt wurde, doch ist unabhängig davon die Überlegenheit der kohlehydratreichen Kost eindeutig ausgesprochen. Der Ausfall des Insulinversuches bei diesem Fall spricht nach unserer Meinung dafür, daß bei klarer Überlegenheit der Kohlehydratmast über die Fettmast, die günstige Wirkung der Kohlehydratmast durch eine Dämpfung der Gegenregulation zustande kommt.

Wir sind damit zu einer ganz anderen Deutung der Insulinversuche im Anschluß an verschiedene Kostformen gelangt. ADLERSBERG und PORGES schließen aus diesen Untersuchungen, daß die günstige Wirkung der Kohlehydratmast nicht durch eine Steigerung der Insulinwirkung, also durch eine Erhöhung des Glucoseäquivalentes zu erklären ist. Als Beweis für ihre Ansicht sehen sie vor allem die bessere Insulinwirkung nach der fettreichen Probekost an und den zum Teil fehlenden Unterschied in der Insulinwirkung nach Kohlehydrat- bzw. Fettmast. Wir haben im Gegensatz dazu den Standpunkt vertreten, daß die Überlegenheit der Probediät ohne Insulinbehandlung durch den Wegfall des die Gegenregulation stimulierenden Insulins zu erklären ist und Unterschiede in der Insulinwirkung nach Fett- und Kohlehydratmast nur dann zu erwarten sind, wenn klinisch deutliche Unterschiede zwischen der Wirkung der beiden Kostformen vorhanden sind. Die Beobachtung Nr. 1, vor allem aber die ausführlich geschilderte Beobachtung 5 (Nr. 106), sprechen für die Richtigkeit unserer Auffassung.

Eine besonders wichtige Bestätigung unserer Ansichten haben aber die klinischen Untersuchungen von FALTA und BOLLER über das Glucoseäquivalent des Insulins gebracht.

Das Glucoseäquivalent wurde zunächst bei Standardkost nach zwei Methoden bestimmt. Die Zuckerausscheidung bei Standardkost wurde durch den zur Endzuckerung nötigen niedrigsten Insulinbedarf dividiert. Die 2. Methode besteht darin, daß die Zuckerausscheidung im Auslaßversuch (Weglassen des Insulins durch 24 Stunden) durch den Insulinbedarf dividiert wird. Beide Methoden ergeben gleichgerichtete Resultate. Es zeigte sich bei diesen Versuchen, daß es kein konstantes Glucoseäquivalent des Insulins gibt. Diejenigen Fälle, die alle Zeichen der Ausfallserkrankung zeigen (insulärer Typ), haben ein hohes Glucoseäquivalent, der insulinresistente Typ, hat ein niedrigeres Glucoseäquivalent. Die Unterschiede im Glucoseäquivalent werden mit der Ansprechbarkeit des gegenregulatorischen Apparates in Zusammenhang gebracht. In einer weiteren Versuchsserie wurde das Glucoseäquivalent bei verschiedenen Kostformen bestimmt. Dabei ergab sich ein prinzipieller Unterschied zwischen dem insulären und insulinresistenten Diabetestyp. Beim insulären Typus steigert sich der Insulinbedarf mit der Vermehrung der Zuckerbildner, Variation der Fettzufuhr hat keinen deutlichen Einfluß. Das Glucoseäquivalent blieb bei den verschiedensten Kostformen praktisch gleich. Ganz anders verhält sich der insulinresistente Typ. Vermehrung der Zuckerbildner änderte den Insulinbedarf nur wenig oder gar nicht, während Variation der Fettzufuhr von deutlichem Einfluß war. Das Glucoseäquivalent wurde durch Vermehrung der Zuckerbildner, besonders der Kohlehydrate, erhöht. Fettreiche Kost wirkte ungünstig, fettarme Kost günstig auf das Glucoseäquivalent. Dieses differente Verhalten wird damit in Zusammenhang gebracht, daß bei dem insulären Typ eine geringe, beim insulinresistenten Typ erhöhte Ansprechbarkeit der Gegenregulation besteht,

wobei im Sinne unserer Ansicht, durch kohlehydratreiche evtl. fettarme Kost eine dämpfende, durch kohlehydratarme und fettreiche Kost eine steigernde Wirkung auf die Gegenregulation angenommen wird.

*Dieser klinisch erhobene Befund, daß sich Steigerung der Zuckerbildner und Beschränkung der Fettzufuhr nur bei jenen Fällen günstig auswirkt, die Zeichen einer vermehrten Aktivität der Gegenregulation besitzen, spricht im Sinne unserer Anschauung dafür, daß diese günstige Wirkung auf dem Wege über eine Beeinflussung der Gegenregulation erfolgt. Im gleichen Sinne spricht das Ausbleiben dieser günstigen Wirkung bei den insulinären Fällen mit den Zeichen einer geringen Ansprechbarkeit der Gegenregulation.*

Eine weitere Stütze für unsere Ansicht, daß kohlehydratreiche und fettarme Kost die Gegenregulation dämpft, bringen die Untersuchungen von PRIESEL und WAGNER beim kindlichen Diabetes. Diese Autoren haben beobachtet, daß solche Kostformen die bei Kindern von vorneherein bestehende Neigung zu hypoglykämischen Anfällen verstärkt. Auch die bereits erwähnte Beobachtung von v. NOORDEN und ISAAC, daß stärkere Beschränkung der Calorienzufuhr (die mit starker Fettbeschränkung einhergeht), die Tagesblutzuckerkurve in wenigen Tagen bis zu hypoglykämischen Werten senken kann, spricht im gleichen Sinne. Diese Autoren ziehen als Erklärung für die gesteigerte Insulinwirkung bei calorienarmer (d. i. fettarmer) Kost, die Glykogenarmut der Leber bzw. eine mangelhafte Adrenalinwirkung in Betracht. Die letztere Annahme (mangelhafte Adrenalinwirkung) ist aber mit der von uns in weiterem Sinne angenommenen Dämpfung der Gegenregulation praktisch identisch.

*Wir sehen demnach, daß die von uns erwogene Möglichkeit einer Beeinflussung der Gegenregulation auf diätetischem Wege — und zwar Dämpfung derselben durch kohlehydratreiche evtl. fettarme Kost und Steigerung derselben durch kohlehydratarme, fettreiche Ernährung durch klinische Beobachtungen gut gestützt erscheint.*

*Zusammenfassung: 1. Es wird zwischen der insulinären Schonungsbehandlung und der Gegenregulationsbehandlung unterschieden.*

*2. Kohlehydratarmut und Fettreichtum der Kost wirkt ungünstig, also steigernd auf die Gegenregulation.*

*3. Kohlehydratreichtum und Fettarmut der Kost wirkt günstig, also dämpfend auf die Gegenregulation.*

*4. Es werden klinische Beobachtungen angeführt, die für die Möglichkeit der Beeinflussung der Gegenregulation auf diätetischem Wege sprechen.*

**2. Spezieller Teil.** Wir haben in den früheren Abschnitten neben dem bisher dominierenden Schonungsprinzip ein neues Prinzip, die Gegenregulationsbehandlung, kennengelernt. Es wird nun im folgenden unsere Aufgabe sein, auf die Durchführung dieser Behandlungsprinzipien, auf ihre Vor- und Nachteile im speziellen einzugehen. Wir wollen zunächst die rein diätetische Behandlung ohne Insulin bzw. mit nur vorübergehender Insulinbehandlung besprechen.

*Die insulinäre Schonungsbehandlung.* Die Schonungsbehandlung kann durch verschieden starke Beschränkung der Zuckerbildner bei genügender Calorienzufuhr durchgeführt werden, und man kann sie gleichzeitig durch Unterernährung verschärfen. Es muß heute als feststehend betrachtet werden, daß Senkung des Gesamtumsatzes durch Beschränkung der Calorienzufuhr günstig auf den Diabetes wirkt. Es ist also nicht verwunderlich, wenn *Allen* den vollständigen

Hunger als radikalste und beste Behandlungsmethode empfohlen hat. Nun haben wir aber schon früher gesehen, daß bei langdauerndem Hunger die Eiweißbestände des Körpers angegriffen werden. Die Erhöhung des endogenen Eiweißumsatzes wirkt sich aber wieder ungünstig aus, so daß eine vorwiegende Fettaufnahme, die den Eiweißbestand des Körpers schont, besser wirken kann (PETREN, NEWBURG und MARSH). Es muß somit der langdauernde, vollständige Nahrungsentzug schon aus diesem Grunde abgelehnt werden. Hingegen stehen der Anwendung von einzelnen Hungertagen, sowie von langdauernder mäßiger Unterernährung keine theoretischen Bedenken im Wege. Ähnliches gilt auch bezüglich der lang dauernden Behandlung mit einer ausschließlichen Gemüse-Fettkost im Sinne von PETREN. Eine solche einseitige fettreiche Ernährung wird von unserer Bevölkerung auf die Dauer nicht vertragen, da sie bald zu Magen-Darmstörungen führt. Hingegen ist gegen die Anwendung von einzelnen strengen Gemüsetagen im Verlauf einer Schonkur nichts einzuwenden. Es bleiben somit für die Durchführung der Schonungsbehandlung folgende Möglichkeiten.

### **Einfache Formen der Schonungsbehandlung mit fettreichen Kostformen.**

#### *1. Der Entzug der Kohlehydrate bei freigewählter Eiweiß- und Fettzufuhr.*

Mit dieser ursprünglichen und einfachen Verordnung wird man leichte Fälle von Diabetes entzuckern und von ihren Beschwerden befreien können. Sie stellt heute noch für viele ältere Ärzte das Um und Auf der Diabetesbehandlung dar. Dieses primitive Verfahren enthält wesentliche Nachteile. Nicht selten werden dabei von den Kranken enorme Eiweiß- und Fettmengen verzehrt. Abgesehen davon, daß die übermäßig hohe Eiweißzufuhr dem Schonungsprinzip widerspricht, sind auch die mitunter auftretenden Gewichtszunahmen nicht erwünscht.

#### *2. Der Entzug der Kohlehydrate bei begrenzter Eiweiß- und Fettzufuhr.*

Diese genau vorgeschriebene Eiweiß-Fettkost ist unter den Namen der „strengen Kost“ bekannt und stellt den Hauptvertreter der klassischen Schonungsbehandlung dar, wie sie von NAUNYN und v. NOORDEN ausgearbeitet wurde. Diese Behandlung wurde durch Gemüsetage (v. NOORDEN) und durch Hungertage, sowie durch gelegentliche Beschränkung der Gesamtcorienzufuhr verschärft. Diese Schonungsbehandlung besteht auch heute noch zu Recht. Sie wird je nach dem Autor und je nach der Lage des Falles mit eiweißreicheren und eiweißärmeren Kostformen durchgeführt. Die praktischen Erfolge mit den Schonkuren sind bei leichteren Fällen oft außerordentlich gut. Besondere Vorteile der Schonungsbehandlung sind die Einfachheit und die prompte Wirkung. Über die Schonungsbehandlung liegt eine jahrzehntelange Erfahrung vor. Bei einem nicht geringen Prozentsatz der Fälle wird durch diese Behandlung nicht nur Aglykosurie, sondern volle Leistungsfähigkeit und ausgiebige Besserung der Toleranz für Kohlehydrate durch viele Jahre erreicht und erhalten.

Es ist aber bekannt, daß schwere Fälle durch den Entzug der Kohlehydrate und durch die reichliche Zufuhr von Eiweiß und Fett besonders leicht azidotisch und vom Koma bedroht werden. Ebenso ist bekannt, daß bei jugendlichen, schweren Fällen das Fortschreiten der Erkrankung auf die Dauer nicht aufgehalten werden kann. Besonders diese letztere Tatsache scheint ADLERSBERG und PORGES im Verein mit ihren theoretischen Feststellungen über die Schädlichkeit des Kohlehydratentzuges und des Fettes auf die Kohlehydrattoleranz

des Normalen veranlaßt zu haben, die Schonungsbehandlung als unzweckmäßig abzulehnen. Diese Autoren sprechen der Schonungsbehandlung nur eine günstige Augenblickswirkung, aber keine Dauerwirkung zu. Wir haben uns in den bisherigen Ausführungen zu zeigen bemüht, daß die theoretische Fundierung der Lehre von ADLERSBERG und PORGES einer strengen Kritik nicht standhält. Wir sind zu der Anschauung gekommen, daß die kohlehydratarmen und fettreichen Kostformen durch die Aktivierung der Gegenregulation wohl ein schädliches Prinzip im Sinne von ADLERSBERG und PORGES enthalten, daß aber die praktischen Erfolge der Schonungsbehandlung nur durch eine echte Leistungssteigerung des Inselorgans erklärt werden können. Gegen alle theoretischen Einwände heben ADLERSBERG und PORGES immer wieder hervor, daß sie mit ihrem Verfahren eine kurative Beeinflussung des Diabetes erzielen, was mit den anderen Verfahren bisher nicht möglich war. Nun bringen die Autoren in ihrer ausführlichen Monographie kein einziges Beispiel für einen Vergleich der Schonungsbehandlung mit ihrem Verfahren, sondern sie prüfen lediglich das Verhalten bei Probediät vor und nach der Behandlung mit ihren fettarmen Kostformen. Nur bei gleichzeitiger Insulinanwendung wurde die Wirkung einer fettreichen, kohlehydratarmen mit einer äquicalorischen fettarmen, kohlehydratreichen Kost verglichen, wobei die letztere günstiger abschneidet. Diese Beobachtung sehen die Autoren als einen besonders schlagenden Beweis für die Richtigkeit ihrer Lehre an, und zwar mit folgender Begründung. Sie nehmen an, „daß Insulinbehandlung an sich keine Toleranzsteigerung herbeiführt.“ Sie stützen sich auf die Beobachtung, daß mitunter nach einer Insulinbehandlung die Zuckerausscheidung bei einer Probediät gleich oder höher ist als vor der Behandlung und daß bei manchen Fällen die Insulindosis im Verlauf der Behandlung gesteigert werden muß. Gegen diese Argumente ist folgendes einzuwenden: Wir wissen, daß bei vielen Fällen, auch bei Behandlung mit fettreicher Kost, die anfängliche Insulindosis abgebaut und nicht selten das Insulin ganz weggelassen werden kann. Alte Untersuchungen von FALTA, HÖGLER und mir haben gezeigt, daß eine kombinierte Diät-Insulinbehandlung der *einfachen* Diätbehandlung bezüglich der Wirkung auf die Toleranz überlegen sein kann. Bei diesen Beobachtungen müssen wir während der Insulinbehandlung eine Besserung der Inselfunktion durch die Entlastung annehmen. Die gelegentliche, bei schweren Fällen zu beobachtende, höhere Zuckerausscheidung bei Probekost im Anschluß an eine Insulinbehandlung, stellt nach unserer Meinung ein Gegenregulationsphänomen dar und hat mit einer Verschlechterung der Inselfunktion nichts zu tun. Wenn wir bei einem schweren Diabetiker mit daniederliegender Inselfunktion durch künstliche Insulinzufuhr den Agonisten Insulin wieder annähernd normal machen, dann wird sich auch der Antagonist, die Gegenregulation, auf einen höheren Aktivitätszustand einstellen. Wir aktivieren, wie dies BOLLER und UEBERRACK beim Normalen gezeigt haben, durch Insulinzufuhr die Gegenregulation. Wenn wir bei einem schweren Fall, dessen Inselorgan auch durch ideale Entlastung einer nennenswerten Besserung nicht mehr fähig ist, die Insulinzufuhr plötzlich unterbrechen, so steht das defekte Inselorgan einer aktivierten Gegenregulation hilflos gegenüber. Wenn also unter einer Insulinbehandlung eine Besserung der Inselfunktion nicht mehr möglich ist, dann ist es klar, daß der Patient nach der Insulinbehandlung durch die Aktivierung der Gegenregulation schlechter daran sein muß als vorher. Das mitunter schlagartige Auftreten eines Komas bei plötzlichem Absetzen des Insulins hängt nach unserer Meinung damit zusammen. Wenn diese Erscheinungen bei Verwendung von kohlehydratreichen und fettarmen Kostformen während der Insulinbehandlung weniger deutlich sind, so hängt das mit der günstigen Wirkung derselben auf die Gegenregulation zusammen und hat mit einer Beeinflussung des Inselorgans nichts zu tun. Was nun die bei Dauerinsulinbehandlung schwerster Fälle mitunter vorkommende Steigerung des Insulinbedarfes im Verlauf der Behandlung anbelangt, so handelt es sich durchaus nicht um ein regelmäßiges Vorkommnis. Bei richtig durchgeführter Insulinbehandlung schwerer Fälle sieht man, daß der anfänglich hohe Insulinbedarf später vermindert werden kann und nun oft durch Jahre konstant bleibt. Nur bei fieberhaften Erkrankungen schnell der Insulinbedarf vorübergehend in die Höhe, um sich allmählich wieder auf die alte Höhe einzustellen. Das ständige Ansteigen des Insulinbedarfes ist nach meiner Erfahrung besonders bei jenen Fällen zu beobachten, bei denen die Insulinbehandlung wegen Nachlässigkeit des Kranken oder wegen besonderer Neigung zu Hypoglykämie nicht als ideale Schonungsbehandlung durchgeführt werden kann. Wenn trotz Insulinzufuhr zeitweise oder ständig Glykosurie und beträchtliche *Hyperglykämie* besteht, dann ist durch Überlastung des Inselorgans ebenso wie bei einer schlecht durchgeführten Diätbehandlung mit einem ständigen Fortschreiten

der Erkrankung und daher mit einem ständigen Steigen des Insulinbedarfes zu rechnen. Die schädliche, Hyperglykämie und Glykosurie erzeugende Wirkung von Diätfehlern, macht sich bei fettreicher Kost mit aktivierter Gegenregulation stärker bemerkbar als bei fettarmen Kostformen. Wir kommen auf die Frage der optimalen Diät bei der Insulinbehandlung später noch ausführlich zurück.

Wir wollen nun zur Erläuterung des bisher Gesagten einige praktische Beispiele anführen.

*Beispiele für die günstige Wirkung der Schonungsbehandlung.* Bei den folgenden Beobachtungen wurden die Fälle zunächst eine Woche auf einer Standarddiät nach FALTA gehalten, bestehend aus: 150—200 g Fleisch, 2—3 Eiern, fallweise 30 g Käse,  $\frac{1}{4}$  Liter Obers, 600—800 g kohlehydratarmer Gemüse, 150—180 g Fett, 120 g Weißbrotäquivalent, Tee, Kaffee, klare Suppe,  $\frac{1}{4}$  Liter Wein, 1—2 Luftbrote.

Ganz leichte Fälle werden bei dieser Kost bereits zuckerfrei. Wenn dies nicht der Fall war, wurde die an der Abteilung FALTA übliche Schonungsbehandlung mit einem Wechsel von Eiweißkost und Gemüsetagen durchgeführt, wobei immer auf 3 Tage Eiweißkost ein Gemüsetag folgte. Die Kost an Gemüsetagen bestand aus: 2—3 Eiern,  $\frac{1}{4}$  Liter Obers, 600—800 g Gemüse, 150—180 g Fett, 1—2 Luftbrote, Tee, Kaffee, klarer Suppe,  $\frac{1}{4}$  Liter Wein. Bei der Eiweißkost wurde zu dieser Diät 150—200 g Fleisch und 30—50 g Käse hinzugefügt.

*Fall 1.* M. F., 60 Jahre, ♂. Seit Februar 1930 zuckerkrank. Beginn mit 5,4%. Anfangs bei Diät zuckerfrei, jetzt 2—2,2%, Aceton vermehrt. Herz breit, Töne dumpf. RR 125. Deutliche Ödeme. Mäßige Adipositas, Körpergewicht am Beginn der Erkrankung 97 kg (kräftiger Mann). Eintritt in die Behandlung am 26. 3. 30. Schon bei Standardkost sinkt der Zucker auf 0,1%, kein Aceton im Harn. Während eines Schnupfens wieder starke Glykosurie, 2,1% — 34 g, kein Aceton. In den Monaten Mai und Juni ist der Harn zuckerfrei. 3. 6. Körpergewicht auf 95,6 kg abgesunken, die Kost wird um 2mal 40 g Brot vermehrt. 13. 8. Andauernd zuckerfrei, Blutzucker 142 mg-%, Zulage von 200 g Obst. Körpergewicht ist auf 91,6 kg abgesunken. 22. 12. Harn dauernd zuckerfrei, Blutzucker 100 mg-%. Der Patient wird angewiesen bei gemischter Kost *ohne Zucker* zu leben. 6. 5. 31 Blutzucker 82 mg-%. Ein Jahr später. Im Mai 1932 kommt der Patient wieder mit 3% Zucker (50 g), Blutzucker 198 mg-% und gibt zu, daß er seit längerer Zeit entgegen der strikten Verordnung wieder gezuckerte Speisen gegessen hat. 9. 6. Bei Standardkost wieder zuckerfrei, Blutzucker 150 mg-%, Körpergewicht 97,6 kg, wieder leichte Ödeme. 24. 6. Harn negativ, Blutzucker 125 mg-%, Körpergewicht 96,4 kg. Der Mehlfrüchtegehalt der Kost wird bis auf 5mal 40 g Weißbrot und 250 g Obst erhöht. Im weiteren Verlauf Harn negativ, Blutzucker um 130 mg-%. Letzte Kontrolle 14. 12. 32.

**Epikrise.** Leichter Fall von Diabetes bei mäßiger Adipositas und geringer muskulärer Insuffizienz des Herzens. Die mäßige Beschränkung der Zuckerbildner in der Kost, wie sie durch die Standarddiät gegeben ist, genügt, um den Patienten zu entzuckern und normale Blutzuckerwerte zu erreichen. Prompter Rückfall bei Genuß von gezuckerten Speisen. Neuerliche Behebung der Störung unter Standarddiät, wobei diesmal, wie gewöhnlich nach einem Rückfall nicht mehr vollkommen normale Blutzuckerwerte erreicht werden.

*Fall 2.* Dr. L. F., 60 Jahre, ♂. Seit 1923 zuckerkrank. Damals 5,1%. Bei von anderer Seite erfolgter Diätbehandlung zeitweise negativ. Eintritt in die Behandlung am 19. 1. 31. Kräftiger, gut genährter Mann. Körpergewicht 85 kg. Bei Standardkost 0,11%. 2,2 g Aceton, Blutzucker 153 mg-%. Einleitung der typischen Schonungsbehandlung 6. 2. Harn negativ, Blutzucker 143 mg-%. Langsam ansteigende Belastung bis auf 80 g Weißbrotäquivalent. 22. 2. Harn dauernd zuckerfrei. Blutzucker 125 mg-%. Weitere Belastung bis auf 140 g Weißbrotäquivalent. 14. 4. Harn negativ, Blutzucker 114 mg-%. Aufbau der Kost bis 240 g Weißbrotäquivalent. Bleibt ständig zuckerfrei, Blutzucker zwischen 130 und 150 mg-%. Körpergewicht 83,4 kg.

**Epikrise.** Ganz leichter Fall von Diabetes, der im Anschluß an eine typische Schonungsbehandlung andauernd zuckerfrei bleibt und eine hohe Toleranz für Kohlehydrat bekommt. Die anfängliche geringe Glykosurie bei relativ niedrigem Nüchternblutzucker und das Fehlen

derselben am Schluß der Behandlung bei zeitweise gleich hohem Blutzucker sprechen dafür, daß durch die höhere Mehlfrüchtezufuhr eine gewisse Dichtung des Nierenfilters erfolgt ist.

*Fall 3.* M. F., 50 Jahre, ♀. Eintritt in die Behandlung am 29. 10. 31. Seit 3 Wochen vermehrter Durst, große Harnmenge. 5,1% — 153 g Zucker. Nach 10 Tagen Standardkost 0,55% — 13,8 g Zucker, kein Aceton, Blutzucker 221 mg-%. Körpergewicht 70,7 kg, normaler Ernährungszustand. 9. 11. Einleitung der Schonungsbehandlung, Gemüsetage ohne Eier. 24. 11. Harn negativ, Blutzucker 161 mg-%. Toleranzprüfung bis 80 g Weißbrotäquivalent. 22. 12. Dauernd zuckerfrei, Blutzucker 138 mg-%. Weitere Belastung bis 200 g Weißbrotäquivalent, Körpergewicht 69,4 kg. 16. 2. 32. Zuckerfrei, Blutzucker 151 mg-% Während der letzten Wochen grippöse Erkrankung mit 39° Temperatur mitgemacht. 23. 3. Noch immer Bronchitis, Blutzucker 165 mg-%, Körpergewicht 68,1 kg. 31. 5. Blutzucker 168 mg-%, Körpergewicht 68,2 kg. 12. 7. Subjektiv vollkommenes Wohlbefinden, Blutzucker 146 mg-%, Körpergewicht 69,1 kg. Steigerung der Kost auf 280 g Weißbrotäquivalent. 5. 9. Blutzucker 132 mg-%, Körpergewicht 68,6 kg. Mehlfrüchte in der Kost werden freigegeben bei strengstem Verbot von Zucker. 5. 12. Blutzucker 101 mg-%, Körpergewicht 70 kg. 30. 1. 33. Bei gemischter Kost ohne Zucker dauernd zuckerfrei, Blutzucker 125 mg-%, Körpergewicht 71,8 kg.

**Epikrise.** Leichter Fall von Diabetes, der kurz nach Beginn der Krankheitserscheinungen in Behandlung kommt. Unter einer typischen Schonungsbehandlung entwickelt sich eine hohe Toleranz, so daß die Patientin im Verlauf von 10 Monaten eine gemischte Kost ohne Zucker bei Aglykosurie und normalen Blutzuckerwerten verträgt.

*Fall 4.* W. W., 66 Jahre, ♀. Eintritt in die Behandlung am 26. 10. 31. Von Juni bis Juli hat die Patientin durch eine forcierte Abmagerungskur von 83 auf 72 kg abgenommen. Im Anschluß daran stellten sich vermehrter Durst und große Harnmengen ein. Eine Harnanalyse ergab 8,2% — etwa 240 g Zucker, kein Aceton. RR 200, Struma nodosa. Nach 1 Woche Standardkost am 3. 11. 1,4% — 14 g Zucker, kein Aceton, Blutzucker 188 mg-%, Körpergewicht 71 kg. Bleibt bei Standardkost. 18. 11. 0,8%—1,2% Zucker, kein Aceton. Einleitung der Schonungsbehandlung. 11. 12. Harn zuckerfrei, Aceton Spuren, Blutzucker 131 mg-%. Ansteigende Belastung bis 120 g Weißbrotäquivalent. 8. 1. 32. Harn andauernd zuckerfrei, Blutzucker 138 mg-%, weitere Belastung bis 200 g Weißbrotäquivalent, Körpergewicht 67,4 kg. 17. 2. Harn negativ. Blutzucker 147 mg-%, bleibt bei der bisherigen Kost. 27. 4. Zuckerfrei, Blutzucker 135 mg-%, Körpergewicht 68,2 kg, Erhöhung der Kost bis auf 240 g Weißbrotäquivalent. 14. 10. Ständig zuckerfrei, Blutzucker 136 mg-%. 17. 1. 33. Blutzucker 134 mg-%, Steigerung der Mehlfrüchte bis auf 280 g Weißbrotäquivalent, Freigabe der Mehlfrüchte in Aussicht genommen.

**Epikrise.** Akuter, im Anschluß an eine forcierte Entfettungskur einsetzender Diabetes, der nach dem Befund bei gemischter Kost viel schwerer erscheint, als sich bei der Begutachtung bei Standardkost herausstellt. Unter der Schonungsbehandlung wird die Patientin rasch und andauernd zuckerfrei und es entwickelt sich eine hohe Toleranz für Kohlehydrate.

*Fall 5.* Sch. E., 51 Jahre, ♂. Eintritt in die Behandlung am 19. 10. 29. Seit etwa  $\frac{3}{4}$  Jahren diabetische Symptome, war immer ein sehr starker Esser, der Vater war zuckerkrank. Stämmiger Mann mit leichter Adipositas. Ohne wesentlichen Organbefund, RR 145, Körpergewicht 84 kg. Bei gemischter Kost 5% — etwa 125 g Zucker, kein Aceton. Bei Standardkost 1,98—2,1% — 30—40 g Zucker, Aceton Spuren. Einleitung der Schonungsbehandlung. 24. 10. Wird nicht zuckerfrei. 0,9—1% Zucker, Aceton vermehrt. 7. 11. Ständig zwischen 0,5 und 0,8% Zucker, sowie geringe Mengen von Aceton. Einstellung auf Insulin 3mal 10 E bei Standardkost. 14. 11. Noch immer leichte Glykosurie (0,44%). Steigerung des Insulins bis 3mal 20 E. 25. 11. Zuckerfrei, Verminderung des Insulins auf 3mal 18 E. 9. 12. Andauernd zuckerfrei, Körpergewicht 81,4 kg. Langsamer Abbau des Insulins. 27. 1. 30. Bei 14—8—8 E zuckerfrei. 25. 2. Zuckerfrei, Körpergewicht 80,4 kg, Weglassen der Mittagsinjektion, Dosis 14—0—12 E. 8. 4. Bleibt zuckerfrei, Körpergewicht 80,4 kg. 16. 4. Tagesblutzuckerkurve: Nüchtern 150 mg-%, 10 Uhr 100 mg-%, 12 Uhr 118 mg-%, 16 Uhr 132 mg-%, 19 Uhr 71 mg-%. Abbau des Insulins auf Null. 15. 5. Ohne Insulin bei Standardkost zuckerfrei. Blutzucker 150 mg-%, Körpergewicht 78,9 kg. 20. 6. Blutzucker 146 mg-%. 16. 9. Andauernd zuckerfrei, Körpergewicht 78,5 kg, Blutzucker 157 mg-%. 25. 11. Blutzucker 143 mg-%. 19. 3. 31. Blutzucker 125 mg-%, Körpergewicht 78,7 kg, Kost bis auf 200 g Weißbrotäquivalent erhöht. 9. 9. Blutzucker 146 mg-%, Körpergewicht 77,2 kg. 28. 12. Blutzucker 139 mg-%, Körpergewicht 77,2 kg, RR 160. 4. 7. 32. Andauernd

zuckerfrei, Blutzucker 146 mg-%, Körpergewicht 75,1 kg. Während der ganzen Behandlung vollkommenes Wohlbefinden und volle körperliche und geistige Leistungsfähigkeit bei sehr anstrengendem und verantwortungsvollem Beruf.

**Epikrise.** Leichter Fall von Diabetes mit mäßiger Adipositas. Der Patient wird unter der Schonungsbehandlung nicht zuckerfrei. Durch eine Insulinbehandlung bei Standardkost tritt rasche Entzuckerung auf. Im Verlauf von 5 Monaten kann das Insulin stark abgebaut und schließlich ganz weggelassen werden. Bei einer Belastung mit 200 g Weißbrotäquivalent bleibt der Patient andauernd zuckerfrei bei relativ günstigen Blutzuckerwerten. Die leichte Fettsucht wird ohne besondere Fettbeschränkung langsam behoben.

Bei diesem Falle hätte man voraussichtlich bei stärkerer Calorienbeschränkung mit fettarmen Kostformen auch ohne Insulin zum Ziel kommen können, worauf wir später noch zurückkommen werden.

*Fall 6.* Dr. K. K., 33 Jahre, ♂. Eintritt in die Behandlung am 6. 3. 29. Seit etwa 4 Wochen leidet der Patient an vermehrtem Durstgefühl und glaubt an Gewicht abgenommen zu haben. Graziil gebauter Mann in etwas reduziertem Ernährungszustand ohne krankhaften Organbefund. Bei gemischter Kost 8,1% — 365 g Zucker, 0,48 g Aceton, Blutzucker 241 mg-% Körpergewicht 67,5 kg. Haut und Schleimhäute trocken, deutlicher Acetongeruch aus dem Munde. Klage über auffallende Müdigkeit. Mit Rücksicht auf den plötzlichen Beginn der Erkrankung mit schweren Erscheinungen bei einem jugendlichen Individuum, mit Rück-sicht auf die Acetonausscheidung bei gemischter Kost wird von der Beobachtung bei Standard-kost abgesehen und der Kranke zur sofortigen Einleitung einer Insulinbehandlung in eine Anstalt aufgenommen. Beginn der Behandlung bei Standardkost und 3mal 20 E Insulin. Der Patient wird nicht zuckerfrei. Ansteigen des Insulins bis 3mal 40 E. Nach erreichter Entzuckerung und Auftreten von hypoglykämischen Erscheinungen wird das Insulin bis auf 66 E (24—18—24) abgebaut. 21. 3. Austritt aus der Anstalt. 28. 3. zuckerfrei. Leichte hypoglykämische Erscheinungen. Verminderung des Insulins auf 20—14—20 E, Erhöhung der Kost um 40 Weißbrotäquivalent (160 g). Körpergewicht 69 kg. 4. 4. Blutzucker nüchtern 179 mg-%. 12. 4. Insulinabbau auf 12—10—20 E (die hohe Abenddosis erklärt sich durch die besondere Lebensweise des Patienten). Körpergewicht 69,7 kg. 23. 4. Tagesblutzucker-kurve: Nüchtern 117 mg-%, 12 Uhr 109 mg-%, 16 Uhr 113 mg-%, 19 Uhr 186 mg-%. Weg-lassen der Mittagsinjektion (14—20 E). 7. 5. Andauernd zuckerfrei. Insulinabbau auf 9—0—8 E. 20. 5. Tagesblutzuckerkurve: Nüchtern 139 mg-%, 12 Uhr 127 mg-%, 16 Uhr 119 mg-%, 19 Uhr 168 mg-%. 16. 7. Für den Urlaub 3 Injektionen (4—4—8 E) bei 240 g Weißbrotäquivalent empfohlen. 28. 8. Ständig zuckerfrei. Körpergewicht 70,6 kg. Ein-stellung auf 8—0—8 E Insulin bei 200 g Weißbrotäquivalent. 9. 10. Tagesblutzucker-kurve: Nüchtern 143 mg-%, 12 Uhr 219 mg-%, 16 Uhr 90 mg-%, 19 Uhr 117 mg-% (der hohe Blutzuckerwert mittags erklärt sich dadurch, daß die Frühinjektion sehr spät gegeben wurde). Übergang auf Diätbehandlung ohne Insulin. Zunächst 1 Woche Eiweißkost ab-wechselnd mit Gemüsetagen, dann langsamer Aufbau der Kost bis 200 g Weißbrotäquivalent. 6. 11. Ständig zuckerfrei. Blutzucker nüchtern 150 mg-%, Körpergewicht 68,8 kg. Erhöhung der Mehlfrüchte bis auf 240 g Weißbrotäquivalent, 1 Gemüsetag pro Woche. 13. 12. Tages-blutzuckerkurve: Nüchtern 161 mg-%, 12 Uhr 106 mg-%, 16 Uhr 152 mg-%, 19 Uhr 150 mg-%. 7. 1. 30 Immer negativ. Körpergewicht 67,4 kg. 30. 1. Blutzucker 121 mg-%, Körpergewicht 67,2 kg. 10. 6. Operation wegen Hallux valgus mit Bursitis in Lokalanästhesie ohne Komplikation überstanden. Ohne Insulin immer zuckerfrei. Körpergewicht 67,9 kg. 4. 9. Blutzucker 125 mg-%, Körpergewicht 68,5 kg. 30. 1. 31. Im Dezember in Paris mehr-mals Diätfehler gemacht. Blutzucker 146 mg-%. 24. 4. Blutzucker 166 mg-%, zuckerfrei. Körpergewicht 67,6 kg. 8. 6. Blutzucker 143 mg-%, Körpergewicht 67 kg, sehr abge-spannt und nervös. Für den Urlaub die Weisung gegeben 2mal 8 E Insulin zu nehmen und die Kost um 2—3mal 40 g Weißbrotäquivalent zu erhöhen. 28. 8. Blutzucker 107 mg-%, seit Urlaub wieder ohne Insulin bei 240—280 g Weißbrotäquivalent, Körpergewicht 68,6 kg. 7. 12. Blutzucker 108 mg-%. Bei Einladungen hat Patient mehrmals auch zuckerhaltige Kost gegessen, wobei über Anweisung vorher 10—20 E Insulin gegeben wurden. Körpergewicht 69,2 kg. 20. 4. 32. Blutzucker nach Gemüsetag 102 mg-%. Körpergewicht 68,2 kg. 27. 6. Blutzucker 126 mg-%. Während des Urlaubes 3mal 10 E Insulin bei etwa 320—400 g Weißbrotäquivalent. 2. 9. Blutzucker 117 mg-%, nach dem Urlaub Insulin im Verlauf von 3 Wochen auf 0 abgebaut. 16. 12. Dauernd zuckerfrei, Blutzucker 108 mg-%, Körper-gewicht 68 kg.

**Epikrise.** Es handelt sich um einen typischen Fall von akut einsetzendem Diabetes bei einem jungen Menschen. Die bei kurzer Dauer der Krankheitserscheinungen bestehende hohe Zuckerausscheidung und das Vorhandensein von Aceton bei gemischter Kost, kennzeichnen die Störung als schwerer Natur. Unter sofortiger Insulinbehandlung wird der Patient bei Standardkost rasch entzuckert und abgesehen von einem Diätfehler dauernd zuckerfrei gehalten. Im Verlaufe eines halben Jahres kann das Insulin stark abgebaut und schließlich ganz weggelassen werden. Beim Weglassen des Insulins wird der Kranke zunächst auf Eiweißkost abwechselnd mit Gemüsetagen gehalten und erst im Verlaufe von mehreren Wochen die Kost durch Zulage von Kohlehydraten bis 200 g Weißbrotäquivalent aufgebaut. Die ständige Zuckerfreiheit und die günstigen Blutzuckerverhältnisse erlauben im weiteren Verlaufe eine Belastung bis zu 240 und 280 g Weißbrotäquivalent. Während des Urlaubs wird die Mehlfrüchtemenge noch weiter vermehrt und Insulin gegeben, das immer wieder nach dem Urlaub abgebaut und weggelassen werden kann. In Gesellschaft nimmt der Patient unter Insulinschutz (10—20 E) eine auch zuckerhaltige Normalkost. Der Fettgehalt der Diät betrug im Durchschnitt etwa 150 g und wechselte je nach dem Nahrungsbedürfnis des Patienten nach oben und unten. Im Verlaufe der fast 4 Jahre dauernden Beobachtung hat sich keinerlei Zeichen einer Progredienz der Störung gefunden, was um so bemerkenswerter ist, als es sich um einen typischen schwereren Diabetes bei einem jungen Menschen handelt. Als wesentlich für den erzielten Erfolg sehen wir neben dem frühzeitigen Einsetzen der Behandlung die mustergültige Disziplin des Kranken an, die für die Schonungsbehandlung von ganz besonderer Bedeutung ist.

*Fall 7.* L. M., 49 Jahre, ♀. Eintritt in die Behandlung am 2. 6. 29. Die Patientin ist seit einigen Monaten zuckerkrank und wurde von anderer Seite diätetisch behandelt. In den letzten Tagen große Schwäche, Brechreiz, Kopfschmerzen. Typischer, subkomatöser Zustand. Die Patientin wird in einer Anstalt mit hohen Dosen von Insulin bei fettfreier Mehlfrüchtekost entzuckert und im weiteren Verlaufe bei Standardkost mit 3mal 30 E zuckerfrei gehalten. 14. 8. Beginn des Insulinabbaues. 19. 9. Bei 2mal 10 E immer zuckerfrei. Körpergewicht 74,6 kg. 27. 9. Tagesblutzuckerkurve: Nüchtern 155 mg-%, 12 Uhr 154 mg-%, 16 Uhr 148 mg-%, 19 Uhr 127 mg-%. Übergang auf Diätbehandlung ohne Insulin. Zunächst Eiweißkost abwechselnd mit Gemüsetagen, dann langsamer Aufbau der Diät bis 60 g Weißbrotäquivalent. 8. 10. Ständig zuckerfrei. Körpergewicht 74,2 kg. Steigerung der Mehlfrüchte auf 140 g Weißbrotäquivalent. 16. 10. Blutzucker nüchtern 104 mg-%. Körpergewicht 74 kg. Steigerung bis 180 g Weißbrotäquivalent. 18. 1. 30. Zuckerfrei. Blutzucker 236 mg-%. Magenbeschwerden, Zunge belegt. Karlsbader Wasser. Kost bleibt. 14. 2. Wohlbefinden. Blutzucker 155 mg-%, Körpergewicht 73 kg. Bericht 1930 und 1931: Immer zuckerfrei, normale Leistungsfähigkeit.

**Epikrise.** Die subkomatös in Behandlung kommende Patientin wird durch eine hochdosierte Insulinbehandlung bei fettfreier Mehlfrüchtekost entzuckert und nachher durch 2 Monate bei Standardkost und 90 E Insulin zuckerfrei gehalten. Im Verlaufe eines Monats kann das Insulin auf 20 E abgebaut und schließlich bei Eiweißkost abwechselnd mit Gemüsetagen weggelassen werden. Trotz Aufbaues der Kost mit 180 g Weißbrotäquivalent bleibt die Patientin in den nächsten Monaten zuckerfrei bei vollständigem Wohlbefinden und voller Leistungsfähigkeit. Über den weiteren Verlauf des Falles wird später noch berichtet werden.

*Fall 8.* E. F., 48 Jahre, ♂. Seit etwa 14 Tagen diabetische Symptome, vermehrter Durst und große Harnmengen, Gewichtsabnahme um 4 kg. Eintritt in die Behandlung am 10. 4. 33. Bei gemischter Kost 7,15% Zucker — 280 g, Aceton in Spuren. 18. 4. nach einer Woche Standardkost 2,64% — 21,12 g, Aceton Spuren. Körpergewicht 91,9 kg. Bleibt bei Standardkost mit Gemüsekost jeden vierten Tag. 27. 4. Zucker 0,66% — 9,9 g, Aceton in geringsten Spuren. Blutzucker 154 mg-%. Körpergewicht 93,50 kg. 18. 5. Harn zuckerfrei, kein Aceton. Körpergewicht 91,7 kg. Bleibt weiter bei der gleichen Kostverordnung. 6. 6. Immer zuckerfrei. Blutzucker 100 mg-%, Körpergewicht 91 kg. Erhöhung der Mehlfrüchte von 120 auf 200 g Weißbrotäquivalent und nur mehr ein Gemüsetag pro Woche. 21. 6. Immer zuckerfrei, Blutzucker 111 mg-%. Körpergewicht 90,6 kg. Steigerung der Mehlfrüchte bis 360 g Weißbrotäquivalent. 13. 7. Weiter zuckerfrei. Blutzucker 125 mg-%. Körpergewicht 91,8 kg. Vollkommenes Wohlbefinden. 14. 1. 34. Andauernd zuckerfrei. Blutzucker 118 mg-%, Körpergewicht 94 kg.

**Epikrise.** Es handelt sich um einen ganz frischen Fall von Diabetes schwererer Art, was aus dem Vorhandensein von Aceton bei gemischter Kost neben der hohen Zuckerausscheidung hervorgeht. Trotzdem gelingt es im Verlaufe von 3 Monaten den Patienten bei



einer einfachen Schonungsbehandlung zu entzuckern und eine sehr hohe, anhaltende Toleranz für Kohlehydrate bei normalen Nüchternblutzuckerwerten zu erzielen.

*Fall 9.* O. F., 58 Jahre, ♂. Eintritt in die Behandlung am 4. 1. 32. Seit 1½ Jahren zuckerkrank. Wurde nie zuckerfrei. Letzter Befund am 2. 1. 32 4% Zucker angeblich bei einer strengen Eiweiß-Fettkost. Mitte 1930 Magenoperation wegen blutendem Ulcus. 14. 1. Bei Standardkost 0,55% — 11 g Zucker, Blutzucker 161 mg-%. Typische Schonungsbehandlung mit Eiweißkost abwechselnd mit Gemüsetagen. 29. 1. Harn zuckerfrei, Blutzucker 146 mg-%. Mehlfrüchtezulage ansteigend bis 80 g Weißbrotäquivalent. 12. 2. Zuckerfrei, Blutzucker 139 mg-%. Belastung bis 160 g Weißbrotäquivalent. 11. 3. Zuckerfrei, Blutzucker 168 mg-%. Steigerung bis 200 g Weißbrotäquivalent. 8. 4. Zuckerfrei, Blutzucker 146 mg-%. Steigerung bis 240 g Weißbrotäquivalent. In den nächsten Monaten bleibt der Patient bei Weißbrotmengen von 240—280 g immer zuckerfrei und Blutzuckerwerten zwischen 125 und 150 mg-%. Das Körpergewicht wurde dabei bei dem etwas übergewichtigen, großen Mann um 5 kg vermindert. 3. 3. 33 Blutzucker 146 mg-%, Körpergewicht 89,5 kg. Steigerung der Mehlfrüchte auf 320 g Weißbrotäquivalent. 5. 5. Immer zuckerfrei, Blutzucker 125 mg-%, Körpergewicht 88,6 kg, Steigerung auf 360 g Weißbrotäquivalent. 2. 6. Blutzucker 146 mg-%, Körpergewicht 87,7 kg. Vollkommenes Wohlbefinden.

**Epikrise.** Es handelt sich um einen leichteren Fall von Diabetes, der offenbar infolge unzureichender Behandlung (oder infolge Nichteinhaltens der Diät) während der 1½-jährigen Dauer des Leidens nicht zuckerfrei wurde. Unter einer typischen Schonungsbehandlung tritt die Entzuckerung in kurzer Zeit auf und der Patient erreicht schließlich eine sehr hohe Toleranz für Kohlehydrate.

Die angeführten Beispiele zeigen, daß man mit der einfachen Schonungsbehandlung mit fettreichen Kostformen bei leichteren Fällen nicht nur eine gute Augenblickswirkung, sondern auch langanhaltende Besserungen der Stoffwechsellage erzielen kann. Bei schwereren Fällen ist diese Behandlung unzureichend, da die für einen wirklichen Erfolg nötige Entzuckerung ausbleibt oder eine stärkere Azidose die Durchführung der Behandlung unmöglich macht. In diesem Fall kann das Insulin helfend einspringen. Wir haben gesehen, daß unter Insulinbehandlung bei fettreicher Standardkost bei nicht zu weit fortgeschrittenen Fällen eine so ausgiebige Besserung möglich ist, daß das Insulin nach einiger Zeit abgebaut und weggelassen werden kann und sich eine hohe Toleranz entwickelt. Entscheidend für den endgültigen Erfolg einer Schonungsbehandlung mit und ohne Anwendung von Insulin ist immer die radikale Durchführung der Schonung durch das andauernde Erhalten von Aglykosurie und möglichst günstigen Blutzuckerwerten. Bezüglich der Grenze bis zu welcher man das Blutzuckerniveau sinken lassen soll, um die Diät ohne Schaden aufbessern zu können, sind die Anschauungen heute noch verschieden. PETREN fordert Nüchternblutzuckerwerte um 110 mg-%, bevor er die Diät erweitert. Auch ALLEN vertritt einen ähnlichen radikalen Standpunkt. Ich selbst habe mich mit anderen Autoren wiederholt davon überzeugt, daß man bei viel höheren Werten die Kost mit Kohlehydraten belasten kann, ohne eine ungünstige Wirkung befürchten zu müssen. Dieses Vorgehen wäre bei ausschließlicher Berücksichtigung des Schonungsprinzips sicher zu verurteilen. Wir haben uns aber dabei vor Augen gehalten, daß durch die Steigerung der Kohlehydratzufuhr die Gegenregulation günstig beeinflußt werden kann, wodurch die in einem früheren Zeitpunkt vorgenommene Belastung des Inselorgans sich nicht schädlich auswirken muß. Wenn wir mitunter bei noch erhöhtem Nüchternblutzucker unter Steigerung der Kohlehydratzufuhr kein Ansteigen, sondern ein Absinken des Blutzuckers beobachten, so führen wir diese paradoxe Erscheinung auf eine günstige Beeinflussung der Gegenregulation zurück. Auf der anderen

Seite wissen wir, daß bruske Überlastungen des Inselorgans während einer Schonungsbehandlung durch Diätfehler meist von deletärer Wirkung sind. Immer wieder erlebt man in stereotyper Weise, daß Patienten, die unter einer Schonungsbehandlung einige Monate zuckerfrei waren, auf die Idee kommen, daß sie gar nicht zuckerkrank seien und daraufhin die ärztliche Vorschrift durchbrechen und schließlich Zucker und Süßigkeiten zu sich nehmen. Nach einigen Wochen ist dann die diabetische Stoffwechselstörung in vermehrter Intensität zurückgekehrt. Bei Fällen mit Neigung zur Progredienz, besonders bei jugendlichen Diabetikern, wird dann nie mehr der ursprüngliche Zustand erreicht und weitere Diätfehler führen nun rasch zum vollkommenen Zusammenbruch des Inselorgans. *Wir sind der Ansicht, daß bei den zur Progredienz neigenden Fällen die eingestandenenen oder nicht eingestandenenen Diätfehler eine Hauptursache der bei diesen Fällen so häufig auf die Dauer ungünstigen Resultate der Schonungsbehandlung sind.* Die oft schlagartig auftretenden Verschlechterungen der Stoffwechsellage durch Diätfehler während einer Schonungsbehandlung werden dadurch dem Verständnis nähergebracht, daß während der Schonungsbehandlung die Gegenregulation aktiviert ist und daher jede plötzliche Zufuhr von Zuckerbildnern zu einer besonders starken Steigerung des Blutzuckers und Überlastung des Inselorganes führen muß.

Das bisher besprochene einfache Schema einer Schonungsbehandlung leistet bei der Mehrzahl der leichten Diabetesfälle sehr gute Dienste und kann besonders für die ambulante Routinebehandlung bestens empfohlen werden. Es soll aber schon hier betont werden, daß dieses Behandlungsschema nur eine Form der Schonungsbehandlung darstellt und sicher nicht für alle Fälle, auch nicht für alle leichten Fälle das theoretische Optimum bedeutet. Bei Fällen, die mit einer stärkeren Fettsucht kombiniert sind, ist die hohe Fettzufuhr nicht zweckmäßig. Bei Diabetikern, die dem Gegenregulationstyp angehören, wird sich unter Umständen die ungünstige Wirkung der Eiweiß-Fettkost auf die Gegenregulation störend bemerkbar machen. Auch bei schwereren Fällen reicht das Verfahren, wie wir bereits erwähnt haben, wegen der Begünstigung der Azidose nicht aus. Es wird daher bei manchen Fällen zweckmäßig und notwendig sein, die Schonungsbehandlung zu verschärfen.

**Verschärfte Formen der Schonungsbehandlung.** Die Schonungsbehandlung kann auf doppeltem Wege verschärft werden. Einerseits durch weitere Reduktion der Zuckerbildner und Deckung des Calorienbedarfes durch Fett und andererseits durch Kombination der Einschränkung der Zuckerbildner mit Verminderung der Fettzufuhr, also durch gleichzeitige Unterernährung. Wir wollen einige Kostformen anführen, die der verschärften Schonungsbehandlung entsprechen.

1. Schonungsbehandlung mit knapper Eiweißkost (100 g Fleisch, 2 Eier,  $\frac{1}{4}$  Liter Obers, Luftbrot, Gemüse-Fett wie früher) und strengen Gemüsetagen (ohne Eier) abwechselnd mit eventuellen Hungertagen (W. FALTA). Ähnliche, wenn auch etwas eiweißreichere Kostformen, wurden von NAUNYN in die Behandlung des Diabetes eingeführt und werden von v. NOORDEN als halbe Fleischkost bezeichnet.

2. Das PETRENSCHE Verfahren mit ausschließlicher Gemüse-Fettkost.

3. Die eiweißreiche, mehlfreie Magerkost nach v. NOORDEN (Diabetiker-Banting-Kost). Diese Kost enthält mindestens 130 g Eiweiß, meist in Form

von Fleisch oder fettarmen Käse, Eier, Gemüse, Luftbrot und wenig Fett. Fallweise wird 400 g Obst, manchmal auch mehr gegeben. Beispiel: 250 g Fleisch, 2 Eier, 50 g Käse, Gemüse, 40 g Luftbrot, 25—30 g Fett, evtl. 400 g Äpfel.

4. Die fettarmen protein-fat diets und teilweise auch die test diets von JOSLIN.

5. Die fettfreien Gemüse-Obsttage, die v. NOORDEN zur Einleitung der Schonungsbehandlung empfohlen hat (Frisches Gemüse und 600—1000 g Obst).

Es ist zweifellos, daß diese radikaleren Formen der Schonungsbehandlung noch ausgezeichnetes leisten, wo das früher erwähnte einfache Behandlungsschema uns bereits im Stiche läßt. Die bessere Wirksamkeit dieser Kostformen kann dreifachen Ursprungs sein: 1. die stärkere Beschränkung der Zuckerbildner bildet eine bessere Entlastung des Inselorgans. 2. die Verminderung der Calorienzufuhr wirkt durch Senkung des Gesamtumsatzes und Reduktion der Körpermasse günstig; 3. die Fettbeschränkung kann auf die Gegenregulation günstig wirken. Wir sehen demnach, daß mit zunehmender Beschränkung der Calorienzufuhr, d. h. Einschränkung der Fettzufuhr, neben dem einfachen Schonungsprinzip durch Reduktion der Zuckerbildner, noch andere wirksame Faktoren bei der Behandlung in Anwendung kommen. Wir müssen uns nun klar darüber sein, daß wir um so höhere Anforderungen an den Kranken stellen, je mehr wir uns einem gewissen theoretischen Behandlungsideal nähern. Es ist daher in jedem einzelnen Falle die Frage berechtigt, ob wir uns zu einem radikaleren diätetischen Behandlungsverfahren entschließen sollen, oder ob es nicht besser ist, mit Insulin einzugreifen, um dem Kranken größere diätetische Quälereien zu ersparen. Die Entscheidung wird von den jeweiligen ärztlichen Erfahrungen und von der Einstellung des Arztes zu den Aufgaben seines Berufes abhängig sein. Wir halten es dabei nicht für fehlerhaft, sondern für richtig, in dieser Frage den Wunsch des Kranken, um dessen Haut es ja schließlich geht, mit zu berücksichtigen. Unter den früher angeführten Beispielen wäre es bei Fall 5 und 6 zweifellos möglich gewesen, ohne Insulin mit einer verschärften Diätbehandlung zum Ziel zu kommen. Speziell bei dem etwas fettleibigen Fall 5 hätte sich nach meinen heutigen Erfahrungen ein fettarmes Regime auch ohne Insulin günstig ausgewirkt. Ob wir im einzelnen Fall richtig oder unrichtig vorgegangen sind, entscheidet aber immer der endgültig erreichte Erfolg der Behandlung. Der Fall 5 wurde ausschließlich ambulant behandelt und hat während der ganzen Dauer der Behandlung seinen aufreibenden Beruf ständig, bei bestem Wohlbefinden ausgefüllt. Wir halten es durchaus nicht für fehlerhaft, einen Fall mit Insulin zu behandeln, der noch diätetisch zu beherrschen gewesen wäre. Wir haben niemals einen Schaden, im Sinne einer „Inaktivierung“ des Inselorgans, durch eine Insulinbehandlung gesehen. Die früher bereits erwähnten Beobachtungen, die man irrtümlich mit einer solchen Inaktivierung in Zusammenhang gebracht hat, sind nach unserer Meinung lediglich durch eine Aktivierung der Gegenregulation bedingt. Bei richtigem Vorgehen, durch langsamen Abbau des Insulins, durch Zwischenschaltung einer Diätbehandlung und schrittweisen Aufbau der Kost wird man in der Regel diese Aktivierung der Gegenregulation nicht zu befürchten haben.

**Die Gegenregulationsbehandlung.** Unter der Gegenregulationsbehandlung verstehen wir jene Behandlung, bei der unter Außerachtlassung des Schonungsprinzipes durch reichliche Zufuhr von Zuckerbildnern, besonders von Kohle-

hydraten, evtl. mit gleichzeitiger Fettbeschränkung, die diabetische Stoffwechselstörung durch eine Dämpfung der Gegenregulation günstig beeinflusst wird. Soweit die augenblicklichen Erfahrungen reichen, scheinen folgende Kostformen dem Gegenregulationsprinzip der Behandlung zu entsprechen:

1. Die Haferkost v. NOORDENS, bestehend aus: 150—200 g (selten 250 g) Hafermehl oder besser Hafergrütze mit gleichen Mengen Butter. Salz wird vermieden, Tee, Kaffee, Alkohol und unter Umständen Salat werden gestattet. Die Hafertage können auch fettärmer gestaltet werden (50—70 g Fett).

2. Die gemischte Mehlfrüchtekost FALTAS in ihren verschiedenen Formen.

a) Suppenkost bestehend aus: 280 g Weißbrotäquivalent auf 7 Suppen verteilt mit 210—220 g Butter, 30 g Luftbrot, klare Suppe, Alkohol.

b) Mehlspeisekost. Kost wie oben, nur teilweise in Form von Brot, Brei-Teig- und Backwaren.

c) Mehlfrüchte-Gemüsekost, bestehend aus: 200 g Weißbrotäquivalent, 600—800 g Gemüse, 30 g Luftbrot, Suppe, Alkohol, 220 g Butter.

d) Mehlfrüchte Gemüse-Rahm-Obstkost. Kost wie bei c) plus  $\frac{1}{3}$  Liter Rahm und 150 g Obst. Fett etwa 125 g.

3. Die Kostformen von ADLERSBERG und PORGES.

a) Diät bei überernährten Fällen: 100—150 g Eiweiß, möglichst wenig Fett und so viel Kohlehydrate, als ohne stärkere Glykosurie vertragen werden. Der Caloriengehalt unterschreitet den Bedarf. Beispiel: 300 g Fleisch, 200 g Topfen, 3 Eier, 100 g Grahambrot, 20 g Fett, Gemüse. Körpergewicht des Patienten 100 kg.

b) Diät bei normal ernährten Fällen: Der Caloriengehalt deckt den Bedarf, möglichst wenig Fett, so viel Kohlehydrate als ohne stärkere Glykosurie vertragen werden, der Rest des Calorienbedarfes wird in Form von Eiweiß gegeben. Beispiel: 300 g Fleisch, 4 Eier, 250 g Milch, 200—250 g Brot, 30 g Butter. Körpergewicht des Kranken 62,5 kg.

Die mitgeteilten Kostformen geben nur einige Beispiele für Möglichkeiten einer Gegenregulationsbehandlung. Zwischen den für die Mehlfrüchtekuren erwähnten Diätformen und der Diabetiker-Bantingkost von v. NOORDEN, sowie den in ihrer Zusammensetzung ganz analogen Kostformen von ADLERSBERG und PORGES besteht ein prinzipieller und praktisch bedeutsamer Unterschied. Bei den Ersteren ist die gute Wirkung an die Eiweißarmut gebunden, der Fettgehalt kann in großen Grenzen variiert werden (W. FALTA). Bei den Letzteren ist die günstige Wirkung wesentlich an die Fettarmut gebunden. Die alten Mehlfrüchtekostformen ermöglichen demnach eine Gegenregulationsbehandlung bei hoher Calorienzufuhr, sie können bei mageren Diabetikern zur Mästung verwendet werden. Die fettarmen Kostformen werden mit Rücksicht auf die Fettarmut in der Regel entfettend wirken und nur bei starker Belastung mit Zuckerbildnern die Erhaltung des Körperbestandes gewährleisten. Daraus ergibt sich, daß das Anwendungsgebiet der fettarmen Diäten begrenzt ist und sich nur auf die leichten, besonders aber auf die leichten fettsüchtigen Fälle beschränkt. ADLERSBERG und PORGES geben auch zu, daß bei allen schwereren Diabetikern, sowie bei unterernährten Kranken ihr fettarmes Regime nur bei gleichzeitiger Insulinanwendung möglich ist. Der Grund hierfür liegt nach unserer Meinung darin, daß sich bei schwereren Fällen die große Belastung mit Zuckerbildnern so ungünstig auf das Inselorgan auswirkt, daß die günstige Wirkung

auf die Gegenregulation überhaupt nicht in Erscheinung tritt. Bei den unterernährten Kranken müssen zur Erreichung einer genügenden Calorienzufuhr so enorme Mengen von Zuckerbildnern gegeben werden, daß die Behandlung ausschließlich unter Insulinschutz möglich ist. Nach unseren ganzen bisherigen Ausführungen ist es nicht verwunderlich, daß eine ausschließliche Gegenregulationsbehandlung ohne Anwendung von Insulin nur ein geringes Indikationsgebiet haben kann. Die Hauptdomäne der Gegenregulationsbehandlung mit fettarmer Kost sind die leichten, fettsüchtigen Diabetiker. Bei diesen Fällen weiß man nun sehr lange, daß eine richtig durchgeführte Entfettungskur trotz weitgehender Vernachlässigung des Schonungsprinzipes, sehr häufig auch die diabetische Stoffwechselstörung behebt. Bei normal ernährten oder unterernährten Kranken sind die fettarmen Kostformen nur dann angezeigt, wenn sich im Verlauf der Behandlung Zeichen einer Unverträglichkeit des Fettes, offenbar durch einen gegenregulatorischen Einschlag bedingt, herausstellen. Auf diese Frage kommen wir noch später ausführlich zurück.

Wir bringen nun einige Beispiele über Gegenregulationsbehandlung.

*Fall 10.* G. W., 59 Jahre, ♀. Eintritt in die Behandlung am 2. 10. 31. Seit Mitte des Jahres wurde Zucker gefunden (7%). Jucken am Unterleib. Seit Jahren erhöhter Blutdruck. In der letzten Zeit immer positiv (3,4%). 14. 10. Nach einer Woche Standardkost 0,99% — 22 g Zucker, kein Aceton. Blutzucker 243 mg-%. RR über 270 mm Hg! Körpergewicht 72 kg. Einleitung der Schonkur mit Eiweißkost und Gemüsetagen. Kost salzarm. 9. 11. Wird nicht zuckerfrei, zuletzt 0,44%, Aceton in Spuren, Blutzucker 236 mg-%. Körpergewicht 71,5 kg. RR 240. 9. 12. Zwischen 0,2 und 0,3% Zucker, Blutzucker 203 mg-%. Körpergewicht 72,1 kg. RR 255—260. Umschaltung auf fettarme Eiweißkost: 300 g Fleisch, 2 Eier, 200 g Topfen.  $\frac{1}{4}$  Liter Milch, 20 g Fett. 22. 12. 0,11% Zucker bis negativ. Blutzucker 214 mg-%. RR 220. Erhöhung der Kost um 100 g Weißbrotäquivalent. 12. 1. 32. 0,33% Zucker, Blutzucker 238 mg-%. Seit 4 Tagen Durchfälle. Vorübergehend Gemüse weggelassen. 2. 2. Harn zuckerfrei. Blutzucker 178 mg-%. RR 240—260. Körpergewicht 59,5 kg. Steigerung der Mehlf Früchte auf 160 g Weißbrotäquivalent. 24. 3. Zuckerfrei. Blutzucker 146 mg-%. Körpergewicht 68,2 kg. RR 240. Vermehrung der Mehlf Früchte auf 200 g Weißbrotäquivalent. 27. 5. Zuckerfrei. Blutzucker 146 mg-%. Körpergewicht 66,3 kg. 24. 6. Andauernd zuckerfrei. Blutzucker 157 mg-%. Körpergewicht 65,7 kg. RR 200—210 (10 Tage nach 300 ccm Aderlaß). 23. 8. Blutzucker 154 mg-%. Kost: 250 g Fleisch, 2 Eier, 100 g Käse,  $\frac{1}{4}$  Liter Milch, 200 g Weißbrotäquivalent, 30 g Fett. Ein Tag pro Woche fleischlos. 29. 9. Zuckerfrei. Blutzucker 146 mg-%. Körpergewicht 66 kg. 28. 10. Immer zuckerfrei. Blutzucker 132 mg-%, Steigerung auf 240 g Weißbrotäquivalent. 28. 11. Blutzucker 157 mg-% — RR 250—255. Aderlaß. 2. 1. 33. Immer zuckerfrei. Blutzucker 132 mg-%. Steigerung auf 280 Weißbrotäquivalent. 9. 2. Spur Zucker nach Aufregung. 10. 3. Zuckerfrei. Blutzucker 132 mg-% — RR 220—230. Körpergewicht 67,1 kg. Fühlt sich wohl.

**Epikrise.** Nach dem Befund bei Standardkost handelt es sich um einen leichteren Fall von Diabetes, kompliziert durch eine beträchtliche Hypertonie. Die typische Schonungsbehandlung mit fettreicher Eiweißkost abwechselnd mit Gemüsetagen führt trotz zwei-monatiger Behandlung nicht zur Entzuckerung, der Blutzucker bleibt hoch. Nach Umschaltung auf eine fettarme, eiweißreiche Kost mit viel höherem Zuckerwert wird die Patientin im Verlauf von 14 Tagen zuckerfrei, der Blutzucker sinkt stark ab. Auch der Blutdruck stellt sich in Übereinstimmung mit ADLERSBERG und PORGÆS tiefer ein. Im Verlauf der nächsten Monate kann die Kost durch Mehlf Früchte aufgebaut werden, ohne daß es zur Zuckerausscheidung kommt, wobei schließlich eine beträchtliche Toleranz für Kohlehydrate auftritt. Das Körpergewicht nimmt im Verlauf von  $1\frac{1}{2}$  Jahren um 4 kg ab. Bei diesem Fall besteht eine ausgesprochene Überlegenheit des fettarmen Regimes gegenüber der fettreichen gewöhnlichen Schonungsbehandlung, weshalb die fettarme Kost zur Dauerbehandlung verwendet wird.

*Fall 11.* L. M., 59 Jahre, ♀. Die Vorgeschichte des Falles ist früher unter Fall 7 geschildert worden. Die Patientin war durch 2 Jahre bei einer fettreichen Kost mit 180 g Weißbrot-

äquivalent und eingeschalteten Gemüsetagen zuckerfrei gewesen. 16. 3. 32. In der letzten Zeit bei der gleichen Kost um etwa  $3\frac{1}{2}$  kg zugenommen und meist positiv. Schlechtes Allgemeinbefinden. Geringe Adipositas, Körpergewicht 76,4 kg gegen 73 kg im Jahre 1931. 0,2% — 1,7 g Zucker, Blutzucker 183 mg-%. Es wird ein Hungertag und dann die frühere Kost mit nur 160 g Weißbrotäquivalent verordnet. 25. 3. 0,3% — 4 g Zucker, Blutzucker 194 mg-%. Mit Rücksicht auf das hohe Körpergewicht und die Annahme einer Gegenregulationskomponente wird auf eine fettarme Kost mit höherem Zuckerwert umgeschaltet (200 g Fleisch, 2 Eier,  $\frac{1}{4}$  Liter Milch, 200 g Weißbrotäquivalent und 30 g Fett). 20. 4. Im Harn nur Spuren von Zucker. Blutzucker 204 mg-%. Körpergewicht 74 kg. Subjektiv besseres Befinden. 12. 5. Zuckerfrei. Blutzucker 134 mg-%. Körpergewicht 73,4 kg. Kost bleibt weiter. 17. 6. Immer zuckerfrei. Blutzucker 146 mg-%. Körpergewicht 71,9 kg. Die Patientin fühlt sich vollkommen wohl.

**Epikrise.** Die Kranke wurde durch 2 Jahre bei einer fettreichen Ernährung nach Überwindung eines subkomatösen Zustandes zuckerfrei und bei bestem Wohlbefinden gehalten. Nach einer stärkeren Gewichtszunahme kommt es wieder zu Glykosurie und einer Störung des Allgemeinbefindens. Verschärfung der Behandlung durch einen Hungertag und mäßige Reduktion der Kohlehydrate bringt die geringe Glykosurie nicht zum Verschwinden. Erst bei Umschaltung auf eine fettarme und kohlehydratreiche Kost tritt die Entzuckerung ein, der erhöhte Blutzucker sinkt ab, und der Fettansatz wird beseitigt. Hand in Hand damit bessert sich auch das gestörte Allgemeinbefinden. Das fettarme Regime wird mit Rücksicht auf die günstige Wirkung zur Dauerkost.

*Fall 13.* G. F., 63 Jahre, ♀. Eintritt in die Behandlung am 27. 12. 32. Vor 2 Jahren wurde zum erstenmal Zucker gefunden (6,7%). Durch fettreiche, kohlehydratarme Kost anfangs entzuckert, in letzter Zeit aber wieder positiv. Zuletzt über 2% Zucker. Ausgesprochene Adipositas trotz Abnahme des Körpergewichtes um 16 kg in den letzten 2 Jahren. Da die Patientin vom Land kommt, wird sie zur Entzuckerung ins Spital geschickt. 4. 1. 33. Im Spital bei fettreicher Eiweißkost, abwechselnd mit Gemüsetagen, entzuckert. Das Körpergewicht ist dabei von 102 auf 104 kg angestiegen. Mit Rücksicht auf die Fettsucht wird der Kranken für zu Hause folgende Kost verordnet: 200—250 g Fleisch, 2 Eier, 100 g Käse,  $\frac{1}{4}$  Liter Milch, 160 g Weißbrotäquivalent und 30—50 g Fett. 8. 3. Harn zuckerfrei. Subjektives Wohlbefinden. 13. 3. Körpergewicht 103 kg. Blutzucker 200 mg-%. Verordnung: Frühere Kost mit 30 g Fett und 200 g Weißbrotäquivalent. 5. 7. Harn zuckerfrei, Blutzucker 150 mg-%, Körpergewicht 101,7 kg. Die Patientin hat bei 160 g Weißbrotäquivalent und 30 g Fett gelebt und sich dabei vollkommen wohl befunden. Bleibt weiter bei der gleichen Kost.

**Epikrise.** Es handelt sich um einen leichteren Fall von Diabetes mit einer beträchtlichen Fettsucht, der zu Hause bei einem fettreichen und kohlehydratarmen Regime nicht zuckerfrei gehalten werden konnte. Durch fettreiche Eiweißkost abwechselnd mit Gemüsetagen wird in der Anstalt wohl die Entzuckerung erreicht, aber das Körpergewicht steigt dabei in wenigen Tagen um 2 kg an. Die Kranke wird daher auf eine fettarme Kost mit höherem Zuckerwert gesetzt und bleibt dabei zuckerfrei bei subjektivem Wohlbefinden.

*Fall 14.* K. K., 50 Jahre, ♀. Eintritt in die Behandlung am 9. 9. 31. Seit 2 Jahren Diabetes, bisher ohne systematische Behandlung. 15. 9. Bei Standardkost 0,4% — 5 g Zucker, Blutzucker 260 mg-%. Körpergewicht 70,8 kg, guter Ernährungszustand. Einleitung der typischen Schonungsbehandlung mit Eiweißkost und Gemüsetagen. 19. 10. Zuckerfrei mit geringen Spuren von Aceton, Blutzucker 213 mg-%. Körpergewicht 70,5 kg. Steigerung der Kost bis 100 g Weißbrotäquivalent. 17. 11. 0,6% — 9 g Zucker, Blutzucker 258 mg-%. 21. 12. 0,4% — 6 g Zucker, Blutzucker 236 mg-%, Körpergewicht 69,3 kg. Umschaltung auf fettarme Kost: 300 g Fleisch, 2 Eier,  $\frac{1}{4}$  Liter Milch, 100 g Käse, 200 g Weißbrotäquivalent und 50 g Fett. 29. 1. 32. 0,3% — 4,5 g Zucker, Blutzucker 220 mg-%. Körpergewicht 68,7 kg. Da die Kranke die fettarme Kost auf die Dauer sehr unangenehm empfindet, wird auf eine fettreichere Ernährung mit geringerem Zuckerwert übergangen (150 g Fleisch, 2 Eier,  $\frac{1}{4}$  Liter Milch, 120 g Weißbrotäquivalent und bis zu 150 g Fett. Ein Gemüsetag pro Woche). 27. 5. Harn immer zuckerfrei. Blutzucker 214 mg-%. Körpergewicht 67,7 kg. 23. 9. Zuckerfrei. Körpergewicht 70,9 kg. Subjektives Wohlbefinden.

**Epikrise.** Es handelt sich um einen leichteren Fall von Diabetes, der bei der einfachen Schonungsbehandlung zuckerfrei wird, aber bei mäßiger Belastung mit Kohlehydraten rasch wieder Zucker ausscheidet. Zwischengeschaltete Gegenregulationsbehandlung mit fettarmer Kost wird von der Patientin sehr unangenehm empfunden. Im Anschluß daran bleibt

aber der Harn bei einer fettreicheren Kost mit mittleren Mengen von Kohlehydraten zuckerfrei. Die fettarme Periode hat sich demnach günstig (offenbar durch Dämpfung der erregten Gegenregulation) ausgewirkt. Von der Verordnung einer fettarmen Dauerkost wurde aber Abstand genommen, da die Kranke die Fettarmut sehr unangenehm empfunden hat.

*Fall 15.* Z. R., 65 Jahre, ♂. Eintritt in die Behandlung am 22. 5. 31. Seit etwa 10 Jahren zuckerkrank. In den letzten Monaten ohne systematische Behandlung bis 4% Zucker bei subjektivem Wohlbefinden. Wurde vom Hausarzt mit Insulin behandelt, wobei der Zucker auf 0,11% abgesunken ist. Von anderer Seite wurde das Insulin wieder weggelassen und eine proteinreiche Magerkost verordnet. Dabei ebenfalls nur Spuren von Zucker (etwa 0,11%), aber starke Abnahme des Körpergewichtes und große Hinfälligkeit. Der Patient gibt an, daß er sich seinerzeit bei einer Zuckerausscheidung von 4% vollkommen wohl befunden hat und sich erst seit der Verordnung der fettarmen Kost elend fühlt. 5. 6. Bei Standardkost mit 150—180 g Fett Harn zuckerfrei. Blutzucker 143 mg-%, Körpergewicht 84,4 kg. Erhöhung der Kost bis auf 200 g Weißbrotäquivalent. 20. 11. Subjektives Wohlbefinden. 0,5%—10 g Zucker. Eiweißkost, abwechselnd mit Gemüsetagen. 10. 12. Zuckerfrei. Blutzucker 100 mg-%. Körpergewicht 81,4 kg. Belastung bis 120 g Weißbrotäquivalent. 12. 1. 32. Zuckerfrei. Blutzucker 118 mg-%. Körpergewicht 81,7 kg. 25. 4. Zuckerfrei. Blutzucker 157 mg-%. Körpergewicht 82,3 kg. Subjektives Wohlbefinden. Mäßiger Ernährungszustand.

**Epikrise.** Leichter Fall von Diabetes bei einem älteren Mann. Ohne systematische Behandlung fühlt sich der Patient trotz einer beträchtlichen Glykosurie vollkommen wohl. Unter einem fettarmen Regime sinkt das Körpergewicht stark ab und der Kranke fühlt sich matt und elend. Bei einer fettreicheren Kost mit mittleren Mengen von Kohlehydraten kann der Patient schließlich zuckerfrei gehalten werden, bei subjektiven Wohlbefinden. Das fettarme Regime muß in diesem Fall mit Rücksicht auf die schwere Störung des Allgemeinbefindens, als therapeutischer Mißgriff gewertet werden.

Wir kommen damit zur Besprechung der allgemeinen Indikationen der Schonungs- und Gegenregulationsbehandlung und der Kombination beider Behandlungsprinzipien.

## **X. Indikation der Schonungs- und Gegenregulationsbehandlung. Kombination beider Behandlungsprinzipien.**

Aus den bisherigen Ausführungen geht bereits hervor, daß wir das Schonungsprinzip in den Vordergrund der Behandlung stellen, daneben aber auch die gelegentliche Wirksamkeit des Gegenregulationsprinzipes anerkennen. Wann sollen wir nun das eine und wann das andere Behandlungsprinzip zur Anwendung bringen. Zur Beantwortung dieser Frage müssen wir uns nochmals vor Augen halten, daß durch die Schonungsbehandlung mit kohlehydratarmen und fettreichen Kostformen das Inselorgan entlastet und in seiner Funktion gebessert, gleichzeitig aber die Gegenregulation aktiviert wird. Umgekehrt wird bei der Gegenregulationsbehandlung durch die vermehrte Zufuhr von Zuckerbildnern das Inselorgan überlastet, dafür aber die Gegenregulation gedämpft. Die Schonungsbehandlung wird daher besonders für jene Fälle geeignet sein, bei denen der Defekt des Inselorgans im Vordergrund der Störung steht und eine geringe Bereitschaft zur Gegenregulation besteht (insulärer Typ nach FALTA). Die Gegenregulationsbehandlung wird dann besonders indiziert sein, wenn die Stoffwechselstörung weniger durch den Mangel an Insulin, als vielmehr durch eine besondere Aktivität der Gegenregulation bzw. durch eine besondere Bereitschaft zur Gegenregulation bedingt ist (Gegenregulationstyp nach FALTA). Unsere Indikationsstellung für die Anwendung des einen oder des anderen Behandlungsprinzipes wäre demnach wesentlich von der exakten Differenzierung der beiden Diabetestypen abhängig. Eine solche strenge Trennung der beiden

Typen ist aber, wie die Erfahrung lehrt, nicht möglich. Wir wissen wohl, daß die jugendlichen, mageren Diabetiker häufig dem insulinären Typ entsprechen und daß viele von den hochgradig insulinresistenten Diabetikern fettstüchtig sind. Dies trifft aber durchaus nicht immer zu. Weiters ist es bekannt, daß es alle möglichen Übergänge zwischen den ausgesprochen insulinären und den insulinresistenten Typen gibt. Abgesehen von den extremen Typen, die sich durch ihr Verhalten dem Insulin gegenüber verraten, ist es bei den Mischformen unmöglich den jeweiligen insulinären bzw. gegenregulatorischen Anteil an der Stoffwechselstörung zu erkennen. Damit sind die Schwierigkeiten aufgezeigt, die sich der Aufstellung von exakten Richtlinien für die Behandlung des Diabetes entgegenstellen. Es wird erst Aufgabe der weiteren Forschung sein, praktisch brauchbare Grundsätze für die Anwendung des einen oder des anderen Behandlungsprinzipes auszuarbeiten. Vorläufig sind wir darauf angewiesen, aus dem Verhalten der Kranken während der Behandlung Schlüsse für unser weiteres Vorgehen zu ziehen. Das theoretische Ideal würden wir dann erreichen, wenn wir gleichzeitig das Inselorgan durch Entlastung in seiner Funktion bessern und die Gegenregulation dämpfen könnten. Nun haben wir aber gesehen, daß sich Schonungsbehandlung und Gegenregulationsbehandlung bis zu einem gewissen Grad ausschließen. Betreiben wir eine Schonungsbehandlung durch stärkere Einschränkung der Zuckerbildner, so aktivieren wir die Gegenregulation, führen wir eine Gegenregulationsbehandlung durch, so müssen wir durch reichliche Zufuhr von Zuckerbildnern das Inselorgan belasten. In gewissem Sinne dürften dieser Idealforderung die früher besprochenen verschärften Formen der Schonungsbehandlung mit Beschränkung der Fettzufuhr gerecht werden. Diese Kostformen sind aber teilweise vom Hunger nicht mehr weit entfernt und können nur als einzelne Schalttage oder als wenige einleitende Tage bei einer Schonungsbehandlung verwendet werden. Abgesehen von den großen Anforderungen an den Kranken, dürften solche strenge Kuren bei den vorwiegend insulinären Fällen mit geringer Bereitschaft zur Gegenregulation auch unnötig sein. Mit Rücksicht auf die Entbehrungen, die wir mit diesen radikalen Methoden den Patienten zumuten, wird es folglich besser sein, die beiden Behandlungsprinzipien nicht gleichzeitig, sondern nacheinander zur Anwendung zu bringen. Die abwechselnde Anwendung des Schonungs- und Gegenregulationsprinzipes ist, wenigstens teilweise, in der „Wechselkost“ bzw. „Zickzackkost“ v. NOORDENS verwirklicht. Wechselkost bedeutete ursprünglich, daß es in der Regel nicht zweckmäßig ist, dem Diabetiker Tag für Tag die gleiche Nahrung zu geben, sondern besser ist, Schalttage z. B. in Form von eiweiß- und kohlehydratarmen Gemüsetagen oder Hungertagen einzuschieben. Dies galt nicht nur für die Eiweiß-Fettkost mit und ohne Kohlehydratzulagen, sondern besonders auch für die Kohlehydratkuren. Diese Einschiesel wurden später auch in Form von fettarmen oder fettfreien Obst- bzw. Obst-Reistagen verwendet. Wenn auch die Wechselkost v. NOORDENS von ganz andern Voraussetzungen, vor allem von der Anwendung des Ein- und Zweinährstoffprinzipes ausgeht, so sehen wir in unserem Sinne, daß bei derselben mitunter Schonungs- und Gegenregulationsbehandlung aufeinander folgen. Ein besonders typisches Beispiel hierfür sind die gemischten Mehlfrüchtekuren FALTAS. Die einleitenden Hunger- bzw. strengen Gemüsetage, sowie die regelmäßig jeden 4. Tag eingeschalteten Gemüsetage entsprechen der Schonungsbehandlung, die Mehlfrüchtetage der



Gegenregulationsbehandlung. Die mitunter zauberhafte Wirkung der gemischten Mehlfrüchtekuren bei schweren, abgemagerten Diabetikern verdankt nach unserer Meinung ihren Ursprung der abwechselnden Anwendung der beiden Behandlungsprinzipien. Die gemischte Mehlfrüchtekur FALTAS hat den großen Vorzug, daß sie auch bei unterernährten Diabetikern angewendet werden kann. Wenn Gewichtszunahmen nicht erwünscht sind, wird man die Fettmenge entsprechend vermindern können. Bei überernährten Kranken wird es zweckmäßig sein, an Stelle der Mehlfrüchtekostformen die fettarmen Diäten mit Eiweiß und Kohlehydraten im Sinne der Diabetiker-Bantingkost v. NOORDENS bzw. der Kostformen von ADLERSBERG und PORGES heranzuziehen und im Beginn und während der Behandlung strengere Schontage anzuwenden. Ebenso wird unter Umständen der Wechsel von längeren Perioden einer Gegenregulationsbehandlung mit einer Schonungsbehandlung zu empfehlen sein. Hier werden erst umfangreiche klinische Erfahrungen das beste Vorgehen im einzelnen Falle lehren. Was nun die ausschließliche Anwendung der Gegenregulationsbehandlung mit Ausschluß oder weitgehender Vernachlässigung des Schonungsprinzips anbelangt, so wäre dieselbe theoretisch nur bei den reinen Gegenregulationstypen des Diabetes indiziert. Für diese Fälle wären die fettarmen Kostformen mit möglichst reichlichen Zuckerbildnern, speziell Kohlehydraten, am besten geeignet. Da es gegenwärtig aber durchaus nicht feststehend ist, daß es reine Fälle von Gegenregulationsdiabetes gibt, wäre es vorläufig angezeigt, während jeder Gegenregulationsbehandlung auf alle Fälle strenge Schontage einzuschalten, um den Erfolg der Behandlung zu beschleunigen und zu verbessern. Auch ADLERSBERG und PORGES, die die alte Schonungsbehandlung mit fettreichen und kohlehydratarmen Kostformen ablehnen, berücksichtigen bei der diätetischen Behandlung das Schonungsprinzip wenigstens in einem gewissen Ausmaße, indem sie nur so viele Kohlehydrate gestatten, als „ohne stärkere Glykosurie“ vertragen werden. Bei gänzlicher Außerachtlassung des Schonungsprinzips ist nach den bisherigen Erfahrungen eine Ordnung des gestörten Zuckerhaushaltes nicht möglich. Bevor wir nun zur Aufstellung von allgemeinen Richtlinien für unser therapeutisches Verhalten übergehen, wollen wir noch einige Bemerkungen

## XI. Über die Ziele der diätetischen Behandlung

machen. Wir erstreben in jedem Falle vollständige und dauernde Aglykosurie, möglichst normale Nüchtern- und Tagesblutzuckerwerte und im weiteren Verlauf eine möglichst hohe Gesamtnahrungstoleranz, weiters die Erreichung oder Erhaltung eines normalen Ernährungs- und Kräftezustandes, sowie eine normale körperliche und geistige Leistungsfähigkeit. Vom wissenschaftlichen Standpunkt wird diejenige Behandlungsmethode am besten sein, die diese Ziele in der kürzesten Zeit und im weitest gehenden Ausmaße erreicht. Dieser theoretischen Idealforderung müssen wir von praktisch ärztlichen Gesichtspunkten aus noch hinzufügen, daß wir uns in jedem einzelnen Fall bemühen müssen, diese Ziele bei einem Mindestmaß von Entbehrungen für den Kranken zu erreichen. In der Praxis nützt es uns nichts, wenn wir, pochend auf die Theorie den Bogen der diätetischen Verordnung überspannen. Der Kranke hält dann die ärztliche Vorschrift nicht ein, oder er wird durch ein zu radikales Verfahren, wenn es theoretisch noch so indiziert ist, von einer weiteren Behandlung zurück-

schrecken. v. NOORDEN erwähnt in seinem mit ISAAC herausgegebenen Diätverordnungsbuch, daß die Kranken die salz- und fettfreien Salat-Obst-Dampfgemüsetage mit Rücksicht auf die dabei auftretende Harnflußnot auf „SOS“-Tage scherzhaft umgetauft haben. Diese Umbenennung kann auch begrifflicherweise aus anderen Gründen erfolgen und enthält, wie die meisten Scherzworte, einen tieferen Sinn, der in diesem Fall auf die Grenzen der Geduld der Kranken deutlich hinweist.

Wenn wir im folgenden einige Richtlinien für die Durchführung der diätetischen Behandlung aufstellen, so müssen wir von vornherein betonen, daß es sich dabei lediglich um eine subjektive und vorläufige Einstellung zu den besprochenen Problemen handelt. Es liegt uns auch völlig fern, irgendein neues Originalitätswert beanspruchendes Behandlungssystem aufzustellen.

## **XII. Allgemeine Richtlinien für die diätetische Behandlung.**

Abgesehen von den schwersten Fällen, bei denen sofortige Insulinbehandlung indiziert ist, begutachten wir zunächst die Kranken bei Standardkost. Leichtere Fälle, die bei Standardkost etwas 30—50 g Zucker oder weniger im 24-Stundenharn ausscheiden und acetonfrei sind, eignen sich, falls keine Komplikation vorliegt, für eine diätetische Behandlung. Bei den leichtesten Fällen, die bei Standardkost bereits zuckerfrei werden, steigern wir unter ständiger Kontrolle des Nüchternblutzuckers sehr bald die Kohlehydratzufuhr und regulieren das Körpergewicht durch entsprechende Variation der Fettzufuhr. Wir beginnen die Erhöhung der Kohlehydratzufuhr gewöhnlich schon bei Nüchternblutzuckerwerten von 150—160 mg-%, ausnahmsweise auch bei höheren Werten, lassen aber den Nüchternwert in der Regel nicht über die Grenze von etwa 150 bis 160 mg-% ansteigen. Bei den übrigen leichteren Fällen, die bei Standardkost noch nicht zuckerfrei werden, führen wir die einfache Schonungsbehandlung mit Eiweißkost abwechselnd mit Gemüsetagen durch. Dies gilt besonders für die normal- oder unterernährten Kranken. Das Körpergewicht dirigieren wir wieder durch die Fettzufuhr, wobei wir bei den unterernährten Kranken stärkere Gewichtszunahmen anfangs vermeiden und auch leichte Gewichtsabnahmen gern mit in den Kauf nehmen. Die langsam ansteigende Belastung mit Kohlehydraten beginnt wieder bei vollständig zuckerfreiem Harn und Nüchternblutzuckerwerten von etwa 150—160 mg-%. Die Gemüsetage werden immer ohne Kohlehydrate gegeben. Die Belastung mit Kohlehydraten wird unterbrochen, wenn der Blutzucker über die Grenze von 150—160 mg-% ansteigt, um evtl. später wiederaufgenommen zu werden. Wir streben in jedem Falle eine so hohe Kohlehydratzufuhr an, daß der Kranke keinen Mangel in der Ernährung mehr empfindet, wenn möglich geben wir im Verlauf eines Jahres die Kohlehydratzufuhr frei, selbstverständlich bei strengster und dauernder Ausschaltung des Zuckers. Bei der endgültigen Dauerkostverordnung verzichten wir nur selten auf die Einschaltung eines strengen Schontages in Form eines Gemüsetages pro Woche.

Bei überernährten bzw. fettsüchtigen leichten Fällen verordnen wir, evtl. nach einem einleitenden Hungertag, eine Diabetiker-Bantingkost mit etwa 200 g Weißbrotäquivalent im Sinne v. NOORDENs oder eine der analogen Kostformen von ADLERSBERG und PORGES. Läßt die Entzuckerung auf sich warten, dann schalten wir 1—2mal pro Woche einen strengeren Schontag in Form eines

Gemüsetages mit entsprechend reduzierter Fettmenge ein (80—100 g). Ist die gewünschte Gewichtsabnahme eingetreten, der Harn zuckerfrei und der Blutzucker entsprechend niedrig eingestellt, dann kann man nötigenfalls die Kohlehydratzufuhr erhöhen. Bei der Dauerverordnung wird mit Rücksicht auf die ursprüngliche Fettsucht die Fettzufuhr immer niedrig bleiben und 50—80 g kaum übersteigen. Einer besonderen Besprechung bedürfen jene leichten, normal- oder unterernährten Fälle, bei denen nach dem günstigen Befund bei Standardkost eine rasche Entzuckerung bei der einfachen Schonungsbehandlung zu erwarten gewesen wäre und wo die Entzuckerung entgegen der Erwartung nicht eintritt. Bei diesen Fällen ist die Annahme gerechtfertigt, daß eine stärkere Gegenregulationskomponente an der Störung beteiligt ist. Bei solchen Fällen brechen wir die einfache Schonungsbehandlung ab und versuchen eine Gegenregulationsbehandlung. Bei unterernährten Kranken wird man die Gegenregulationsbehandlung am besten in Form einer gemischten Mehlf Früchte-Gemüsekur nach FALTA durchführen. Bei Fällen in normalem Ernährungszustand kann man auch eine der früher erwähnten fettarmen Eiweiß-Kohlehydrat-Kostformen anwenden, wobei die Einschaltung von strengen Schontagen den Erfolg verbessern dürfte. Die Dauer der Gegenregulationsbehandlung wird sich nach dem klinischen Verhalten richten, aber kaum 3—4 Wochen übersteigen. Nach diesem Zeitpunkt wird man neuerlich auf die Schonungsbehandlung übergehen. Dieses Vorgehen ist bei der FALTAschen Mehlf Früchtekur üblich gewesen und braucht hier nicht näher erörtert werden. Fälle, die bei einem solchen Wechselregime immer wieder bei der Gegenregulationsbehandlung besser als bei der Schonungsbehandlung abschneiden, wird man unter Umständen dauernd mit einer fettärmeren Kost behandeln.

Bei schwereren Fällen, die bei Standardkost etwa 80 g Zucker und mehr ausscheiden, evtl. mit Aceton im Harn, kann man wenigstens einleitend eine Insulinbehandlung durchführen. Lehnt der Kranke trotz entsprechender Belehrung das Insulin ab, so kann man eine strengere Diätbehandlung versuchen. Die Art der Behandlung wird sich ganz nach der Lage des Falles richten. Besteht eine stärkere Azidose und ist der Kranke unterernährt, so wird man am besten im Beginn eine Mehlf Früchtekur evtl. mit reduziertem Kohlehydratgehalt anwenden und später versuchen, auf eine strengere Form der Schonungsbehandlung überzugehen. Besteht keine Azidose, so kann eine knappe Eiweißkost, abwechselnd mit strengen Gemüsetagen, versucht werden. Bei normal Ernährten, besonders aber bei fettsüchtigen Fällen, wird das in letzter Zeit von v. NOORDEN geübte Verfahren gute Dienste leisten. Einleitung der Behandlung mit einigen Salat-Obst-Dampfgemüsetagen mit langsamem Aufbau der Kost durch Eiweiß, Kohlehydrate und schließlich Fett. Dabei wird erst festgestellt werden müssen, ob die anfängliche Fettfreiheit der Kost für den Erfolg unerlässlich ist und ob nicht mäßige Fettmengen von 30—50 g, die diese Kur wesentlich erträglicher gestalten würden, ohne Schaden sind. Mit dem Insulin als Reserve wird man heute, besonders bei einer Anstaltsbehandlung, im Notfalle auch strengere diätetische Verfahren riskieren können. Man soll aber den Ehrgeiz, ohne Insulin mit einer ausschließlichen Diätbehandlung durchzukommen, im Interesse des Kranken nicht zu weit treiben. Wir gehen nun zur Besprechung der Insulinbehandlung über.

### XIII. Insulinbehandlung.

Für die Anwendung des Insulins, speziell für die optimale Diät während der Insulinbehandlung, sind die folgenden allgemeinen Richtlinien maßgebend. Wir unterscheiden ebenso wie bei der Diätbehandlung zwischen dem Schonungs- und Gegenregulationsprinzip.

Dem *Schonungsprinzip* werden wir dann gerecht, wenn wir durch die Behandlung eine ideale Entlastung des Inselorgans durchführen. Dies erreichen wir, wenn der Harn dauernd zuckerfrei und der Blutzucker nüchtern und während des Tages auf möglichst normalen Werten gehalten wird. Ein besonderer Vorteil der Insulinbehandlung ist nun, daß wir dem Schonungsprinzip bei den verschiedensten Kostformen durch entsprechende Dosierung des Insulins Rechnung tragen können. Diese Möglichkeit bedeutet gegenüber der Diätbehandlung den enormen Fortschritt, daß wir auch bei starker Belastung mit Zuckerbildnern eine ideale Schonung durchführen können. Dabei wurde ursprünglich die Diätverordnung während der Insulinbehandlung von der Vorstellung beherrscht, daß die Größe des Insulinbedarfes einerseits von dem Ausmaß des Inseldefektes (was mit der Schwere des Falles gleichgesetzt wurde) und andererseits von der Menge der Zuckerbildner ausschließlich abhängig sei. Auf diese Weise ist es verständlich, daß PETREN die Insulinbehandlung weiterhin bei seiner Gemüse-Fettkost durchzuführen empfahl. Dieser Vorschlag fand aber keinen Widerhall, da man bei einer gewissen Kohlehydratmenge in der Kost die Azidose besser beherrschen konnte und eine solche Behandlung auch angenehmer für die Kranken war. So kam man schließlich dazu, unter Vermeidung aller Extreme, bei der Insulinbehandlung eine Kost mit mittleren Mengen von Eiweiß, mäßigen Mengen von Kohlehydrat (soviel, als zur Verhütung von Azidose notwendig ist) und genügend Fett zur Deckung des Calorienbedarfes zu geben. Diese Diät entsprach im wesentlichen der Standardkost, deren Kohlehydratgehalt mitunter bis auf 200 g Weißbrotäquivalent vermehrt wurde (W. FALTA). Von der Zufuhr größerer Kohlehydratmengen sah man ab, da man in der Vorstellung lebte, daß jede Vermehrung der Zuckerbildner eine Erhöhung des Insulinbedarfes nach sich ziehen müsse. Die geschilderte Art der Insulinbehandlung hat Ausgezeichnetes geleistet, sie stellte aber doch nicht für alle Fälle das Optimum der Behandlung dar, da das Gegenregulationsprinzip nicht berücksichtigt wurde.

Es bedeutete daher ein Novum, als ADLERSBERG und PORGES speziell für die Insulinbehandlung ihre fettarmen und möglichst kohlehydratreichen Kostformen empfahlen. Diese Autoren gelangten bei unterernährten Kranken zu Kostformen, deren Kohlehydratgehalt den Konsum gesunder Menschen übersteigt und scheuten auch vor der Zufuhr von Zucker nicht zurück (fettarme Kohlehydratmast). Wir haben uns in unseren früheren Ausführungen zu zeigen bemüht, daß das Verfahren von ADLERSBERG und PORGES als Gegenregulationsbehandlung aufzufassen ist und seine günstige Wirkung einer Dämpfung der Gegenregulation verdankt. Nun haben wir gelegentlich der Besprechung der Diätbehandlung gesagt, daß jene Behandlung das theoretische Ideal verkörpern müsse, bei der wir gleichzeitig das Inselorgan schonen und die Gegenregulation dämpfen könnten. Diese Forderung wird bei dem Regime von ADLERSBERG und PORGES erfüllt, wenn wir genügend Insulin zur Unterdrückung der Glykosurie geben. Wir müssen uns daher die Frage vorlegen, ob die fettarmen Kostformen dieser Autoren für die Insulinbehandlung tatsächlich das theoretische Optimum

in jedem Falle bedeuten. Dies würde dann zutreffen, wenn wir in jedem Falle eine hyperaktive Gegenregulation zu beruhigen hätten und wenn diese Dämpfung der Gegenregulation nur mit den erwähnten fettarmen Kostformen möglich wäre. Nun haben die bereits ausführlich erwähnten Untersuchungen von FALTA und BOLLER gezeigt, daß bei den insulinären Typen des Diabetes eine sehr geringe Bereitschaft zur Gegenregulation besteht. Bei diesen Typen hat also eine Gegenregulationsbehandlung keine Berechtigung, und wir haben gesehen, daß bei derartigen Fällen jede Steigerung der Kohlehydratzufuhr von einer Steigerung des Insulinbedarfes gefolgt ist, während Variation der Fettzufuhr den Insulinbedarf wenig oder gar nicht beeinflusst. Nur bei den insulinresistenten Typen mit hoher Bereitschaft zur Gegenregulation wirkt sich die Gegenregulationsbehandlung günstig aus. Bei diesen Fällen hat Steigerung der Kohlehydratzufuhr oft keinen oder nur sehr geringen Einfluß auf den Insulinbedarf; während Variation der Fettzufuhr denselben deutlich vermindert oder steigert. Die Gegenregulationsbehandlung kann demnach nur für die insulinresistenten Diabetestypen empfohlen werden, während sie bei den insulinären Typen durch unnötige Steigerung des Insulinbedarfes unzweckmäßig sein wird. Nach unseren früheren Ausführungen ist es auch weiters durchaus fraglich, ob wir zur Erzielung eines genügenden Gegenregulationseffektes in jedem Falle eine stärkere Fettbeschränkung brauchen und ob wir nicht mit einem gewissen Ausmaß von Kohlehydraten in der Kost und mäßiger Verminderung der Fettzufuhr praktisch unser Auslangen finden. Die stärkere Fettarmut der Kost hat zwei wesentliche Nachteile; einerseits wird die andauernd fettarme Ernährung von den meisten Kranken bald angenehm empfunden und andererseits bedeutet auch die abundante Kohlehydratzufuhr bei den unterernährten Fällen, die zur Erzielung eines Calorienüberschusses nötig ist, eine gewisse Belästigung. *Nun stehen wir aber auf dem Standpunkt, daß wir bei der Insulinbehandlung, die dem Kranken zwei- oder dreimal am Tage eine Injektion zumutet, demselben jede nicht absolut unerläßliche weitere Quälerei ersparen sollen.* Dieser letzteren Forderung messen wir die größte Bedeutung für unsere praktische Einstellung bei der Durchführung der Insulinbehandlung bei.

Nach unseren Erfahrungen halten wir auch bei der Insulinbehandlung an dem Schonungsprinzip fest und versuchen immer dauernde Aglykosurie und möglichst normale Blutzuckerwerte zu erreichen und zu erhalten. Um die Schonung möglichst ideal zu gestalten, verwenden wir wenigstens im Beginn der Behandlung fast regelmäßig drei, in ganz seltenen Fällen auch vier Injektionen. Was nun die Beurteilung der Blutzuckerwerte während der Insulinbehandlung anbelangt, so ist folgendes zu sagen. Unter Tags und im Beginn der Nacht wird der Blutzucker vor allem von dem injizierten Insulin und nebenbei auch von der Kost beherrscht. Bei zuckerfreiem Harn liegen die Blutzuckerwerte gewöhnlich unter 200 mg-% und sollen nicht nennenswert den Wert von 100 mg-% unterschreiten. Wenn man bedenkt, daß beim Gesunden nach kohlehydratreichen Mahlzeiten Blutzuckerwerte von 150—160 mg-% und mehr erreicht werden, so wird man sich beim Diabetiker mit der Einstellung des Blutzuckers unter 200 mg-% begnügen können. Die Nüchternblutzuckerwerte während der Insulinbehandlung müssen gesondert betrachtet werden. Sie sind in der Regel höher als die Tageswerte, was zunächst damit zusammenhängt, daß am Morgen die Wirkung der

Abendinjektion bereits abgeklungen ist. Dazu kommt noch, daß durch die Insulinzufuhr an sich die Gegenregulation in gewissem Ausmaß aktiviert wird. In nüchternem Zustand steht also der Organismus ohne exogene Insulinhilfe einer aktivierten Gegenregulation gegenüber. Auf diese Weise erklärt es sich, daß die Nüchternwerte während einer Insulinbehandlung fast immer am höchsten sind, es erklärt sich aber auch weiters der auffallende Befund, daß mitunter der Nüchternblutzucker im Beginn der Insulinbehandlung gegenüber den Werten bei Standardkost ansteigt. Auf die gleiche Ursache dürfte auch die Beobachtung zurückzuführen sein, daß mitunter nach dem Weglassen des Insulins die Nüchternwerte des Blutzuckers sich tiefer einstellen. Daß dieses Verhalten bei den insulinresistenten Typen ausgesprochener als bei den insulinären Typen ist, erscheint nach unseren bisherigen Ausführungen selbstverständlich.

Der Nüchternblutzucker hat also während der Insulinbehandlung eine besondere Bedeutung, weil er uns über das Verhalten der endogenen Blutzuckerregulation unterrichtet. Nüchternwerte unter 200 mg-% sind ein sehr gutes Zeichen und weisen darauf hin, daß der Organismus mit Hilfe seines eigenen Insulins den Zuckerstoffwechsel wenigstens teilweise wieder beherrscht.

Neben dem Schonungsprinzip berücksichtigen wir während der Insulinbehandlung in jedem Falle bis zu einem gewissen Grad das *Gegenregulationsprinzip*, und zwar dadurch, daß wir den Kohlehydratgehalt der Kost relativ hoch ansetzen (gewöhnlich nicht unter 200 g Weißbrotäquivalent). Zu einer ausgesprochenen Gegenregulationsbehandlung gehen wir erst dann über, wenn sich im Verlauf der Behandlung der Fall als dem insulinresistenten Typus angehörig erweist. Bei derartigen Fällen erhöhen wir dann den Kohlehydratgehalt der Kost und vermindern evtl. die Fettzufuhr. Bei fettsüchtigen Kranken wird bei der früher beschriebenen Kost von vorneherein das Fett stark beschränkt und unter Umständen die Eiweißmenge höher bemessen. Die Durchführung einer Insulinbehandlung gestaltet sich demnach bei Fällen in normalem Ernährungszustand bzw. bei unterernährten Kranken folgendermaßen:

Der Kranke erhält eine Kost mit 150—200 g Fleisch, 2—3 Eiern,  $\frac{1}{4}$  Liter Milch, 600—800 g Gemüse, bis 150 g Fett und 200 g Weißbrotäquivalent. Das Insulin wird auf 3 Injektionen verteilt. Die Frühinjektion wird etwa 1 Stunde vor dem Frühstück (um den Körper vor der ersten Nahrungsaufnahme wieder unter Insulinwirkung zu setzen), die Mittags- und Abendinjektion unmittelbar vor dem Essen gegeben. Die Insulindosis richtet sich nach der Schwere des Falles und beträgt 3mal 10 bis 3mal 20 E. Es ist wichtig, dem Kranken die Verteilung der Kohlehydrate auf die einzelnen Mahlzeiten vorzuschreiben, wobei Sonderwünsche berücksichtigt werden können. Wir empfehlen folgende Verteilung: Früh 40 g, vormittags 20 g, mittags 60 g, Jause 20 g, abends 60 g Weißbrotäquivalent. Die Eiweißsubstanzen werden auf den Vormittag, Mittag und Abend verteilt. Tritt bei dieser Dosierung die Entzuckerung nicht auf, so steigern wir allmählich die Insulinzufuhr auf 90—120 E am Tag. Durch dreimalige qualitative Untersuchung des Harns unterrichten wir uns, in welchen Teilportionen noch Zucker ausgeschieden wird und können oft durch einfache Umstellung der Einzeldosis die Entzuckerung herbeiführen. Häufig kommen wir so zu einer Insulinverteilung, mit der höchsten Dosis am Morgen, der kleinsten Dosis mittags und einer zwischen den beiden liegenden Dosis abends. Ist die Entzuckerung eingetreten, so haben wir die Wahl, ob wir die Kohlehydrate in

der Kost steigern oder das Insulin reduzieren wollen. Nachdem eine gewisse Einstellung des Insulinbedarfes bei dieser Insulinnormalkost eingetreten ist, erhöhen wir gewöhnlich die Kohlehydrate auf 280—320 g Weißbrotäquivalente. Das Verhalten des Kranken auf diese Steigerung der Zuckerbildner gestattet uns einen gewissen Rückschluß auf den Diabetestyp im einzelnen Fall. Wird die Steigerung der Kohlehydratzufuhr von einer anhaltenden, stärkeren Glykosurie gefolgt, dann liegt eine vorwiegend insuläre Störung vor (vgl. die früher erwähnten Untersuchungen von FALTA und BOLLER). In diesem Fall gehen wir wieder auf die Normal-Insulinkost zurück. Der Fettgehalt wird im weiteren Verlauf vom Hunger des Kranken und nach dem Verhalten des Körpergewichtes reguliert. Ist eine Dauerinsulinbehandlung nötig, dann wird diese Diät zur Dauerkost. Nur in seltenen Fällen, wenn wir gezwungen sind, mit dem Insulin zu sparen, wird der Kohlehydratgehalt auf 120 g Weißbrotäquivalent vermindert. Bei solchen insulären Typen, die wir besonders häufig unter jugendlichen Diabetikern antreffen, hat die von ADLERSBERG und PORGES empfohlene Fettbeschränkung keine Berechtigung und ebensowenig ist eine zu reichliche Zufuhr von Zuckerbildnern zweckmäßig, da sie den Insulinbedarf in die Höhe treibt. Selbstverständlich wird man manchmal auch insuläre Fälle, z. B. bei gleichzeitiger Tuberkulose, mit reichlich Kohlehydraten ernähren und den höheren Insulinbedarf dann gerne in den Kauf nehmen.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei den insulinresistenten Diabetestypen. Diese Fälle verraten sich schon im Beginn der Insulinbehandlung dadurch, daß auffallend hohe Insulinmengen zur Entzuckerung nötig sind bzw. daß trotz hoher Dosen von Insulin die Entzuckerung nicht eintritt (niedriges Glucoseäquivalent). Bei den ausgesprochenen Fällen dieser Art bewirkt Steigerung der Kohlehydratzufuhr keine oder nur eine vorübergehende Erhöhung des Insulinbedarfes, Reduktion des Fettes vermindert den Insulinbedarf. Wie weit man im einzelnen Fall die Verminderung des Fettes und die Vermehrung der Kohlehydrate treiben soll, hängt ganz von dem klinischen Verhalten ab. Es gibt zweifellos Kranke, bei denen im Sinne von ADLERSBERG und PORGES die dauernde Ernährung mit fettarmen und kohlehydratreichen Kostformen am zweckmäßigsten ist. Wenn möglich, bemühen wir uns aber, die Fettmenge nicht unter 80 g zu reduzieren, entsprechend dem Grundsatz, während der Insulinbehandlung die Entbehrungen für den Kranken auf ein Minimum zu beschränken. Eine Ausnahme bilden nur die fettsüchtigen Diabetiker, bei denen wir schon im Beginn der Insulinbehandlung die Fettmenge mit etwa 30 g niedrig bemessen.

Wir haben in den bisherigen Ausführungen wiederholt von dem insulinresistenten Diabetestyp gesprochen und haben dabei stillschweigend angenommen, daß bei diesen Fällen durch eine hyperaktive Gegenregulation (in der Leber) der Vorgang der Zuckermobilisierung in der Leber gegenüber den insulären Typen gesteigert ist und durch Insulinzufuhr nicht so gut wie bei den insulären Fällen beherrscht wird. HASENÖHRL und ich haben diese Form der Insulinresistenz als „hepatogene Insulinresistenz“ bezeichnet. Wir wollten mit diesem Ausdruck andeuten, daß wir den Sitz der Störung in die Leber verlegen. Im Insulinversuch sind diese Fälle durch einen geringen Abfall des capillaren Blutzuckers bei deutlicher Zunahme der capillar-venösen Spannungen gekennzeichnet. Klinisch ist ein niedriges Glucoseäquivalent und eine hohe

Insulintoleranz (geringe Neigung zu hypoglykämischen Anfällen) charakteristisch. Es gibt aber noch eine andere Form der Insulinresistenz, die HASENÖHRL und ich nach dem vermutlichen Sitz der Störung als „periphere Insulinresistenz“ abgegrenzt haben. Diese Form zeigt im Insulinversuch einen prompten Abfall des capillaren Blutzuckers bei geringen oder fehlenden capillarvenösen Spannungen. Klinisch zeichnen sich diese Fälle durch eine Neigung zu hypoglykämischen Anfällen bei stark zuckerhaltigem 24-Stundenharn aus. Wir haben angenommen, daß bei derartigen Fällen das Insulin wohl durch eine Drosselung der Zuckerabgabe in der Leber wirkt, daß aber die sonst durch Insulin bewirkte Steigerung der Zuckeraufnahme im Gewebe durch einen gegenregulatorischen Vorgang (Gewebegegenregulation) verhindert wird.

Unsere ganzen Ausführungen über die Gegenregulationsbehandlung haben sich nur auf den Typus der hepatogenen Resistenz bezogen und dürfen nicht ohne weiteres auf die periphere Resistenz übertragen werden. Im Gegenteil bestehen gewisse Anhaltspunkte dafür, daß für die letzteren Typen fettreiche und kohlehydratarme Kostformen für die Behandlung besser geeignet sind. Auch wäre für diese Typen zur Steigerung der Zuckeraufnahme in der Peripherie dosierte Muskelarbeit anzuraten. Mit diesem Exkurs auf ein heute noch wenig durchforschtes Gebiet wollten wir nur die Schwierigkeiten andeuten, die sich einer einheitlichen und schematisierten Behandlung des Diabetes entgegenstellen.

Schließlich ist es nicht ohne Interesse, die Kranken selbst zu Wort kommen zu lassen. Es gibt heute bereits eine große Zahl von intelligenten Dauerinsulinpatienten, die entsprechend ärztlich geschult, reichlich Gelegenheit haben, am eigenen Körper Erfahrungen zu sammeln. Die Mehrzahl dieser Fälle gelangt schließlich zu einer Kost mit mittleren Mengen von Eiweiß, etwa 200—300 g Weißbrotäquivalent und 80—120 g Fett. Die vorwiegend insulären Typen haben bald heraus, daß sie bei einer an Kohlehydraten knappen Kost mit mehr Fett, weniger Insulin zur Erhaltung der Zuckerfreiheit brauchen. Viele Kranke lernen auch bei besonderen Anlässen einmal eine normale zuckerhaltige Mahlzeit mit einer entsprechend höheren Insulinmenge so zu versorgen, daß keine Glykosurie auftritt. Dies führt uns zur Besprechung der Frage, ob man nicht entsprechend dem Vorschlag von STOLTE beim kindlichen Diabetes auch bei Erwachsenen die Diät ganz freigeben soll. Dieser Vorschlag erfüllt jedenfalls die eine von uns erhobene Forderung, daß wir die Entbehrungen für den Kranken während der Insulinbehandlung auf ein äußerstes Mindestmaß beschränken müssen. Ich kann auf Grund einer Erfahrung von 9 Jahren sagen, daß es möglich ist, bei vollkommen freigewählter zuckerhaltiger Kost einen schweren Fall von Diabetes beim Erwachsenen nicht nur am Leben, sondern bei voller geistiger und körperlicher Leistungsfähigkeit zu erhalten<sup>1</sup>. Eine solche Behandlung hat aber schwerwiegende Nachteile. Bei einer quantitativ nicht geregelten Zufuhr von Zuckerbildnern wird es auch einem sehr erfahrenen Kranken nicht möglich sein, jedesmal die zur Verhütung von Glykosurie und starker Hyperglykämie nötige Insulindosis genau zu erraten. Einmal wird die Dosis zu hoch, ein andermal zu niedrig bemessen sein. Die Folge davon ist ein ständiges Schwanken zwischen Glykosurie und hypoglykämischen Anfällen. Abgesehen

<sup>1</sup> DEPISCH, F.: Vgl. Med. Klin. 1933, Nr 26.



von den Gefahren gehäufte hypoglykämischer Anfälle wird sich auf die Dauer auch die Nichtberücksichtigung des Schonungsprinzipes durch eine ständige Progression des Inseldefektes ungünstig auswirken.

Wir müssen daher beim Erwachsenen von einer freigewählten Kost solange absolut abraten, als wir noch irgendeine Hoffnung auf eine nennenswerte Besserung der Inselfunktion haben. Wenn wir bei längerer Beobachtung zur Überzeugung gekommen sind, daß eine Besserung der Inselfunktion nicht mehr möglich ist, die ein teilweises oder vollständiges Weglassen des Insulins gestattet, dann kann man unter Umständen die diätetischen Vorschriften lockern. In der Regel wird dies aber vom Dauerinsulinpatienten selbst besorgt, der auf Grund seiner eigenen großen Erfahrung meist von selbst eine zweckmäßige Einstellung vornimmt. Dabei werden die Zuckerbildner mit der Zeit nicht mehr gewogen, sondern bezüglich der Menge geschätzt und die Art der Ernährung wird weitgehend den persönlichen Bedürfnissen sowie dem zur Verfügung stehenden Insulinquantum angepaßt, wie wir dies früher bereits erwähnt haben. Diese Kranken lernen auch durch die Erfahrung, daß sie bei einer wenn auch nur schätzungsweise quantitativen Begrenzung der Zuckerbildner am besten daran sind, daß sie dann den Harn praktisch zuckerfrei halten und öftere hypoglykämische Anfälle vermeiden können. Nur bei Fällen mit chronischen Magen-Darmstörungen oder Gallenleiden mit schlechtem und wechselndem Appetit wird man auch beim Erwachsenen mitunter eine vollständig freigewählte zuckerhaltige Kost geben. Bei diesen Fällen wird man aber durch mehrmalige Harnkontrolle am Tage und möglichst gewissenhafte Schätzung der jeweiligen Insulindosis bemüht sein, die Nachteile dieses Vorgehens auf ein Minimum zu reduzieren.

Wenn wir demnach eine vollkommen frei gewählte Ernährung beim Erwachsenen aus den angegebenen Gründen in der Regel nicht empfehlen können, so bleibt noch die Frage einer zuckerhaltigen aber quantitativ begrenzten Kost offen. Gegen eine genau bemessene Zufuhr von Zucker besteht nur das eine Bedenken, daß infolge der raschen Resorption des Zuckers die Verhütung von Hyperglykämie und Glykosurie schwieriger sein wird als bei Zufuhr von stärkehaltigen Nahrungsmitteln. Eine endgültige Entscheidung in diesen Fragen kann aber heute mit Rücksicht auf die relativ kurze Erfahrung über Insulinbehandlung nicht getroffen werden. Das letzte Wort werden hier erst über Jahrzehnte sich erstreckende, umfangreiche Statistiken sprechen, die uns über das weitere Schicksal der verschieden behandelten Kranken unterrichten.

Wir wollen nun zur Erläuterung des Gesagten einige ausgewählte Beispiele von Insulinbehandlung mitteilen.

*Fall 15.* Th. R., 69 Jahre, ♂. Eintritt in die Behandlung am 18. 2. 32. Seit einem halben Jahr diabetische Erscheinungen. Zu Hause bei einer Eiweiß-Fettkost mit wenig Mehlf Früchten 4,8%. Bei Standardkost 6,38 % — etwa 190 g, kein Aceton, Körpergewicht 60,5 kg. Der Patient hat etwa 5 kg an Gewicht verloren und ist unterernährt. Einstellung auf 3mal 20 E Insulin bei Standardkost mit 160 g Weißbrotäquivalent. 3. 3. zuckerfrei, subjektives Wohlbefinden. Körpergewicht 63,4 kg. Die Kost wird um 40 g Weißbrotäquivalent vermehrt und die Mittagsinjektion auf 10 E abgebaut. 14. 3. Mehrmals leichte hypoglykämische Anfälle. Immer zuckerfrei. Körpergewicht 63,2 kg. Der Patient reicht mit 200 g Weißbrotäquivalent vollkommen aus, daher wird die Dosis bei gleicher Kost zunächst auf 3mal 10 E vermindert und dann die Mittagsinjektion weggelassen. 5. 4. Andauernd zuckerfrei bei 2mal 10 E. Körpergewicht 64 kg. Vollkommenes Wohlbefinden.

**Epikrise.** Akut einsetzender Diabetes bei einem älteren Mann mit hoher Zuckerausscheidung bei Standardkost. Prompte Entzuckerung bei mittleren Insulindosen. Trotz Erhöhung der Mehlf Früchte kann die Insulindosis rasch auf ein Drittel abgebaut werden.

*Fall 16.* B. S., 49 Jahre, ♀. Eintritt in die Behandlung am 19. 10. 32. Seit April 1930 Diabetes festgestellt. Beginn mit 8% bei gemischter Kost unter Diätbehandlung von anderer Seite immer 4—5% Zucker. Von November 1931 bis August 1932 2mal 12 E Insulin bei einer Art Standardkost. Nie zuckerfrei. Bei Standardkost ohne Insulin am 8. 11. 6,38% — 191 g Zucker, Aceton vermehrt, Blutzucker 328 mg-%. Körpergewicht 49,7 kg (etwa 10 kg abgenommen). Einstellung auf 3mal 16 E Insulin bei Standardkost mit 200 g Weißbrotäquivalent und 120—150 g Fett. 21. 11. 2,4% — 60 g, kein Aceton. Körpergewicht 52 kg. Bleibt bei gleicher Kost und gleicher Insulinmenge. 30. 11. Zunächst noch 0,66% — 13 g Zucker, später zuckerfrei. Körpergewicht 52,5 kg. Steigerung der Kost auf 280 g Weißbrotäquivalent. 3. 1. 33. Zuckerfrei. Erhöhung der Kost auf 320—400 g Weißbrotäquivalent. 9. 3. Zuckerfrei. Körpergewicht 54 kg. Wegen leichter hypoglykämischer Erscheinungen wurde das Insulin auf 36 E (14, 10, 12 E) vermindert.

**Epikrise.** Schwerer Diabetes mit ungenügender Vorbehandlung durch 2 Jahre. Unter Insulinbehandlung tritt im Verlauf von 3 Wochen die Entzuckerung ein, das Körpergewicht steigt rasch an. Die beträchtliche Erhöhung der Mehlfrüchte in der Kost wird nicht nur ohne Steigerung des Insulinbedarfes getragen, sondern führt zum Auftreten von hypoglykämischen Erscheinungen, was für das Vorhandensein einer Gegenregulationskomponente spricht.

*Fall 17.* I. I., 48 Jahre, ♂. Eintritt in die Behandlung am 24. 2. 32. Seit September 1931 nach einem großen Schreck vermehrter Durst, große Harnmengen und Gewichtsabnahme. 29. 2. Bei Standardkost 6,49% — 162 g, kein Aceton, Blutzucker 257 mg-%. Wird zur Einstellung auf Insulin ins Krankenhaus geschickt. Entlassung bei Einstellung auf Standardkost und 105 E Insulin. Der leicht erregbare Kranke war im Spital sehr nervös und drängte auf Entlassung. 18. 5. Zu Hause bei 3mal 30 E zuckerfrei. Das Körpergewicht ist von 47 auf 53 kg angestiegen. Die Mehlfrüchtemenge wird auf 200 g Weißbrotäquivalent vermehrt, das Fett auf 80—120 g vermindert und der Abbau des Insulins vorgeschrieben. 16. 8. Bei 3mal 15 E zuckerfrei. Blutzucker 214 mg-%. Körpergewicht 55,5 kg. Erhöhung der Kost auf 240 g Weißbrotäquivalent. 21. 11. Immer zuckerfrei. Blutzucker 203 mg-%. Körpergewicht 53,9 kg. Weitere Erhöhung der Mehlfrüchte auf 280 g Weißbrotäquivalent. 24. 2. 33. Immer zuckerfrei bei 3mal 15 E. Blutzucker 200 mg-%. Körpergewicht 53,9 kg, vollkommenes Wohlbefinden.

**Epikrise.** Schwerer Fall von Diabetes mit hohem Insulinbedarf bei Standardkost. Zu Hause kann das Insulin von 105 auf 90 E abgebaut werden. Nach Erhöhung der Mehlfrüchte und Reduktion des Fettes ist ein weiterer Abbau des Insulins auf 45 E möglich. Der hohe Insulinbedarf im Spital dürfte mit der nervösen Erregung des Kranken im Zusammenhang stehen. Die starke Verminderung desselben zu Hause kann mit dem Nachlassen dieser Erregung und mit der Änderung der Kost erklärt werden. Selbstverständlich auch mit einer durch die Behandlung bewirkten Besserung der Inselfunktion.

*Fall 18.* N. H., 18 Jahre, ♀. Eintritt in die Behandlung am 16. 10. 31. Seit kurzer Zeit vermehrter Durst, große Harnmengen, Gewichtsabnahme um 8 kg. Bei gemischter Kost 7% — 245 g Zucker und reichlich Aceton. Körpergewicht 60,8 kg. Wird zur Einstellung auf Insulin in das Spital geschickt. Entlassung bei 12—10—10 E und Standardkost mit sehr viel Fett (bis 200 g). Harn zuckerfrei. Körpergewicht 69,6 kg. 28. 4. 32. Tagesblutzuckerkurve: Nüchtern 164 mg-%, 13 Uhr 132 mg-%, 18 Uhr 114 mg-%. Immer zuckerfrei. Erhöhung der Mehlfrüchte von 120 auf 200 g Weißbrotäquivalent und Reduktion des Fettes auf 120—150 g. 23. 5. In den Vormittagsstunden wird jetzt Zucker ausgeschieden. Steigerung der Insulindosis auf 14—12—14 E. 1. 4. Harn mehrmals positiv und zwischendurch leichte hypoglykämische Anfälle. 25. 6. Harn in Teilportionen immer wieder positiv. Körpergewicht auf 68,4 kg abgesunken. Erhöhung der Dosis auf 20—12—16 E. 13. 7. In der letzten Zeit bei 14—12—14 E meist negativ. Körpergewicht 68,8 kg. 29. 8. Wieder positiv. Das Insulin auf 16—12—14 erhöht, die Mehlfrüchte von 200 g auf 280 g. 5. 10. Harn positiv. Körpergewicht 68,9 kg. Mehlfrüchte auf 200 g Weißbrotäquivalent reduziert, Insulin 3mal 20 E. 23. 1. 33. Zeitweise positiv. Bei Steigerung auf 3mal 30 E rasch zuckerfrei. 16. 3. Jetzt bei 3mal 20 E dauernd zuckerfrei. Körpergewicht 68,4 kg.

**Epikrise.** Typischer Fall von schwerem Diabetes bei einem jungen Mädchen mit plötzlichem Beginn. Die Kranke wird in der Anstalt bei fettreicher Standardkost entzuckert und bleibt durch mehrere Monate bei kleiner Insulindosis (32 E) vollständig zuckerfrei, bei günstiger Tagesblutzuckerkurve. Erhöhung der Mehlfrüchte und Reduktion des Fettes führt zum Auftreten von Glykosurie, die nur durch Steigerung der Insulindosis bekämpft

werden kann. Eine weitere Erhöhung der Mehlfrüchte hat eine vorübergehende Steigerung der Insulinmenge auf 90 E zur Folge. Die endgültige Einstellung gelingt erst bei 60 E Insulin und 200 g Weißbrotäquivalent. Es handelt sich demnach um einen typischen insulinären Fall, der bei fettreicher, an Mehlfrüchten knapper Kost, am rationellsten zu behandeln wäre. Um größere Entbehrungen auf die Dauer zu vermeiden, wurde die endgültige Einstellung bei kohlehydratreicher Ernährung mit einer höheren Insulinmenge durchgeführt.

*Fall 19.* I. H., 19 Jahre, ♂. Eintritt in die Behandlung am 29. 2. 31. Ich wurde zu dem Patienten wegen eines subkomatösen Zustandes, der im Anschluß an eine Angina mit nachfolgender Pleuropneumonie des linken Unterlappens aufgetreten war, vom Hausarzt zum Konsilium gerufen. Der Kranke bot das typische Bild des schweren, hochgradig abgemagerten Diabetikers. Körpergewicht etwa 46 kg. Die Anamnese ergab folgendes: Beginn des Diabetes 1926 mit typischen Erscheinungen. Unter Diätbehandlung zunächst zuckerfrei. Dann wieder Auftreten von Glykosurie. Vom 9. 2. bis 7. 4. 28 wurde der Patient an einer Klinik behandelt. Bei Probediät damals 30—40 g Zucker, kein Aceton. Körpergewicht 44—45 kg. Einstellung auf Insulin bei dieser Kost mit Vermehrung der Fettmenge von 100 auf 250 g. Dabei Anstieg des Körpergewichtes von 45—46 kg auf 48,4 kg. Insulinbedarf im Beginn 30, am Schluß der Periode 20 E. Bei Umschaltung auf eine äquicalorische Kohlehydratmastkost mit nur 50 g Fett weiterer Anstieg des Körpergewichtes auf 52,7 kg. Insulinbedarf im Beginn 90 E, am Schluß der Periode 45 E. Der Kranke wurde nach der Entlassung jeden Monat ambulant in der Klinik beraten. Die endgültige Einstellung wurde bei einer Injektion von 26—30 E Insulin und 200 g Fleisch, 3 Eier,  $\frac{1}{8}$  Liter Milch, 250 g Weißbrotäquivalent und 70 g Fett durchgeführt. Bei diesem Regime war der Patient wohl zuckerfrei, hatte aber ständig Hunger und war beträchtlich unterernährt. Körpergewicht am 11. 9. 30 52,5 kg bei einer Größe von 168 cm. Alle Bitten bei der ambulanten Kontrolle um Erhöhung der Kost waren vergeblich, so daß sich der Kranke, der wegen seiner Schwächlichkeit von seinen Kollegen in der Mittelschule gehänselt wurde, mit Selbstmordgedanken trug. Soweit die Vorgeschichte des Falles. Der subkomatöse Zustand wurde bei einer fettfreien Mehlfrüchtekost mit 200 g Weißbrotäquivalent und  $\frac{1}{2}$  Liter Milch und hohen Dosen Insulin rasch behoben. Die weitere Einstellung folgte bei einer Kost mit 200 g Fleisch, 2 Eier,  $\frac{1}{2}$  Liter Milch, 200 g Weißbrotäquivalent, 120—160 g Fett (je nach Hunger) und 3mal 30 E Insulin. Bei diesem Regime war der Patient endlich gesättigt und blühte auf. Körpergewicht am 16. 4. 31 49,7 kg, am 30. 4. bereits 55,3 kg, am 3. 6. 62,2 kg. Der Harn ist ständig zuckerfrei. 18. 8. Das Insulin konnte auf 54 E abgebaut werden. Matura gut bestanden. Körpergewicht 62,7 kg. Beginn eines systematischen Muskeltrainings. 7. 10. Körpergewicht 64,8 kg. Immer zuckerfrei. Vollkommenes Wohlbefinden. Tritt einer schlagenden Studentenverbindung bei. 18. 1. 32 Körpergewicht 65,7 kg. 24. 3. Immer zuckerfrei. Blutzucker nüchtern 164 mg-%. 8. 10. Körpergewicht 67,5 kg. Kräftige athletische Muskulatur. Kost in der letzten Zeit wie früher etwa 120 g Fett. 16. 2. 33. Ständig zuckerfrei. Blühendes Aussehen. Körpergewicht 68,5 kg bei sehr spärlichem, dem Alter entsprechenden, geringen Panniculus adiposus.

*Epikrise.* Es handelt sich um einen jugendlichen Fall von Diabetes, der von anderer Seite durch 3 Jahre bei einer Insulininjektion und einer fettarmen, untercalorischen Kost wohl zuckerfrei, aber in sehr dürftigem Ernährungszustand gehalten wurde. Nach Überwindung eines durch eine Pleuropneumonie ausgelösten, subkomatösen Zustandes, wird der Kranke mit 3 Insulininjektionen auf eine calorisch ausreichende, fettreichere Ernährung eingestellt und entwickelt sich nun in normaler Weise. Das Körpergewicht steigt im Verlauf von 2 Jahren um 16 kg an, wobei durch ein systematisches Training die Entwicklung einer athletischen Muskulatur erzielt wird. Die jahrelang durchgeführte Behandlung mit einer untercalorischen, fettarmen Kost muß hier auf das schwerste verurteilt werden, da sie die normale Entwicklung verhindert und den Kranken zu einem Selbstmordkandidaten gemacht hat.

#### XIV. Über das Coma diabeticum.

Wir können die Frage der Insulinbehandlung nicht abschließen, ohne einige Worte über das Coma diabeticum zu sagen. Ursprünglich nahm man an, daß es sich beim Coma diabeticum um einen völligen Zusammenbruch des Inselorgans handelt. Mit einer ausschließlichen Insuffizienz des Inselorgans sind aber heute eine Reihe von Tatsachen nicht mehr in Einklang zu bringen. So hat

L. POLLAK aus dem Pankreas von an Koma verstorbenen Diabetikern noch recht beträchtliche Mengen von Insulin gewinnen können. Weiters ist der Insulinbedarf während eines Coma diabeticum meist so enorm hoch, daß er mit einer einfachen Deckung des Insulinmangels nicht erklärt werden kann. W. FALTA hat nach dem Verhalten von allerschwersten Fällen von sog. absolutem Diabetes bei Standardkost den zur Assimilation dieser Kost nötigen Insulinbedarf bei etwa 120 E gefunden. Die zur Erzielung von Aglykosurie während eines Coma diabeticum nötigen Insulinmengen betragen oft trotz völligen Hungers ein Vielfaches dieser Dosis. Es ist auch zur Genüge bekannt, daß es bei einer nicht geringen Zahl von Fällen auch mit den höchsten Insulindosen nicht gelingt, die Entzuckerung zu erzwingen. Alle diese Tatsachen führen zwangsläufig zu der Ansicht, daß beim Coma diabeticum ein plötzliches Übermächtigwerden der Gegenregulation im Vordergrund steht und die Insuffizienz des Inselorgans nur als relativ zu werten ist. Mit dieser „Gegenregulationstheorie“ des Coma diabeticum lassen sich nicht nur die eben erwähnten Tatsachen, sondern eine Reihe von weiteren Erscheinungen gut in Einklang bringen. Es ist bekannt, daß beim Übergang von einer gemischten Kost auf eine kohlehydratarme und fettreiche Ernährung bei schweren Fällen leicht ein Koma auftritt. Diese Maßnahme führt nach unserer Meinung zu einer Aktivierung der Gegenregulation. Umgekehrt lehrt

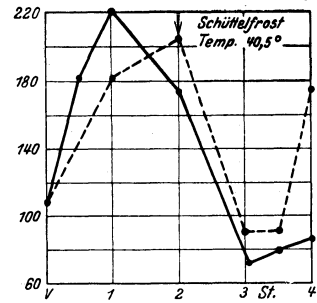


Abb. 13. (Aus DEPISCH u. HASENÖHRL: Klin. Wschr. 1929, Nr 5.)

die Erfahrung, daß bei drohendem Koma mitunter durch den Entzug des Fettes und mäßige Zufuhr von Kohlehydraten die Gefahr beseitigt werden kann. Durch diese Maßnahme wird die Gegenregulation gedämpft. Bei dem durch eine fieberhafte Erkrankung auch bei leichten Fällen von Diabetes ausgelösten Coma diabeticum müssen wir annehmen, daß durch den infektiösen Prozeß nicht nur das Inselorgan toxisch geschädigt werden kann, sondern auch eine Aktivierung der Gegenregulation auftritt. Die Möglichkeit einer zentral ausgelösten Zuckermobilisierung in der Leber bei fieberhaften Erkrankungen kann heute nicht mehr bestritten werden. HASENÖHRL und ich haben vor Jahren während einer Malariabehandlung die Blutzuckerkurve nach Zuckerbelastung im Intervall und während des Fieberanfalles bestimmt. Die Untersuchung wurde so angesetzt, daß der Schüttelfrost 2 Stunden nach der Zuckerzufuhr, also im abfallenden Teile der Blutzuckerkurve einsetzte. Eineinhalb Stunden nach Beginn des Schüttelfrostes, das ist  $3\frac{1}{2}$  Stunden nach der Zuckerzufuhr kam es zu einem neuerlichen Blutzuckeranstieg auf fast 180 mg-% (vgl. Abb. 13).

Die Vorstellung einer hyperaktiven Gegenregulation als mitauslösenden Faktor beim Coma diabeticum ist auch für die Therapie von Bedeutung. Der Entzug des Fettes und die Zufuhr von Kohlehydraten, die bei der Komabehandlung üblich sind, müssen als Gegenregulationsbehandlung angesprochen werden. Auch die an sich unlogische Zufuhr von Zucker kann als Maßnahme zur Dämpfung der Gegenregulation empfohlen werden.

Neben der Beeinflussung der Gegenregulation auf diätetischem Wege durch den Entzug des Fettes und Zufuhr von Kohlehydraten, auch in Form von Zucker, kommt noch die Anwendung von chemischen Substanzen in Frage.

HETENYI und POLLAK haben gezeigt, daß durch Ergotamin und Atropin der Blutzuckeranstieg nach peroraler Zuckerezufuhr abgeschwächt werden kann. Diese Hemmung der glykosekretorischen Funktion der Leber (L. POLLAK) ist aber mit der von uns gewünschten Dämpfung der Lebergegenregulation identisch. MORETTI hat bei Diabetikern in manchen Fällen eine deutliche Senkung des Nüchternblutzuckers durch Ergotamin beobachtet. O. PORGES berichtete gelegentlich der Diskussion zu unserem Vortrage über die Entnervung der Leber, daß ihm bei zwei Fällen von insulinresistenten Diabetikern eine weitgehende Behebung der Insulinresistenz nach Gynergenbehandlung gelungen sei. Wenn auch die Versuche von HETENYI und POLLAK scheinbar nicht konstant reproduzierbar sind, so käme ein Versuch mit diesen Mitteln bei Fällen von insulinresistentem Koma theoretisch in Frage. Eine gewisse Vorsicht ist nur insofern angezeigt, als sich die Wirkung des Ergotamins bzw. Gynergens nicht nur auf die Leber erstreckt, sondern z. B. die Wirkung auf die Gefäße besonders bei älteren Diabetikern nicht ungefährlich sein kann. Es ist daher besonders zu begrüßen, daß HIRSCHORN und POPPER mit der paravertebralen Anästhesie von D<sub>8</sub> bis D<sub>10</sub> eine einfache Methode angegeben haben, die zur vorübergehenden Ausschaltung der Leberinnervation führt. Dieser Eingriff ist in weitgehender Analogie zu der von HASENÖHRL, SCHÖNBAUER und mir beschriebenen Dauerentnervung der Leber, mittels Durchschneidung der im Lig. hepatoduodenale verlaufenden Nerven. Wir glauben, daß die paravertebrale Ausschaltung der Leberinnervation zur Ausschaltung der nervösen Gegenregulation in der Leber bei hochgradig insulinresistenten Komafällen unbedingt versucht werden soll. Ein Erfolg dieser Maßnahme wäre ein eindeutiger Beweis für die Richtigkeit unserer Auffassung von dem vorwiegenden Gegenregulationscharakter vieler Fälle von Coma diabeticum.

Wir werden in Zukunft zur Verbesserung der Komabehandlung nach weiteren Mitteln Umschau halten müssen, die die Gegenregulation eventuell zentral beruhigen. Es wird auch nötig sein, andere Maßnahmen beim Coma diabeticum, wie die Alkalizufuhr, die Lumbalpunktion und Liquorspülung, vom Standpunkt der Beeinflussung der Gegenregulation zu überprüfen. Auf Einzelheiten der Behandlung des Coma diabeticum gehen wir hier nicht ein. Wir begnügen uns mit der Feststellung, daß wir beim Coma diabeticum, wenigstens bei vielen Fällen, mit einer hyperaktiven Gegenregulation rechnen müssen und daß wir diesen Umstand besonders bei der Therapie mehr als bisher berücksichtigen müssen.

## XV. Über Calorienbedarf und Ernährungszustand.

In den letzten Jahren hat die rechnerische Bestimmung des Calorienbedarfes überhandgenommen. In Übereinstimmung mit W. FALTA messen wir diesen Berechnungen aus verschiedenen Gründen keine praktische Bedeutung bei. Wir wissen, daß die Zusammensetzung der Nahrungsmittel gewissen Schwankungen unterworfen ist, die von vorneherein zu Ungenauigkeiten der Berechnung führen. Weiters ist bekannt, daß die Ausnützung der Nahrung im einzelnen Fall recht verschieden sein kann. Dazu kommt noch, daß der Calorienbedarf je nach dem Temperament und nach der Arbeitsleistung außerordentlichen Schwankungen unterliegt. Der normale Mensch regelt seine Calorienzufuhr je nach dem Bedarf durch den Appetit. Wir bedienen uns im Sinne von FALTA auch bei der

Diabetesbehandlung dieses natürlichen Regulators. Dabei wird der Gehalt der Kost an Zuckerbildnern (Kohlehydrat und Eiweiß) in der Regel fix bemessen und die Fettzufuhr innerhalb gewisser Grenzen dem Kranken überlassen. Als Kontrolle verwenden wir die regelmäßige Bestimmung des Körpergewichtes. Sollen wir einen fettsüchtigen Kranken abmagern, dann werden wir von vorneherein die Fettmenge sehr niedrig bemessen und umgekehrt zur Aufmästung eines abgemagerten Kranken eher höhere Fettmengen geben. Durch die Kontrolle des Körpergewichtes werden wir auch bei jenen Fällen die Calorienzufuhr richtig bemessen können, bei denen der Appetit als natürlicher Regulator versagt (polyphage, fettsüchtige Kranke).

Die Frage des Calorienbedarfes ist innig verknüpft mit der Frage des Ernährungszustandes, den wir im einzelnen Falle anstreben. Die alte Diabeteschule strebte einen guten Ernährungszustand an und machte von systematischer Unterernährung nur bei den schweren Fällen Gebrauch. In den letzten Jahren treten aber, angeregt durch die Forschungen der ALLENSCHEN Schule, viele Autoren für eine gewisse, dauernde Unterernährung beim Diabetes ein. Es ist eine sehr alte Erfahrung, daß die Stoffwechsellage des Diabetikers in der Regel bei dürftigem Ernährungszustand günstiger ist als in überernährtem Zustand. Calorische Unterernährung ist praktisch aber gleich mit fettarmer Ernährung. v. NOORDEN hat seinen diesbezüglichen Standpunkt am letzten Stoffwechsellkongreß in Wien in folgende Worte gekleidet: „Ich halte die fettarme Kost der Diabetiker für die Diabetikerkost der Zukunft.“ Die gleichartige Auffassung von ADLERSBERG und PORGES haben wir in dieser Abhandlung ausführlich gewürdigt. Wir können uns auf Grund der eigenen Erfahrungen in Übereinstimmung mit W. FALTA diesem Standpunkt der generellen Anwendung von fettarmen Kostformen beim Diabetes nicht anschließen. Wir haben uns zu zeigen bemüht, daß es wohl Fälle gibt, die mit fettarmen Diäten auf die Dauer mit und ohne Insulin am rationellsten behandelt werden. Es gibt aber auch Fälle, bei denen die Fettbeschränkung praktisch ohne Bedeutung ist. Wir erinnern hier nochmals an die entsprechenden Untersuchungen von FALTA und BOLLER. Wir vertreten die Ansicht, daß die Diabetiker, wenn irgend möglich, in einem normalen Ernährungszustand, bei völliger körperlicher und geistiger Leistungsfähigkeit gehalten werden sollen. Wird dieses Ziel mit der diätetischen Behandlung nicht erreicht, dann greifen wir zum Insulin. *Wir möchten daher unseren Standpunkt bezüglich der Fettfrage beim Diabetes ganz allgemein dahin formulieren, daß die Zeit der wahllosen fettreichen Ernährung beim Zuckerkranken vorbei ist.*

## XVI. Schlußbetrachtungen.

Wir haben in den bisherigen Ausführungen das Hauptgewicht auf die Berücksichtigung der Gegenregulation bei allen Fragen des Diabetes gelegt. Die bisher vorherrschende unitarische Auffassung der diabetischen Stoffwechselstörung als einer ausschließlichen Insulinmangelkrankheit haben wir durch die Vorstellung einer Balancestörung zwischen Inselorgan und Gegenregulation im Sinne von ZUELZER zu ersetzen versucht. Wir betonen hier nochmals, daß wir wenigstens bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die relative Insuffizienz des Inselorgans in den Vordergrund der Störung stellen. Die Vorstellung einer Balancestörung gibt uns die Möglichkeit, die ungeheure Mannigfaltigkeit, unter der

der Diabetes klinisch in Erscheinung tritt, zwanglos zu verstehen. Diese Vorstellung hat sich auch für die Therapie des Diabetes als fruchtbar erwiesen. Wir verstehen jetzt, wieso diametral entgegengesetzte Maßnahmen, wie völliger Entzug der Kohlehydrate (insuläre Schonungsbehandlung) und reichliche Zufuhr von Kohlehydraten (Gegenregulationsbehandlung) beim Diabetes günstig wirken können. Mit der Gegenregulationsbehandlung wurde ein neuer Begriff in die Therapie des Diabetes eingeführt. Es ist selbstverständlich, daß es sich hier nicht um ein absolutes Prinzip handelt, da wir z. B. bei Umschaltung von einer an Zuckerbildnern sehr reichen, gemischten Kost auf eine Mehlfrüchtekost oder eine der nicht zu kohlehydratreichen Kostformen von ADLERSBERG und PORGES, neben dem Gegenregulationsprinzip auch das Schonungsprinzip in Anwendung bringen. Wir haben uns auch bemüht, vorläufige Richtlinien aufzustellen, wann und wie das eine oder das andere Behandlungsprinzip zur Anwendung kommen soll. Man kann den Einwand machen, daß die Aufstellung des Gegenregulationsprinzipes bei der Behandlung des Diabetes unnötig war, und daß wir mit dem einfacheren Ein- und Zwei-Nährstoffprinzip v. NOORDENS zur Erklärung der vorhandenen Tatsachen unser Auslangen finden können. Wir geben ohne weiteres zu, daß dieses Prinzip der Entlastung der Partialfunktionen der Leber für die Therapie des Diabetes zu Recht besteht, es hat aber bei alleiniger Berücksichtigung die einheitliche, rein insuläre Genese aller Diabetesfälle zur Voraussetzung. W. FALTA hat in seinem Referat am letzten Stoffwechsellkongreß in Wien aber eine Reihe von schwerwiegenden Gründen für eine dualistische Auffassung des Diabetes gebracht, die bisher nicht widerlegt wurden. Gerade das differente Verhalten der verschiedenen Diabetestypen gegenüber dem Schonungs- und dem Gegenregulationsprinzip bildet aber eine wichtige Stütze für die hier vorgetragenen Anschauungen. Wir hatten nicht die Absicht, zu den vielen Behandlungsmethoden eine neue hinzuzufügen. Es war uns lediglich darum zu tun, zu einer einheitlichen Auffassung der theoretischen Grundlagen der Therapie des Diabetes zu gelangen und die Theorie mit der Praxis in Einklang zu bringen.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem früheren Chef, Herrn Professor W. FALTA, für die Überlassung von Material meinen ergebensten Dank auszusprechen.

## II. Die gehäuften kleinen Anfälle des Kindesalters (Pyknolepsie)<sup>1</sup>.

Von

CURT ROSENTHAL, z. Z. Waldau-Bern.

| Inhalt.   | Seite |
|---|-------|
| Literatur . . . . .   | 77    |
| Historischer Überblick. — Vorbemerkungen . . . . .                | 79    |
| Kasuistik . . . . .   | 84    |
| Symptomatologie. . . . .  | 90    |
| Prognose . . . . .  | 102   |
| Heredität . . . . .   | 110   |
| Differentialdiagnose. . . . .                                     | 111   |
| Therapie . . . . .  | 113   |
| Pathogenese. — Ätiologie . . . . .                                | 115   |
| Nosologische Stellung. — Eugenische Bedeutung. — Schluß . . . . . | 123   |

### Literatur.

- Literatur bis 1923 bei POHLISCH: Arch. f. Psychiatr. **67** (1923), dort auch weitere Literaturhinweise, und STIER: Z. Neur. **80**, 143 (1923).
- ADIE: A form of epilepsy occurring in children, with a good prognosis. Brain **47** (1923). Ref. Zbl. Neur. **38**, 83 (1923).
- ARON: Gehäuften kleine nicht epileptische Anfälle (Narkolepsie). Sitzg med. Sekt. schles. Ges. vaterl. Kultur, 14. Juni 1918. Ref. Berl. klin. Wschr. **1918 II**, 1012.
- ARONSOHN: Zit. nach KRAEPELIN.
- BATTIGELLI: Piccoli accessi accumulati dell'infanzia. Riforma med. **40**, 367. Ref. Zbl. Neur. **38**, 83 (1924).
- BENEDEK u. THURZO: Über die therapeutische Anwendung der encephalographischen Luft-einblasungen. Gyógyászat (ung.) **68**, 410 (1928). Ref. Zbl. Neur. **50**, 690 (1928).
- BENJAMIN u. HINST: Über gehäuften Absencen. 43. Tagg dtsch. Ges. Kinderheilk. Ref. Zbl. Neur. **67**, 747. Mschr. Kinderheilk. **56**, 198.
- BERKHAN: Eigentümliche mit Einschlafen verbundene Anfälle. Z. Neur. **2**, 177 (1892).
- BINSWANGER-REDLICH: Die klinische Stellung der sog. genuinen Epilepsie. Berlin: S. Karger 1913.
- BIRK: Über die Anfänge der kindlichen Epilepsie. Erg. inn. Med. **3**, 551 (1909).
- BOLTEN: (1) Die Pathogenese der gehäuften kleinen Anfälle. Mschr. Psychiatr. **39**, 134 (1916).  
— (2) Bemerkungen zu dem Aufsätze der Frau SAUER: Über gehäuften kleine Anfälle bei Kindern (Pyknolepsie). Mschr. Psychiatr. **41**, 118 (1917).
- BONHOEFFER: Ein Fall von Narkolepsie. Berl. klin. Wschr. **1911**, 1250.
- BRUNS: Die Hysterie im Kindesalter. Alt-Hochesche Slg **1**, H. 5 (1896).
- BUMKE: Lehrbuch der Geisteskrankheiten, 2. Aufl., S. 857. München: J. F. Bergmann 1924.
- BYCHOWSKI: Über 2 Fälle von gehäuften kleinen Anfällen. Neur.-psychiatr. Sekt. Warschau. med. Ges., 22. Febr. 1913. Ref. Z. Neur. **7**, 333 (1913).

<sup>1</sup> Aus der Psychiatrischen und Nervenlinik der Universität Breslau (Direktor: Professor Dr. J. LANGE).



- COHN: Über gehäufte kleine Anfälle bei Kindern. Mschr. Psychiatr. **46**, 106, 157 (1919).
- DOYLE and DANIELS: Symptomatic treatment for narkolepsy. J. amer. med. Assoc. **96**, 1370 (1931).
- ECONOMO, v.: Über den Schlaf. Wien: Julius Springer 1925.
- EWALD: Temperament und Charakter. Berlin: Julius Springer 1924.
- FATTOVICH: Un caso di Picnolessia di origine comiziale. Giorn. Psychiatr. clin. **59** (1931). Ref. Zbl. Neur. **64**, 517 (1932).
- FOERSTER: Die Pathogenese des epileptischen Krampfanfalls. 16. Jverslg Ges. dtsh. Nervenärzte. Ref. Zbl. Neur. **1926**, 746.
- FRISCH: Die pathophysiologischen Grundlagen der Epilepsie. Z. Neur. **1921**, 192.
- FÜRSTNER: Zur Pathologie gewisser Krampfanfälle (hysterische Anfälle bei Kindern, Spät-epilepsie). Arch. f. Psychiatr. **28**, 494 (1896).
- GÖTT: Handbuch der Kinderheilkunde von PFAUNDLER-SCHLOSSMANN, 3. Aufl., Bd. 4, S. 529. Leipzig 1924.
- GOWERS: Zit. nach KRAEPELIN.
- GRUHLE: (1) Über die Fortschritte in der Erkenntnis der Epilepsie in den letzten 10 Jahren und über das Wesen dieser Krankheit. Z. Neur. Ref. **2**, 1 (1911).  
— (2) Über die Fortschritte in der Erkenntnis der Epilepsie in den Jahren 1910—1920 und über das Wesen dieser Krankheit. Zbl. Neur. **34**, 1 (1924).
- HACKEMANN: Über Pyknolepsie (gehäufte kleine Anfälle bei Kindern). Diss. Freiburg i. B. 1923.
- HESS: Die Funktionen des vegetativen Nervensystems. Klin. Wschr. **1930**, 1009.
- HOCHÉ: Die Differentialdiagnose zwischen Hysterie und Epilepsie. Berlin: August Hirschwald 1902.
- HOMBURGER: Vorlesungen über Psychopathologie des Kindesalters. Berlin: Julius Springer 1926.
- HUSLER: Bemerkungen zur genuinen Epilepsie im Kindesalter. Z. Kinderheilk. **26**, 239 (1920).  
— Zur Symptomatik und Klinik epileptiformer Krampfkrankheiten im Kindesalter. Erg. inn. Med. **19**, 624 (1921).
- JANOTA: Symptomatische Behandlung der pathologischen Schlafsucht, besonders der Narkolepsie. Med. Klin. **1931 I**, 278.
- KOCHMANN: Die gehäuften kleinen Anfälle im Kindesalter. Arch. Kinderheilk. **73**, 163 (1923).
- KRAEPELIN: Lehrbuch der Psychiatrie, Bd. 3, S. 1112. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1913.
- KRIEGER: Zur Frage der gehäuften kleinen Anfälle. Diss. Königsberg 1922.
- LANGE: Zit. nach KRAEPELIN.
- LHERMITTE et NICOLAS: Narcolepsie, Cataplexie et pyknolepsie leur intrication chez un même sujet. Gaz. Hôp. **1**, 585. Ref. Zbl. Neur. **53**, 609 (1930).
- LINDENBLATT: Über gehäufte kleine Anfälle (Pyknolepsie). Arch. f. Psychiatr. **74**, 108 (1925).
- LYENS: Über häufige kleine Ohnmachten bei einem Kinde. Diss. Freiburg i. B. 1923/24.
- MINEA: Über gehäufte epileptische Absencen. Versuche mit einer anti-anaphylaktischen Behandlung. Cluj. méd. (rum.) **3**, 37 (1922). Ref. Zbl. Neur. **31**, 156 (1923).
- MOREAU: (1) Considérations relatives à la pycnolepsie. J. de Neur. **28**, 772 (1928).  
— (2) Zit. nach STÜBER.
- MUSKENS: Epilepsie. Berlin: Julius Springer 1926.
- NOEGGERATH: Zit. nach NASSAU: Neue deutsche Klinik, Bd. 3, S. 211. 1929.
- PASCHEFF: La pycnolepsie et son rapport avec l'encéphalite léthargique. 13. internat. Kongr. Ophthalm. 1930. Ref. Zbl. Neur. **59**, 467 (1931).
- PETTGES u. CARDENAL: Zit. nach KRAEPELIN.
- PFAUNDLER, v.: Zit. nach HUSLER.
- PIETRUSKY: Das Verhalten der Augen im Schläfe. Klin. Mbl. Augenheilk. **68**, 335 (1922).
- POHLISCH: Zur Frage der Pyknolepsie (gehäufte kleine Anfälle der Kinder). Arch. f. Psychiatr. **67**, 424 (1923).
- RATNER: (1) Beitrag zur Klinik und Pathogenese der Pyknolepsie. Mschr. Psychiatr. **64**, 283 (1927).  
— (2) Zur Kenntnis der Pyknolepsie und ihrer Grenzzustände. Arch. f. Psychiatr. **89**, 802 (1930).
- REDLICH: Zur Narkolepsiefrage. Mschr. Psychiatr. **37**, 85 (1915).

- RÉMÉ: Zur Diagnose und Prognose der Epilepsie im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **45**, 228 (1929).
- ROHDE: Zur Genese von „Anfällen“ und diesen nahestehenden Zuständen bei sog. Nervösen. Z. Neur. **10**, 472 (1912).
- ROSENTHAL, C.: (1) Zur Frage der gehäuften kleinen Anfälle im Kindesalter. Ver.igg südostdtsch. Neur., März 1926. Ref. Arch. f. Psychiatr. **77**, 672 (1926).
- (2) Der pyknoleptische Anfallstyp. 3. Jverslg südostdtsch. Psychiatr. u. Neur. 1928. Ref. Arch. f. Psychiatr. **84**, 511 (1928).
- (3) Pyknoleptischer Anfallstyp und Epilepsie. Jverslg dtsch. Ver. Psychiatr., April 1931. Ref. Zbl. Neur. **60**, 143 (1931).
- (4) Über die krankhaften Dissoziationszustände bei der echten Narkolepsie und dem verzögerten psychomotorischen Erwachen (Wachanfalle). Arch. f. Psychiatr. **84**, 120 (1928).
- (5) Aphonogelia. 8. Jverslg südostdtsch. Psychiatr. 1933. Ref. Arch. f. Psychiatr. **100**, 737 (1933).
- RÜDIN: Der gegenwärtige Stand der Epilepsieforschung. Z. Neur. **89**, 368 (1924).
- SACKI: Zur Behandlung der Pyknolepsie. Münch. med. Wschr. **1932 II**, 1361.
- SCHULZ: Zur Frage der Pyknolepsie. Diss. Breslau 1923.
- SEDGWICK: Spasmophilia . . . repeated absences. Amer. J. Dis. Childr. **7**, 140 (1914).
- STARGARDTER: Über die gehäuften kleinen Anfälle bei Kindern. Jb. Kinderheilk. **95**, 230 (1921).
- STIER: Zur klinischen Stellung und Prognose der gehäuften kleinen Anfälle des Kindesalters. Z. Neur. **80**, 143 (1923).
- STÜBER: Die erbliche Belastung bei der Epilepsie. Zbl. Neur. **25**, 361 (1921).
- THIELE u. BERNHARDT: Beiträge zur Narkolepsie. Berlin: Julius Springer 1933.
- TRÖMNER: Diskussionsbemerkung zu WEIGELDT: Die Bedeutung der Lufteinblasung für Hirn- und Rückenmarksdiagnostik. 12. Jverslg Ges. dtsch. Nervenärzte. Ref. Dtsch. Z. Nervenheilk. **77**, 172 (1923).
- VERSCHUER, v.: Erbprognose bei Krankheiten. Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 88.
- VOGT: Die Epilepsie im Kindesalter. Berlin: S. Karger 1910.
- WESTPHAL: Zur Psychogenese und -therapie pyknoleptischer Anfälle. Z. Neur. **138**, 744 (1932).
- ZAHORSKY: The treatment of pyknolepsy. Arch. of Pediatr. **50**, 45 (1933).
- ZAPPERT: (1) Die Prognose der Epilepsie im Kindesalter. Med. Klin. **1912 I**, 229.
- (2) Fall von nervösen Absencen. Münch. med. Wschr. **1912 II**, 1469.
- (3) Die Epilepsie im Kindesalter. Erg. inn. Med. **43**, 149.

### Historischer Überblick. — Vorbemerkungen.

Gehäuftes Auftreten einer besonderen Art kurz dauernder Anfälle bei Kindern ist seit langem bekannt. So berichtete bereits 1892 BERKHAN über einschlägige Fälle und 1896 gab FÜRSTNER unter der Diagnose „hysterische Anfälle bei Kindern“ die Schilderung eines Anfallsleidens, die, abgesehen von dem Auftreten hysterischer Symptome beim Einzelanfall, ein durchaus charakteristisches Bild gibt: Starke Häufung der Anfälle, kein Zungenbiß, keine Atmungsbehinderung, Versagen der Bromtherapie, bisweilen plötzliches Sistieren ohne Therapie, Fehlen intellektueller Veränderungen usw. Unter Hinweis auf die fehlende „Massivität“ der Krankheitserscheinungen, die ein besonderes Kennzeichen kindlicher Hysterie sei, lehnte BRUNS die Auffassung von dem hysterischen Charakter dieser Anfälle ab. Einem allgemeineren Interesse begegneten jedoch diese vereinzelt Mitteilungen nicht. Hierin trat auch vorläufig keine wesentliche Änderung ein, als sich FRIEDMANN und HEILBRONNER etwa gleichzeitig im Jahre 1906 unter Mitteilung einer Reihe gut beobachteter und ausführlich dargestellter Einzelfälle eingehend mit gehäuften kleinen Anfällen beschäftigten. Erst von den Jahren 1911—1913 ab zeigte sich das zunehmende

allgemeinere Interesse an den häufigeren Bearbeitungen dieses Gebietes. Neben FRIEDMANN, der 1912 erneut über seine Erfahrungen berichtete, sowie ZAPPERT und ROHDE waren es vor allem Breslauer Nervenärzte und insbesondere die Breslauer Nervenlinik, die sich mit dem Problem der gehäuften kleinen Anfälle im Kindesalter beschäftigten; von hier stammen die Mitteilungen von BONHOEFFER, MANN, STÖCKER, SCHRÖDER und KLIENEBERGER. Von diesem Zeitpunkt ab riß bis heute die Folge einschlägiger Mitteilungen nicht ab; als auffallend ist dabei festzustellen, daß das Krankheitsgebiet lange Zeit hindurch fast ausschließlich von deutschen Nervenärzten bearbeitet wurde. Unter den Veröffentlichungen beanspruchen die Arbeiten von STIER und POHLISCH, die etwa gleichzeitig im Jahre 1923 über das Berliner Krankenmaterial berichteten, durch die reiche Kasuistik und die besonders eingehende Behandlung des Problems besondere Erwähnung. Erst spät, etwa vom Jahre 1920 ab, beteiligten sich in größerem Umfange auch die Pädiater an der Diskussion, unter denen HUSLER, STARGARDTER, MEYER, KOCHMANN und LINDENBLATT genannt seien. Noch später erwachte das Interesse des Auslandes. Von englischen Autoren gab ADIE 1923 einen zusammenfassenden Überblick. Noch 1928 konnte MOREAU über die fast völlige Unbekanntheit dieses Krankheitsgebietes in der französischen und belgischen Literatur klagen. Die Gesamtheit der Arbeiten außerdeutscher Autoren ist auch heute noch gering; hervorgehoben seien hier neben den bereits genannten die Arbeiten von RATNER, LHERMITTE und NICOLAS und von ZAHORSKY.

Die bisherigen Bearbeitungen haben die Symptomatologie des Krankheitsbildes der gehäuften kleinen Anfälle des Kindesalters, für das von SAUER einem Vorschlage von SCHRÖDER entsprechend die Bezeichnung *Pyknolepsie* vorgeschlagen worden ist, im wesentlichen geklärt, dagegen ist ein endgültiges Urteil über die Prognose noch nicht gefällt, nachdem sich gezeigt hat, daß häufige Ausnahmen von dem ursprünglich als typisch angesehenen, spätestens zur Zeit der Pubertät erfolgenden Ausgang in Heilung bestehen und der Übergang in echte Epilepsie keineswegs so ganz selten ist. Vor allem aber ist bisher eine befriedigende Lösung der Frage nicht möglich gewesen, ob dieses Anfallsleiden einem der bekannten großen Krankheitsgebiete zugerechnet werden kann, wobei in erster Linie die Neuro- bzw. Psychopathie und der epileptische Formenkreis in Betracht kommen. Die Ansichten der Autoren stehen sich hier, wie später zu zeigen sein wird, meist diametral entgegen, und die wenigen Versuche, einen diese Gegensätze überbrückenden Standpunkt zu finden, haben bisher ebenfalls nicht zu einer allgemein anerkannten und befriedigenden Lösung geführt. Die Frage, ob bzw. wie weit die gehäuften kleinen Anfälle Beziehungen zur Epilepsie aufweisen, hat aber nicht nur ein rein ärztlich-wissenschaftliches Interesse, sondern ihre Klärung ist besonders ein Erfordernis unserer Zeit, die in Erkenntnis der Bedeutung der Eugenik entsprechende gesetzgeberische Maßnahmen, in die der epileptische Formenkreis einbezogen ist, getroffen hat. Wieweit diese Fragen bereits jetzt in das ärztlich-praktische Handeln eingreifen, wurde uns kürzlich offenbar, als wir von einer seit langem an gehäuften kleinen Anfällen leidenden erwachsenen Kranken um einen Ehekonsens angegangen wurden.

Das im Laufe von etwa 3 Jahrzehnten angesammelte reiche Erfahrungsmaterial rechtfertigt den Versuch, die noch schwebenden Fragen einer Klärung

näherzubringen. Wir selbst haben außerdem alle seit dem Jahre 1910 in der Univ.-Nervenlinik Breslau stationär und poliklinisch beobachteten einschlägigen Fälle festgestellt und an die Kranken selbst bzw. deren Angehörige in den Jahren 1927, 1930 und 1933 je einen eingehenden Fragebogen über den weiteren Verlauf des Leidens geschickt. Der größte Teil dieser Fragebogen wurde in zureichender Weise beantwortet, und ein Teil der Kranken stellte sich der Aufforderung entsprechend selbst in der Poliklinik vor. Auf diese Weise ist es möglich, über 36 unter strengen Gesichtspunkten ausgesuchte neue Fälle zu berichten; außerdem können über 4 in den Jahren 1911 und 1913 von BONHOEFFER und STÖCKER mitgeteilte Fälle katamnestische Angaben gemacht werden.

Ein Überblick über das zur Verfügung stehende sehr umfangreiche kasuistische Material erscheint nur dann ohne große Mühewaltung möglich, wenn es nach gewissen Gesichtspunkten gegliedert ist. In erster Linie lassen sich die einschlägigen Fälle hinsichtlich ihres Verlaufes zwanglos in *drei Gruppen* teilen, nämlich in *diejenige der geheilten*, *diejenige der in Epilepsie übergegangenen Fälle*, bei denen regelmäßig große epileptische Anfälle und meist auch die typischen Intelligenz- und Charakterveränderungen auftreten, und schließlich *diejenige der stationären Fälle*, bei denen seit kürzerer oder längerer Zeit gehäufte kleine Anfälle unverändert bestehen.

Als weiterer Gesichtspunkt für die Gliederung des kasuistischen Materials kann der Anfallstyp dienen. Ehe jedoch näher auf dieses Einteilungsprinzip eingegangen werden kann, ist es erforderlich, die typische Symptomatologie der gehäuften kleinen Anfälle, soweit Übereinstimmung in den Anschauungen der Autoren besteht, in Kürze darzustellen. Danach treten die Anfälle bei bis dahin gesunden Kindern im Alter von etwa 4—10 Jahren in starker Häufung, und zwar 20—40, aber auch bis zu 100mal und häufiger am Tage auf. Der Einzelanfall ist vor allem durch eine meist unvollkommene Bewußtseinstörung mit Versagen der höheren geistigen Funktionen charakterisiert, die oft nur wenige bis höchstens etwa 30 Sekunden anhält. Dazu treten häufig geringfügige motorische Erscheinungen wie Blickbewegungen, Zwickern, leichte Kopfbewegungen, Herabsinken der Arme, leichtes Zittern in den oberen Extremitäten u. ä. Als nicht typische, aber nicht ganz selten zu beobachtende Anfallssymptome sind anzuführen gröbere motorische Reizsymptome, leichte vasomotorische Erscheinungen, Hinfallen, Einnässen, Pupillenstarre, Amnesie, nächtliche Anfälle, meist mit Erwachen; als ungewöhnlich ist auch Erkrankungsbeginn vor dem 4. und nach dem 11. Lebensjahre anzuführen. Dagegen gehören ausgesprochen tonische und klonische Erscheinungen, Zungenbiß, Zähneknirschen, bruskes Hinstürzen mit Verletzung, häufiges Auftreten schwerer Bewußtseinstörung oder Anhalten der Bewußtseinsveränderung über den Anfall hinaus, häufige nächtliche Anfälle ohne Erwachen mit Einnässen und motorischen Reizerscheinungen, Verunreinigung mit Kot, Schwindelanfälle, Angstzustände, Schreien, häufige hochgradige vasomotorische Erscheinungen nicht zum Bilde pyknoleptischer Anfälle. Das Auftreten einzelner großer epileptischer Anfälle schließt die Diagnose nicht ohne weiteres aus. Trotz langjähriger Krankheitsdauer bleiben Intelligenz und Psyche unverändert. Brom und Luminal sind unwirksam.

Im Rahmen der gehäuften kleinen Anfälle lassen sich *drei Gruppen von Anfallsformen* unterscheiden, nämlich *erstens die reine (symptomarme) Anfallsform*, bei der zu der Bewußtseinsveränderung und den bei der überwiegenden

Mehrzahl der Fälle auftretenden Augensymptomen nur gelegentlich das eine oder andere Symptom hinzutritt, *zweitens die atypische (symptomreichere) Anfallsform*, bei der regelmäßig mehrere der oben angeführten Sondererscheinungen vorhanden sind — hierher wurden auch alle Fälle mit ausgesprochenen motorischen Reizerscheinungen gerechnet —, und schließlich lassen sich in einer *dritten Gruppe* die als „*Mischform*“ zu bezeichnenden Fälle zusammenfassen, bei denen, sei es im Verlaufe des Leidens selbst oder vor seinem Ausbruch, vereinzelt große epileptische Anfälle aufgetreten sind. Dieser Gruppe wurden auch mit Rücksicht auf ihre unsichere nosologische Stellung alle Fälle mit „Zahnkrämpfen“, „Gichtern“, „Fraisen“ in der Anamnese zugerechnet. Die Vereinigung der beiden Einteilungsprinzipien soll in der Weise erfolgen, daß innerhalb der drei Gruppen der geheilten, in Epilepsie ausgegangenen und stationären Fälle stets zuerst die reine, dann die atypische Anfallsform und schließlich die Mischform aufgezählt werden.

Der Mitteilung des den späteren Betrachtungen zugrunde gelegten Krankheitsmaterials ist ein kurzer Überblick über die im Rahmen der Pyknolepsie-Literatur mitgeteilten Fälle vorzuschicken, die diesem Krankheitsgebiete nicht zugerechnet werden können. In erster Linie mußten alle Fälle außer Betracht bleiben, bei denen der Erkrankungsbeginn jenseits des Kindesalters liegt; ferner waren alle Fälle auszuschließen, die mit Sicherheit oder großer Wahrscheinlichkeit anderen Krankheitsgebieten, vor allem der Epilepsie, angehören. Ein großer Teil dieser Fälle entstammt den älteren Veröffentlichungen, also einer Zeit, in der die Grenzen des Krankheitsbildes noch nicht fest umrissen waren.

9 Fälle, in denen das Leiden im Alter von 18 Jahren und später eingesetzt hat: FRIEDMANN (1906), *Fall 1*: Beginn mit über 40 Jahren. — *Fall 3*: Beginn mit 18 Jahren. — *Fall 4*: Beginn mit etwa 30 Jahren. — *Fall 5*: Beginn mit etwa 20 Jahren. — *Fall 10*: Beginn mit 26 Jahren. — *Fall 11*: Beginn mit 43 Jahren. — Fall KLENEBERGER: Beginn mit 20 Jahren. — HEILBRONNER, *Fall 9*: Beginn mit 22 Jahren. — BOLTEN, *Fall 2*: Beginn mit 30 Jahren.

Es folgt dann die 38 Fälle umfassende Gruppe derjenigen Fälle, die nach dem Anfallstyp, häufig auch nach Ansicht der Autoren selbst, der Epilepsie zugehören.

FRIEDMANN (1906), *Fall 2*: Seit Kindheit „Lachkrämpfe“, auch nachts. — HEILBRONNER, *Fall 5*: Scheint vor sich hin zu lachen; nach Anfall „nicht ganz normal“; leichter Cri. — *Fall 7*: „Schwindelanfälle“ mit und ohne Bewußtseinsverlust. — *Fall 8*: Schwindel, Zuckungen. — FRIEDMANN (1912) *Fall 4*: Dreht Körper zur Seite, kriecht einige Schritte, zittert; Dauer bis 2 Minuten. — ENGELHARD, *Fall 11*: Bewußtlos, fällt hin. — *Fall 14*: Hinsinken, Körper „krampfhaft tonisch verzogen“. — *Fall 17*: Zuckungen in Arm und Bein. Nach Anfall Lachen; Einnässen; nächtliche Anfälle; Anfälle bisweilen tagelang anhaltend; später in Schule schlecht. — *Fall 21*: „sécousses“; große Epilepsieanfälle. — BOLTEN, *Fall 3*: Zuerst „kleine motorische Entladungen“, später Demenz. — *Fall 4*: Zuckungen in Gesicht, Armen, Rumpf; oft Einnässen, später größere Anfälle. — *Fall 8*: Mit 2 Jahren „Zuckungen“ mit Beteiligung von Gesicht, Rumpf, Armen; Speichelfluß. — SAUER, *Fall 1*: Schwindelgefühl, Hinstürzen, Cyanose, krampfartige Erscheinungen. — *Fall 2*: Herumkriechen, Gähnen, rhythmische Kopf- und Rumpfbewegungen, Angst. — *Fall 3*: Nächtlicher Anfall mit Zuckungen. — *Fall 6*: Kopfschütteln, nachts Schreien, nach Anfall blaß und müde. — *Fall 7*: Alle 4 Wochen Status pyknolepticus „mit ganz kurzen lichten Augenblicken“; verunreinigt Bett mit Kot. — Fall von ARON: Aura; leichte Cyanose, angestrengte Atmung. COHN, *Fall 2*: Leichte Zuckungen der Glieder, später Umfallen mit Verletzungen. — KRIEGER, *Fall 2*: Hinfallen, gelegentlich Einnässen, „Augenblick Zuckungen am ganzen Körper“. — *Fall 4*: Mit 8 Jahren Krampfanfall, seitdem „gelegentlich wiederholt“. — KOCHMANN, *Fall 2*: Beginn im 1. Lebensjahr. Läuft gelegentlich herum, beißt Zähne zusammen; nach Anfall blaß, müde. — *Fall 5*: Knirscht mit den Zähnen, ballt die Hände, näßt ein; nach Anfall blaß, müde. — HACKEMANN, *Fall 4*: Fällt um, bewußtlos, schnauft, wird rot,

Lichtreaktion fehlend (trotzdem seit 6 Jahren kein Anfall mehr besteht, halten wir Epilepsie für vorliegend). *Fall 5*: Verwirrtheit, Schreien, Einnässen. — *Fall 6*: Große Anfälle. — *Fall SCHULZ*: Zwinkern, Mundverziehen, Schwitzen; Anfälle in mehrwöchigen Intervallen. — *LINDENBLATT, Fall 7*: Aufschreien, Zucken an allen Gliedern, Hinfallen, nach Anfall müde. *Fall 8*: Zuckungen der Gliedmaßen, später nächtlicher Anfall, blutiger Schaum. — *Fall 9*: Fällt hin, „wie vom Schuß getroffen“; liegt steif da, Zuckungen, Dauer einige Minuten. — *Fall 10*: Zuckungen am ganzen Körper, „blickt wild um sich“; Anfälle fast nur nachts, zweimal große Anfälle. — *MOREAU, Fall 8*: Mit 7 Jahren 3—4 große Anfälle, danach eine Zeitlang kleine Anfälle mit eigenartigem Gesichtsausdruck und Fortziehen der Beine (dérobement des jambes), mit 9½ Jahren wieder große Anfälle, später im Anfall wahrscheinlich erstickt. — *Fall von PASCHEFF*: Beginn mit großen, später kleine Anfälle. — *SACKI, Fall 2*: Initialer Aufschrei. — *Fall von FATTOVICH*: Große neben kleinen Anfällen. *ZAHORSKY, Fall 3*: Nächtliche Anfälle mit Aufschrei, Steifheit, Starren, Einnässen. — *Fall 4*: Nur 12 Anfälle im Monat; klonische Spasmen. — Schließlich sei hier noch der völlig aus dem Rahmen fallende *Fall 2* von *MOREAU* angeführt, dessen Krampfleiden im Alter von 7 Wochen begann und der mit 1½ Jahren an Pneumonie verstorben ist.

Es folgen dann 20 Fälle, bei denen die Wahrscheinlichkeitsdiagnose Epilepsie gestellt werden mußte: *MANN (1911), Fall 1*: Leicht krampfartige Erscheinungen, Drehen des Kopfes, unmittelbar nach dem Anfall Gangunsicherheit. — *Fall 2*: Wie bei *Fall 1*, aber auch zeitweise Anfall in Form eines „kurzen, krampfhaften Lachens“. — *ROHDE, Fall 65*: „Schlafanfalle“, Gesicht kreideweiß, Finger gekrampft, Heruntersinken des Kopfes. — *Fall 67*: Gelegentlich Einnässen; bisweilen Schnaufen und laute Atmung. — *Fall 69*: Anfall von 15—60 Minuten Dauer. — *SCHRÖDER, Fall 3*: Zittern, Steifheit des Körpers, schreit, reißt an den Haaren. — *BOLTEN, Fall 13*: Aura, Erbleichen, Zuckungen der linken Körperhälfte, Dauer etwa 1 Minute. — *Fall 14*: „Stöße“, Zuckungen der linken Körperhälfte, zweitägiger Zustand von Bewußtseinsstrübung. — *COHN, Fall 4*: Verziehen des Gesichts, Verrenken des Körpers, Zittern des linken Beins. — *STARGARDTER, Fall 2*: Erblaßt, starrt, zieht sich aus. — *KRIEGER, Fall 3*: Schließt Augen, lächelt, lehnt sich zur Seite; Zucken der Arme. — *Fall 5*: Aura, schwankt etwas, Dauer „höchstens 1 Minute“. — *STIER, Fall 15*: Weitgeöffnete Augen, ruckartiges Zurückwerfen des Kopfes (nur ½ Jahr beobachtet). — *KOCHMANN, Fall 4*: Erbleichen, Schwindelgefühl, Einnässen. — *HACKEMANN, Fall 1*: Ohnmachtsanfälle. — *Fall 7*: Aura, fährt mit Armen in der Luft herum; nächtliche Anfälle. — *ZAPPERT, Fall 10*: Starren, Schwindel; in Schule zurück. Pavor-nocturnus-ähnliche Zustände. — *MOREAU, Fall 1*: Rumpf stoßweise nach rückwärts, Augen halb geschlossen, nächtliche Anfälle, bei Häufung somnolent. — *Fall 4*: Erbleichen, mehrmaliges Kopfbeugen, oft Schlafneigung anschließend; leicht wütend. — *Fall 5*: Bis zu 200 Anfällen täglich; faul und langsam, in Schule sehr zurück.

Es schließt sich nunmehr eine Gruppe von 11 Fällen an, die anderen als den bisher erwähnten Krankheitsgebieten angehören, wobei es sich vorwiegend um Krankheitsbilder mit echten narkoleptischen, myoklonischen und tetanischen Erscheinungen handelt: *HEILBRONNER, Fall 1*: Kurz dauernde Schlafzustände, die bei Klinikaufenthalt schwinden. — *ROHDE, Fall 66*: Schlafanfalle bei einem 26jährigen Manne. — *STÖCKER (1913), Fall 4*; *C. ROSENTHAL (1927): 1913*: Schlafzustände, Zustände körperlicher Kraftlosigkeit. — *1927*: Seit 1913 keine ähnlichen Anfälle mehr gehabt. — *STÖCKER, Fall 5*: Schlafanfalle bei einem 19jährigen Manne. — *HEILBRONNER, Fall 4*: „sécousses“, namentlich in den Morgenstunden. *BOLTEN Fall 10*: Morgens „kräftige klonische Zuckungen“. Zungenbiß, Einnässen „sehr selten“. — *ENGELHARD, Fall 18*: Anfall mit Fall zur Seite und „Stößen“, auch nachts, bei organischem Hirnleiden (Ataxie — Athetose). — *Fall 20*: „sécousses“, zweimal Hinfallen. — *Fall von MANN (1913)*: Große und kleine Anfälle mit Hinstürzen. Speichelfluß. Chvostek, *Trousseau* positiv. — *SEDGWICK, Fall 1*: Starren, später Hinstürzen; galvanische Übererregbarkeit (in diesem Falle auf Grund des kurzen Referats — Originalarbeit nicht zugänglich — diagnostische Entscheidung nicht möglich. Über die 2 weiteren Fälle, die als nicht beweiskräftig bezeichnet werden, im Referat keine Einzelangaben). — *HACKEMANN, Fall 2*: Tetanie.

Schließlich sind noch 8 Fälle anzuführen, die aus anderen Gründen den gehäuften kleinen Anfällen nicht zugerechnet werden können, oder bei denen wegen zu kurzer Beobachtungszeit oder wegen ungenügender Angaben eine diagnostische Entscheidung nicht möglich ist.

HEILBRONNER *Fall 2*: Angstzustände mit Einnässen, vor denen Patient zur Mutter läuft. — ROHDE, *Fall 68*: Wegen fehlender Altersangabe nicht verwendbar. — ENGELHARD, *Fall 3*: Anfälle mit Opisthotonus bei klarem Bewußtsein am Tage und nachts. — *Fall 4*: Zwei Anfallstypen, erstens anfallsartige Bauchschmerzen mit Erblassen, zweitens Anfälle, in denen Patient zu fallen droht. Blut-Wassermann positiv. — SAUER, *Fall 8*: Angstzustände mit Wanken oder Hinfallen; zeitweise Schreien. — *Fall* von LYENS: Anfälle mit Angst und Schreien, sieht eine Person in der Ecke, merkt Anfall kommen durch Herzklopfen und Schwächegefühl in den Beinen. — WESTPHAL, *Fall 2*: Ein nächtlicher Anfall mit Bewußtlosigkeit, Umsichschlagen mit Armen und Beinen, Drehungen des Kopfes nach rechts; Dauer etwa  $\frac{1}{4}$  Stunde. Einige Wochen später gehäufte kleine Anfälle, die 2 Tage später in der Klinik schwinden. Psychotherapie. Nur wenige Monate beobachtet. — ZAHORSKY, *Fall 2*: Schwindelanfälle mit Starren, nur wenige Monate beobachtet.

Insgesamt mußten demnach 86 Fälle des Literaturmaterials von vornherein abgetrennt werden, die für eine grundsätzliche Betrachtung des Krankheitsbildes der gehäuften kleinen Anfälle des Kindesalters nicht in Betracht kommen. Der nunmehr folgenden Mitteilung der einschlägigen Kasuistik sind nicht nur durch die allgemein gebotene Raumersparnis, sondern vor allem auch durch den besonderen Charakter der vorliegenden Zeitschrift enge Grenzen gezogen. Es ist daher nicht möglich, auch nur in kürzester Form eine Beschreibung der Fälle aus der bisherigen Literatur zu geben. Um aber doch eine Unterlage für die späteren allgemeinen Betrachtungen zu geben und eine Nachprüfung derselben jederzeit zu ermöglichen, sollen im Anschluß an die Mitteilung der eigenen Fälle, auf die aus grundsätzlichen, später angeführten Erwägungen nicht verzichtet werden kann, in jeder der auf Grund der besprochenen Einteilungsprinzipien gewonnenen Gruppen die einschlägigen Fälle der Literatur mit Anführung des Autors, der Geschlechtsangabe und den für den Verlauf des Leidens wichtigen Altersangaben aufgezählt werden. Wenn bei dieser aus äußeren Gründen erforderlichen Art der Darstellung eine gewisse Schematisierung nicht immer vermieden werden kann, und der eine oder andere Fall nach Ansicht eines Nachuntersuchers einer anderen Gruppe zugerechnet werden müßte, so werden solche Nachteile wenigstens bis zu einem gewissen Grade dadurch ausgeglichen, daß auf diese Weise ein Überblick über das gesamte Krankenmaterial ermöglicht wird. Die Anführung aller Fälle mit ihren Einzelsymptomen erscheint auch deshalb nicht unbedingt notwendig, da ja im allgemeinen Teil auf diejenigen Symptome, die für das Wesen der Erkrankung von Bedeutung sind, unter Hinweis auf die betreffenden Fälle eingegangen wird.

### Kasuistik.

Praktisch erfolgt demnach die Mitteilung der Kasuistik so, daß in jeder der drei großen Gruppen der geheilten, in Epilepsie überangenen und der stationären bzw. chronischen Fälle stets zuerst die eigenen Fälle mitgeteilt und im Anschluß daran die einschlägigen Fälle der Literatur aufgezählt werden, und zwar letztere in chronologischer Ordnung nach dem Zeitpunkt ihrer Veröffentlichung, wobei sich zeigen wird, daß die ganz überwiegende Mehrzahl der für weitergehende Betrachtungen geeigneten Fälle aus der Zeit nach dem Jahre 1920 stammt. Bei der Mitteilung der eigenen Fälle werden aus Gründen der Raumersparnis diejenigen Erscheinungen, die die Voraussetzung für die Zugehörigkeit des Falles zum Krankheitsgebiete der gehäuften kleinen Anfälle bilden, nicht besonders aufgeführt, also beim Anfall selbst die „Bewußtseinspause“, ferner die im Durchschnitt etwa 10—20 Sekunden betragende Anfalls-

dauer, die etwa 10—50 betragende Zahl der täglichen Anfälle, die Erfolglosigkeit der Brom- und Luminalbehandlung sowie das Erhaltenbleiben von Intelligenz und Psyche auch bei langer Krankheitsdauer. Das neben der Bewußtseinsstörung häufigste Anfallssymptom, nämlich die Blickbewegungen und das „Starren“, sollen aus bestimmten Gründen besonders erwähnt werden, wobei „Augen nach oben“ in A. o., „Augen verdreht“ in A. v. und „Augen starr“ bzw. „starrer Blick“ in A. st. abgekürzt werden.

### I. Geheilte Fälle. 52 Fälle.

*Vorbemerkung.* Die Zahlen bei den einzelnen Fällen bedeuten das Alter bei Beginn und bei Ende der Krankheitsphase und das Alter zur Zeit des letzten Beobachtungstermins. Die Reihenfolge der Literaturfälle wird innerhalb jeder Gruppe durch den Zeitpunkt der Veröffentlichung bestimmt, jedoch werden als Ausnahme von dieser Regel aus Zweckmäßigkeitsgründen diejenigen Fälle, bei denen die Dauer der Heilung nur für eine kürzere Zeit als ein Jahr gesichert ist, am Ende der Gruppe aufgeführt. Bei den eigenen Fällen werden zuerst die männlichen, dann die weiblichen Kranken aufgezählt.

#### Eigene Fälle. 10 Fälle.

##### 1. Reine (symptomarme) Anfallsform. 5 Fälle.

*Fall 1.* F. R., männl., 13<sup>1</sup>/<sub>4</sub>, 15, 20 (im Felde gefallen). „Unaufmerksam“, läßt fallen. Unaufmerksam, reizbar, vergeßlich geworden. Bei Gartenarbeit auffallende Besserung: erscheint intelligenter und ruhiger. Vater progressive Paralyse. Bruder der Mutter und Schwester des Kranken Psychosen, letztere Schizophrenie; Vetter als Kleinkind Krämpfe.

*Fall 2.* K. Sp., männl., 9, 9, 24. A. v. bzw. A. st. Geistig vorübergehend zurückgegangen. Leidet an Kopfschmerzen. Großvater in der Jugend Krämpfe. Vater als junger Mann „Starren“, bei Ruhrerkrankung Krämpfe, danach schlecht gelernt; zeitweise Potus, psychisch „merkwürdig“, leidet an „Schwindelanfällen“. Bruder der Mutter im Verlaufe einer Pneumonie 5—6mal Krämpfe.

*Fall 3.* A. Fr., männl., 6, 11, 26. Zucken der Augen; außerdem nächtliches Umherwandern. Nach Luftveränderung geschwunden. Mutter und Schwester „Ohnmachtsanfälle“.

*Fall 4.* M. R., männl., 5, 7, 18. A. o., bisweilen Einnässen. Nach Gebrauch von Brom und Luminal geschwunden. Bruder Linkshänder.

*Fall 5.* F. F., weibl., 6<sup>1</sup>/<sub>2</sub>, 14, 25. „Plötzlich still“. Nach Anfall kurzer Kopfschmerz. Während des Krieges, als Vater im Felde und sie allein mit der Mutter im Hause ist, mit der sie sich nicht verträgt, ständige Verschlechterung der Anfälle. Großvater Trunksucht. Sucht Februar 1932 spontan die Poliklinik auf; September 1929 Heirat, April 1931 Entbindung, Kind gesund. Gravidität bis auf leichtes Erbrechen im 3. Monat gut verlaufen. Klagen über Gefühl innerer Unruhe seit der Entbindung. Reichlich funktionelle Stigmata. Aufregungen wegen der Eltern, mit denen sie zusammen wohnt: Mutter sehr „streng“, treibt den Vater, der ein fleißiger Arbeiter ist, aus dem Hause, so daß er zum Trinken kommt. Bei Besprechung dieser Angelegenheit Tränenausbrüche.

##### 2. Atypische (symptomreichere) Anfallsform. 4 Fälle.

*Fall 6.* G. M., männl., 3, 5, 18. A. o., Zucken am ganzen Körper; weiß, daß ihm schlecht war. Während Anfallsphase „immer müde“. Beginn nach schwerer körperlicher Arbeit. Nach Landaufenthalt geschwunden. Klagen über Kopfschmerzen.

*Fall 7.* G. G., männl., 4, 7, 12. Einige Schritte Zurückgehen, Hände zusammengeballt, geistesabwesend, gelegentlich Hinfallen, bei Aufregung bisweilen Zusammenknicken. Intelligenz normal, geistig rege. Mit 3 Jahren Fall auf den Kopf, Narbe am linken Scheitelbein. Vermehrter Speichelfluß. Keine Grippe in der Anamnese. Familienanamnese o. B.

*Fall 8.* M. H., weibl., 9, 18, 23 (verstorben an „Bauchspeicheldrüsenvereiterung“). A. o. bzw. A. v., Einnässen, Amnesie, läßt fallen. Mit 13 Jahren vorübergehende Verschlechterung: Längere Dauer der Anfälle, Einnässen häufiger, gelegentlich Hinfallen. Vater der Mutter Trinker, Schwester der Mutter einmal Krämpfe.

*Fall 9.* E. W., weibl., 7, 17 (?), 19. Zwickert, beugt den Kopf, zuckt mit einem Bein. Bei Anstrengung und Nichtbeachtung häufiger.



3. *Mischform. 1 Fall.*

*Fall 10.* E. G., weibl., 5, 10, 19. A. v., zwinkert etwas, brummt. Zweimal sitzengeblieben. Mit 2—3 Jahren einige große Anfälle. Eine Schwester mit 14 Tagen an Krämpfen gestorben.

## Literaturfälle. 42 Fälle.

1. *Reine (symptomarme) Anfallsform. 27 Fälle.*

HEILBRONNER (1906), Fall 1; ENGELHARD (1914), Fall 1, männl., 10, 11, 16. — STIER, Fall 1, weibl.,  $4\frac{1}{2}$ , 8,  $14\frac{1}{2}$ . — Fall 4, männl., 10, 12, 18. — Fall 6, weibl., 6, 12, 16. — POHLISCH, Fall 1, weibl., 4, 8, 13. — Fall 2, männl., 9, 14, 19. — Fall 3, männl., 9, 15, 23. — Fall 4, weibl.,  $7\frac{1}{2}$ , 17, 20. — Fall 5, weibl., 7, 11, 14. — Fall 6, männl.,  $3\frac{1}{2}$ , 11, 14. — Fall 7, weibl., 5, 9, 11. — Fall 8, männl., 3, 11, 13. — Fall 9, weibl.,  $6\frac{1}{2}$ , 9, 16. — Fall 10, weibl., 10, 14, 21. — Fall 11, männl., 6, 8, 11. — HACKEMANN, Fall 3, weibl., 7, 9, 21. — KOCHMANN, Fall, als Anmerkung bei Korrektur mitgeteilt, 8, 13, 17. — LINDENBLATT, Fall 1, weibl., 5, 10, 18. — RÉMÉ, Fall 1, weibl., 6, während oder nach Pubertät, 18. — Fall 2, weibl., 2, ? („schon lange ausgeblieben“), 7. — FRIEDMANN (1912), Fall 1, weibl.,  $5\frac{1}{2}$ , 9, 9. — ENGELHARD, Fall 8, weibl.,  $8\frac{1}{2}$ , 11, 11. — STIER, Fall 7, weibl.,  $4\frac{1}{4}$ , 7, 7. — POHLISCH, Fall 31, männl., 1, 6,  $6\frac{3}{4}$ . — SACKI, Fall 1, Geschlecht nicht angegeben, 5,  $5\frac{1}{2}$ ,  $5\frac{1}{2}$ . — Fall 3, Geschlecht nicht angegeben, 4, 6, 6. — ZAHORSKY, Fall 1, weibl., 3, 8,  $8\frac{1}{2}$ .

2. *Atypische (symptomreichere) Anfallsform. 11 Fälle.*

FRIEDMANN (1906), Fall 7, (1912) Fall 2, (1915) Fall 4, weibl., 7, 12,  $16\frac{1}{2}$ . — STÖCKER (1913), Fall 3; C. ROSENTHAL (1927 und 1930), männl., 8, 17, 30. — HUSLER, Fall 8, weibl., 4 — ungenaue Zeitangaben. — Fall 9, weibl., 5, 7, 10. — STIER, Fall 3, weibl., 5, 8, 13. — Fall 5, männl.,  $9\frac{1}{2}$ , 16, 18. — LINDENBLATT, Fall 2, männl., 10, 12, 16. — LHERMITE und NICOLAS, weibl., ?, 14, 17. — ENGELHARD, Fall 2, männl., 10, 10, 12. — Fall 5, weibl., 11, 14, 14. — WESTPHAL, Fall 1, männl., 7,  $7\frac{1}{2}$ ,  $7\frac{1}{2}$ .

3. *Mischform. 4 Fälle.*

FRIEDMANN (1906), Fall 9, (1915) Fall 2, männl., 7, 12,  $21\frac{1}{2}$ . — STÖCKER (1913), Fall 2; C. ROSENTHAL (1927, 1930, 1933), männl., 6, 14, 33. — STIER, Fall 2, weibl., 10, 13, 18. — KOCHMANN, Fall 1, weibl., 7, 9, 20.

## II. In Epilepsie übergegangene Fälle. 34 Fälle.

*Vorbemerkung.* In dieser Gruppe bedeuten die drei bei jedem einzelnen Falle mitgeteilten Zahlen das Lebensalter bei Beginn der gehäuften kleinen Anfälle, bei Übergang in Epilepsie und bei der letzten Nachprüfung.

## Eigene Fälle. 16 Fälle.

1. *Reine (symptomarme) Anfallsform. 7 Fälle.*

*Fall 11.* H. H., männl., 10, 18, 21. A. o., Amnesie. Fontanellen noch mit 6 Jahren offen. Kleine Anfälle nach Auftreten der großen weiter. Schlechter Schüler; reizbar; „Intelligenz weg“. Vater Trinker.

*Fall 12.* E. Schl., männl.,  $12\frac{1}{2}$ , 16, 18. A. o. bzw. A. st., wischt an der Nase, weiß Anfälle, hört Anruf, merkt Schlagen. Nach Auftreten der großen Anfälle kleine Anfälle weiter. Etwas verlangsamt. Debil. Grundumsatz herabgesetzt. Großvater mütterlicherseits Krämpfe; Vater Trinker, leidet als einziges Mitglied der Familie an angeborener Ptosis.

*Fall 13.* K. Scho., männl., 11, 23, 30. A. v., gelegentlich Kopf verdreht, nie Hinfallen. Schule leidlich gut. Mit 11 Jahren „Grippe“, schlief damals lange Zeit; etwa 6—8 Tage Dauer des Leidens. Nach Auftreten der großen Anfälle epileptische Charakterveränderung deutlich (ungenauzeitliche Angaben).

*Fall 14.* E. G., männl., 10, 22, 23. Bleibt stehen, sieht „wie blöd“ aus, weiß Anfälle. In den Morgenstunden Zuckungen. Bei Aufregungen verstärkt. Intelligent, zapplig. Labiler Puls. Kollabiert bei poliklinischer Nachuntersuchung im Alter von 17 Jahren. Schwester des Vaters Krämpfe.

*Fall 15.* M. Kl., weibl., 9, 13, 19. A. o., Zucken der Stirn, Kopf im Nacken. Weiß Anfall. Pupillen starr. Epilepsie  $\frac{3}{4}$  Jahr vor Menarche. Nach Auftreten der großen Anfälle kleine Anfälle weiter. In Schule unverändert, auch charakterlich o. B.

*Fall 16.* L. B., weibl., 10, 16, 18. A. o., läßt nicht fallen. Nach Auftreten der großen Anfälle kleine Anfälle weiter. In der Schule gut, etwas reizbar und schwerfällig. Mutter der Mutter nach Aufregungen Kopfschmerz mit Erbrechen. Vater Kopfschmerzen.

*Fall 17.* M. H., weibl., 12 (?), 15, 17. Starrwerden. Nach Auftreten der großen Anfälle kleine Anfälle weiter. Zunehmend teilnahmsloser. Vater Trinker.

### 2. Atypische (symptomreichere) Anfallsform. 6 Fälle.

*Fall 18.* K. Sch., männl., 10, 18, 26. Lippenbewegungen, Stöhnen, Zwinkern, Amnesie. Läßt nicht fallen. Mit 14 Jahren vorübergehend ziehende Bewegungen und Hinfallen. Kleine Anfälle nach Auftreten der großen Anfälle weiter; kleine Anfälle vor dem Auftreten großer Anfälle gehäuft. Chvostek ++. Ulnaris mechanisch übererregbar. Seit Ausbruch der großen Anfälle typische epileptische Veränderung. Mutter Migräne, Gicht; deren Schwester geisteskrank. Schwester des Patienten mit  $1\frac{1}{2}$  Jahren an Meningitis mit Krämpfen verstorben.

*Fall 19.* P. St., männl., 10, ?, 17 (nach wegen der Epilepsie vorgenommener Hirnoperation verstorben). A. st., Handbewegungen, klammert sich an. Kein Hinfallen, Einässen oder Zungenbiß. Verstand und Sprache verschlechtert.

*Fall 20.* R. Pr., männl., 9, 13 (?), 16. A. o., Hände zur Faust geballt, Kaubewegungen, Zucken in Mund und Armen. Nach Anfall Erröten. Sehr selten Einässen. Bisweilen Amnesie. Nach Auftreten der großen Anfälle kleine Anfälle weiter. Chvostek ++. Stoffwechsel normal. Intellektuell etwas zurück. Eine Schwester mit 3 Wochen an Krämpfen verstorben.

*Fall 21.* M. Sch., weibl., 4, 10, 16 (im Status epilepticus verstorben). Hinfallen, Schreien, tonisches Krampfen. Bei Klinikbehandlung durch Elektrizität „geheilt“! Mit 11 Jahren wahrscheinlich Encephal. epid. Überlebhaft, nicht epileptisch, eher hysterisch (während der pyknol. Phase). Anfall meist reaktiv! Vater „eigenartig“, Mutter „nervös“.

*Fall 22.* M. B., weibl., 9, 14, 24. A. v., Händezittern, krampfartige Atmung, Lippenbewegungen, Lachen; nach Anfall aufgeregt. Vom 14. Jahre ab nächtliche Anfälle mit Schaum vor dem Munde und nachfolgender Verwirrtheit. Etwa von 9—11 Jahren anfallsfrei. Kleine Anfälle bei Ausbruch der großen Anfälle geschwunden. Große Anfälle mit 23 Jahren nach Luminal 1 Jahr nicht aufgetreten. Turmschädel. Leicht imbezill.

*Fall 23.* M. W., weibl.,  $6\frac{1}{2}$ , 16,  $18\frac{1}{2}$ . A. st. v., Kopfschütteln, kurzes Schnarchen, Erblässen. Weiß Anfall. Läßt nicht fallen. Mit 16 Jahren Anfall ähnlich, nur Zuckungen etwas stärker und Dauer länger. Nach Auftreten der großen Anfälle kleine Anfälle weiter. In Schule gut, macht etwas kindlichen Eindruck. Bruder Epilepsie, zuerst auch kleine Anfälle.

### 3. Mischform. 3 Fälle.

*Fall 24.* G. L., männl., 6, 10, 23. A. v., Mund offen. Zweimal Zahnkrämpfe. Mäßiger Schüler; reizbar.

*Fall 25.* E. R., männl., 3, 12, 24 (nach Operation verstorben). A. o., starres Gesicht. Mit 4 Jahren ein schwerer Krampfanfall, mit 6 Jahren ein Anfall mit Cyanose, Herumdrehen, Gefahr des Hinstürzens. Nach dem 10. Lebensjahre angeblich längere Zeit anfallsfrei (?). Vom 12. Lebensjahre ab große Anfälle in 2—6wöchigen Intervallen. Mit  $6\frac{1}{2}$  Jahren leicht erregbar, zu Wutausbrüchen geneigt. Später wegen seiner Bescheidenheit beliebt. In Gärtnerlehre gut gelernt. Väterlicher Großvater Trinker, Vater nimmt regelmäßig Alkohol zu sich.

*Fall 26.* M. D., weibl., 11, etwa 25, 28. A. o., Zwinkern, Kopf etwas nach hinten. In Schule zuletzt zurück. Kleine Anfälle mit Erblässen bis jetzt, aber viel seltener: vereinzelt bei Aufregungen, nur 2—3 Tage vor Ausbruch der Periode gehäuft, so daß Patientin dann stundenlang arbeitsunfähig ist. In den letzten 8 Jahren 3—4mal bei Fieber „zusammengebrochen“: „Ohnmacht“. Vor 2 Jahren schwerer Anfall mit 2stündiger Bewußtlosigkeit, Cyanose, Zucken. Heirat mit 23 Jahren, 2 Geburten, Kinder 5 und 3 Jahre alt, gesund. Schwangerschaften scheinen guten Einfluß zu haben; Anfälle seltener.

## Literaturfälle. 18 Fälle.

## 1. Reine (symptomarme) Anfallsform. 6 Fälle.

BOLTEN, Fall 11, männl., 6, 10, 21. — COHN, Fall 3, männl., 5, 8 $\frac{1}{2}$ , 9. — STIER, Fall 9, männl., 12 $\frac{1}{2}$ , ?, 16 (verstorben). — HOMBURGER, Fall 12, männl., 6, 10, 18. — MOREAU, Fall 7, männl. Seit Kindheit (keine nähere Angabe), 15, 24. — RATNER (1930), Fall 2, weibl., 6, 28, 35.

## 2. Atypische (symptomreichere) Anfallsform. 7 Fälle.

BOLTEN, Fall 5, weibl., 10, 16, 16. — Fall 12, männl., 2, 14 $\frac{1}{2}$ , 16. — STARGARDTER, Fall 1, weibl., 8, 13, 15 (?). — STIER, Fall 8, männl., 2 $\frac{1}{2}$ , 7, 11. — Fall 10, weibl., 5, 12, 19. — POHLISCH, Fall 27, männl., 8, 13, 15 $\frac{1}{2}$ . — Fall 28, weibl., 4, 11, 12.

## 3. Mischform. 5 Fälle.

OPPENHEIM, (1918) Fall 4, weibl., 10 $\frac{1}{2}$ , 18, 18. — STIER, Fall 11, männl., 7, 13, 15. — Fall 13, männl., 2, 9, ?. — POHLISCH, Fall 29, männl., 7, 11 (13). — Fall 30, weibl., 5, 10 $\frac{1}{2}$  (11).

## III. Chronische Fälle. 80 Fälle.

*Vorbemerkung.* In der nunmehr folgenden, bei weitem umfangreichsten Gruppe der chronischen Verlaufsform, also derjenigen Fälle, bei denen eine Entscheidung in günstigem oder ungünstigem Sinne noch nicht erfolgt ist, bedeuten die Zahlen bei den einzelnen Fällen das Lebensalter bei Beginn des Leidens und zur Zeit der letzten Feststellung des Zustandes. In dieser Gruppe wird die Reihenfolge aus Gründen, die sich aus den späteren Besprechungen ergeben werden, durch die Dauer des Bestehens des Leidens bestimmt; am Anfang der Reihe stehen jeweils die am längsten beobachteten Fälle.

## Eigene Fälle. 10 Fälle.

## 1. Reine (symptomarme) Anfallsform. 2 Fälle.

Fall 27. V. M., weibl., 9, 19. Weiß Anfall, wehrt ab, läßt nicht fallen. Erkennt im Anfall auf Straße Gefahr, kann sie aber nicht vermeiden. Bei Aufregung seltener, bei Langweile sowie vor der Periode vermehrt. Etwas infantil, wenig intelligent. Vater Trunksucht, dessen Halbschwester Epilepsie, im Status epilepticus verstorben.

Fall 28. A. W., männl., 12, 21. A. st., gelegentlich Einnässen. Schwester ständig Kopfschmerzen.

## 2. Atypische (symptomreichere) Anfallsform. 2 Fälle.

Fall 29. M. K., weibl., 4, 25. A. v., Kopf etwas nach hinten, Brummen, leichtes Taumeln, gelegentlich Einnässen, läßt fallen, weiß Anfall, Abwehrbewegungen. Intellektuell etwas zurück. Mutter sehr nervös, ängstlich.

Fall 30. M. Str., weibl., 8, 21. Wippen, Murmeln, Erblassen, bisweilen Hinfallen, weiß Anfall, wehrt ab, hebt im Anfall Heruntergefallenes auf. Luminal scheint günstig zu wirken.

## 3. Mischform. 6 Fälle.

Fall 31. Ch. N., weibl., 8, 30. A. st., leichter Kopfschmerz und Schwindel nach Anfall, keine Amnesie. Ein epileptischer Krampfanfall mit 22 Jahren bei Gelenkrheumatismus; zwei weitere große Anfälle mit 28 Jahren im Anschluß an drei kurz hintereinander erfolgte gynäkologische Operationen. Verheiratet; zwei gesunde Kinder im Alter von 2 $\frac{1}{4}$  und 1 Jahr. Mutter und eine Schwester Epilepsie.

Fall 32. B. K., weibl., 12, 32. A. o., Einknicken in den Knien, Zuckungen in den Armen, läßt fallen, weiß Anfall. Im Alter von 15—18 Jahren zeitweise bis 3mal am Tage große Anfälle. Struma. Chvostek schwach +. Verheiratet; gesunder 10jähriger Sohn. (Wegen Fortbestehens der gehäuften kleinen Anfälle, Fehlens von Intelligenz- und Charakterveränderung und Ausbleibens großer Anfälle seit fast 1 $\frac{1}{2}$  Jahrzehnten dieser Gruppe zugerechnet.)

Fall 33. M. F., weibl., 6, 24. A. o. bzw. A. st., etwas taumelig, läßt fallen, weiß Anfall. Mit 5 Jahren bei Masern großer Krampfanfall; mit 20 Jahren nach einem Tanzvergnügen

in den Morgenstunden großer Anfall mit Hinstürzen, Zuckungen an Händen und Füßen, Bewußtlosigkeit; danach mehrstündiger Schlaf. Bei Aufregung Häufung, bei Anregung Verminderung, ebenso bei Fieber und nach Periode. Verheiratet. Während der ersten 6 Monate der Schwangerschaft Anfälle fast geschwunden. Stoffwechsel normal. In Schule sehr gut. Eine Schwester „Zahnkrämpfe“; Mutter krankhafte Eifersucht.

*Fall 34.* K. R., weibl., 10, 23. A. v., weiß Anfall. Bei eitriger Mandelentzündung mit 4 Jahren, an die sich eine Blutvergiftung und eine vorübergehende Halbseitenlähmung angeschlossen haben sollen, ein großer Krampfanfall. Sedobrol scheint günstig. Kann gelegentlich Anfall unterdrücken. Etwa eine Woche vor Einsetzen der Periode Verschlimmerung, dann 10—15 Anfälle täglich, in diesen Tagen sehr gereizt; einen Tag vor Ausbruch der Periode wieder Besserung. Schwester des Vaters wiederholt bei Schwangerschaften „Gehirnkrämpfe“; Schwester der mütterlichen Großmutter und deren Mutter Migräne.

*Fall 35.* W. F., weibl., 5, 18. A. o., Kopf nach hinten, leckt an den Lippen, nestelt an den Händen, dreht sich; auch nächtliche Anfälle mit Schnaufen und Weiterschlafen. Mit 5 Jahren bei Erkältung fünf große Anfälle, seitdem in etwa halbjährigen Zwischenräumen. Therapeutisch unbeeinflussbar. Stoffwechsel normal. Intelligent, liebenswürdig. Vater des Vaters Trinker, Vater und einziger Bruder Epilepsie. (Wegen des Fortbestehens der gehäuften kleinen Anfälle, des Fehlens von epileptischer Intelligenz- und Charakterveränderung und wegen der völligen therapeutischen Unbeeinflussbarkeit dieser Gruppe zugerechnet.)

*Fall 36.* I. O., weibl., 9, 18. A. o., Gesicht nach oben gewandt, später gelegentlich Hinfallen, vereinzelt Einnässen; weiß Anfall. Mit 15 Jahren ein großer epileptischer Krampfanfall. Bei Aufregungen stark gehäuft, bis 100 Anfälle am Tage; Luftveränderung und günstige häusliche Verhältnisse bessern erheblich. Bei Brom Verschlechterung. Vater Psychopath, Rentenkämpfer.

#### Literaturfälle. 70 Fälle.

##### 1. Reine (symptomarme) Anfallsform. 34 Fälle.

STIER, Fall 12, männl., 9, 25. — POHLISCH, Fall 26, weibl., 12, 22. — Fall 13, weibl., 6 $\frac{1}{2}$ , 16. — Fall 14, weibl., 7, 16. — Fall 12, weibl., 4, 13. — RÉMÉ, Fall 3, weibl., 7, 15. — SCHRÖDER, Fall 2, männl., 7 $\frac{1}{2}$ , 15. — POHLISCH, Fall 19, männl., 6, 13. — STARGARDTER, Fall 3, weibl., 6 $\frac{1}{2}$ , 13 $\frac{1}{2}$ . — ENGELHARD, Fall 9, männl., 4 $\frac{1}{2}$ , 10 $\frac{1}{2}$ . — OPPENHEIM (1918), Fall 1, männl., 8, 14. — SCHRÖDER, Fall 1, weibl., 5, 10. — KRIEGER, Fall 1, weibl., 4, 9. — HUSLER, Fall 10, weibl., 5 $\frac{1}{2}$ , 10. — POHLISCH, Fall 24, männl., 11, 15. — LINDENBLATT, Fall 4, weibl., 6 (?), 10. — HEILBRONNER, Fall 3, weibl. „Junge Dame seit Jahren“. — BYCHOWSKI, Fall 2, weibl., 5, 8. — Fall 1, männl., 13 $\frac{1}{2}$ , 16. — STIER, Fall 16, weibl., 7, 9. — ZAPPERT, weibl., 6, 8. — HANSEN, 2 Fälle (wahrscheinlich eineiige Zwillinge), männl., 9 $\frac{1}{2}$ , 11. — FRIEDMANN (1912), Fall 3, männl., 8 $\frac{3}{4}$ , 10. — ENGELHARD, Fall 10, weibl., 9, 10. — BATTIGELLI, Geschlechtsangabe fehlt, 6, 7. — MINEA, männl., 9 (Beobachtungsdauer kürzer als 1 Jahr). — STARGARDTER, Fall 4, männl., 8 (Beobachtungsdauer kürzer als 1 Jahr). — STIER, Fall 17, weibl., 8 (Beobachtungsdauer kürzer als 1 Jahr). — HOMBURGER (1926), weibl., 6 (Beobachtungsdauer kürzer als 1 Jahr). — MEYER, 4 Fälle (wegen zusammenfassenden Berichtes über die Fälle nicht im einzelnen auszuwerten), weibl. Die Kranken befinden sich im Alter von 7—12 Jahren.

##### 2. Atypische (symptomreichere) Anfallsform. 28 Fälle.

OPPENHEIM (1918), Fall 3, weibl., 7, 27. — BONHOEFFER (1911); STÖCKER (1913), Fall 1; C. ROSENTHAL (1927), männl., 8 $\frac{1}{2}$ , 27. — BOLTEN, Fall 6, weibl., 6, 18. — RATNER (1930), Fall 1, weibl., 7, 16. — POHLISCH, Fall 18, weibl., 6, 15. — STIER, Fall 14, weibl. 3, 11 $\frac{1}{2}$ . — POHLISCH, Fall 15, weibl., 7, 15. — LINDENBLATT, Fall 5, weibl., 5, 13. — OPPENHEIM (1917), weibl., 9 $\frac{1}{2}$ , 17. — SAUER, Fall 4, männl., 6, 12. — BERKHAN, weibl., 7, 13. — POHLISCH, Fall 16, weibl., 5, 10. — Fall 17, männl., 3, 8. — Fall 32, weibl., 3, 8. — BOLTEN, Fall 1, männl., 3, 8. — POHLISCH, Fall 21, weibl., 5, 8. — Fall 22, weibl., 8 $\frac{1}{2}$ , 10 $\frac{1}{2}$ . — Fall 23, männl., 5 $\frac{1}{2}$ , 8. — Fall 25, weibl., 6, 8. — BOLTEN, Fall 9, weibl., 8, 10. — SAUER, Fall 5, männl., 8, 10. — MOREAU, Fall 3, männl., 2 $\frac{1}{2}$ , 4 $\frac{1}{2}$ . — ENGELHARD, Fall 13, weibl., 3, 5. — COHN, Fall 1, weibl., 12, 14. — POHLISCH, Fall 20, weibl., 6 $\frac{1}{2}$ , 8. — LINDENBLATT,

Fall 3, weibl., 7 (Beobachtungsdauer kürzer als 1 Jahr). — RÉMÉ, Fall 4, männl., 7 (Beobachtungsdauer kürzer als 1 Jahr). — MOREAU, Fall 6, weibl., 3 (Beobachtungsdauer kürzer als 1 Jahr).

### 3. Mischform. 8 Fälle.

HEILBRONNER (1906), Fall 6. — ENGELHARD (1914), Fall 19, weibl., 5, 23. — FRIEDMANN (1906), Fall 8, (1915) Fall 1, männl., 5, 22. — FRIEDMANN (1906), Fall 6, (1915) Fall 3, weibl., 4, 19. — ENGELHARD, Fall 7, männl.,  $5\frac{1}{2}$ , 18. — RATNER (1927), weibl., 7, 18. — LINDENBLATT, Fall 6, weibl.,  $8\frac{1}{2}$ , 16. — BOLTEN, Fall 7, weibl., 6, 10. — ENGELHARD, Fall 12, weibl.,  $8\frac{1}{2}$ , 12.

Damit ist der Bericht über die *gesamte Kasuistik* abgeschlossen. Die zahlenmäßige Verteilung der Fälle stellt sich dann folgendermaßen dar:

|   |            |
|---|------------|
| <i>Fälle aus der Literatur</i> . . . . .                | 216        |
| <i>Neue Fälle</i> . . . . .                             | 36         |
| <i>Gesamtzahl der Fälle</i> . . . . .                   | <u>252</u> |
| Davon abzuziehen: nicht verwertbare Fälle der Literatur | <u>86</u>  |
| <i>Verwertbare Kasuistik</i> . . . . .                  | 166 Fälle  |

## Symptomatologie.

Die Besprechung der Symptomatologie des Leidens wird vom Einzelfall auszugehen haben. Bei den Anfallsymptomen ist zwischen dem *Grundsymptom*, an dessen Vorhandensein die Diagnose unbedingt geknüpft ist, und den *akzidentellen Symptomen* zu unterscheiden, die nicht unbedingt charakteristisch für das Leiden sind, von denen aber das eine oder andere in den meisten Fällen vorhanden ist. Das niemals fehlende Grundsymptom stellt die meist nur etwa 10—20 Sekunden dauernde, in den typischen Fällen unvollkommene Bewußtseinstrübung dar, die der epileptischen Absence nahesteht, und für die verschiedene Bezeichnungen wie „Bewußtseinspause“ (FRIEDMANN), „Seelenpause“ (HUSLER), „momentane Geistesabwesenheit“, „psychisches Erstarren“ u. a. vorgeschlagen worden sind. Der Grad der Bewußtseinstrübung ist verschieden und zeigt auch bei den typischen Fällen erhebliche Unterschiede, jedoch muß eine regelmäßige starke Trübung, die durch völlige Amnesie sowie dadurch erkennbar ist, daß die Kranken nach dem Anfall die unterbrochene Tätigkeit nicht an der richtigen Stelle wieder aufzunehmen vermögen, den Verdacht auf Epilepsie erwecken. Stets setzen im Anfall die höheren Denk- und Willensfunktionen aus, so daß das Sprechen immer unterbrochen wird, während mechanische Tätigkeiten häufig fortgesetzt werden. So wird von einem Kranken berichtet (STIER, Fall 12), daß er im Anfall, allerdings „ganz falsch“, Klavier weiterspielt; andere Kranke laufen, radeln weiter. Eine unserer Kranken hob den Apfel, der ihr im Anfall heruntergefallen war, im Verlaufe desselben wieder auf. In den meisten Fällen bleibt auch im Anfall ein gewisser Kontakt mit der Umwelt erhalten, indem Abwehrbewegungen gemacht werden, auf Nadelstiche mit Schmerzlauten reagiert wird; Kranke, die sich während des Anfalls fortbewegen, bleiben vor Hindernissen stehen oder weichen ihnen aus. In anderen Fällen stoßen sie aber an und kommen bisweilen in gefährliche Situationen; bemerkenswert ist hier die Mitteilung einer unserer Kranken, daß sie im Anfall

weiterlaufend zwar eine auftauchende Gefahr bemerkt, ihr aber nicht immer auszuweichen vermag. Bei leichter Bewußtseinstrübung können die Kranken angeben, was während des Anfalls mit ihnen geschehen ist. Greift die Bewußtseinstrübung dagegen tiefer, so reagieren die Kranken im Anfall nicht und wissen auch oft nach dem Anfall nichts über Geschehnisse während desselben. Völlige Amnesie für den gesamten Anfall kommt ebenfalls vor. Nach dem Anfall setzen die Kranken an richtiger Stelle ihre Tätigkeit wieder fort, als ob nichts geschehen wäre. Im ganzen liegt demnach in den typischen Fällen zwar stets ein Stillstand, aber keine Aufhebung oder völlige Unterbrechung der höheren Willens- und Denktätigkeit vor.

Von den akzidentellen Anfallsymptomen treten am häufigsten Erscheinungen im Bereiche der Augen auf, und zwar handelt es sich dabei ganz vorwiegend um „Blickbewegung nach oben“, „Verdrehen der Augen“ und „Starren“. Eine oder mehrere dieser Erscheinungen sind in 74% sämtlicher Fälle angegeben; am häufigsten von ihnen ist der Blick nach oben, der allein in 35,5% der Fälle festgestellt ist. Diese Zahl dürfte in Wirklichkeit noch wesentlich größer sein, da sich unter den Fällen mit „Augenverdrehen“ — dieses und „Blick nach oben“ sind als Anfallsymptome insgesamt bei 50% aller Fälle berichtet — sicher noch eine nicht unerhebliche Zahl befinden dürfte, bei denen mit dem „Verdrehen der Augen“ Blickeinstellung nach oben gemeint ist. Schätzungsweise dürfte dieses Symptom danach in der knappen Hälfte aller Fälle auftreten. Die Häufigkeit dieses Symptoms ist bereits von einer Reihe von Autoren festgestellt worden, von denen hier nur FRIEDMANN, HEILBRONNER, SCHRÖDER und STIER angeführt seien. Da Blicksymptome in  $\frac{3}{4}$  aller Fälle vorhanden sind, kann es sich dabei nicht um einen Zufallsbefund handeln, und man kann daher das anfallsmäßige gemeinsame Auftreten von Blickveränderungen, insbesondere „Blick nach oben“, mit einer unvollkommenen Bewußtseinstrübung als *Kernsyndrom des pyknoleptischen Anfalls* bezeichnen, auf dessen Ähnlichkeit mit den „Schauanfällen“ der Encephaliker nur kurz hingewiesen sei.

An weiteren akzidentellen Symptomen sind anzuführen andere motorische, weit seltener vasomotorische Erscheinungen, Vor- oder Rückwärtstreten, Hinfallen, Einnässen, schnarchende oder stöhnende Atmung, Pupillenstarre, auraartige und postparoxysmale Erscheinungen. Am häufigsten sind unter ihnen motorische Erscheinungen, bei denen es sich um solche leichter und schwerer Art handelt. Zu den *leichten motorischen Erscheinungen* gehören vor allem Lidflattern und Zwinkern, vereinzelt auch nystagmusartige Erscheinungen, leichte Zuckungen im Gesicht oder in den oberen Extremitäten, Herabsinken der Arme, starre Körperhaltung, Vorwärts- oder Rückwärtstreten. An *gröberen motorischen Erscheinungen* finden sich Andeutung tonischer und klonischer Reizerscheinungen wie leichter Faustschluß, rhythmisches Zittern im Bereich der Extremitäten, Kopfdrehungen, leichte Verziehungen des Gesichts. Besonders zu bemerken ist hier, daß die relativ häufige Angabe, daß sich die Kranken im Anfall Gegenstände nicht aus der Hand nehmen lassen, keinen sicheren Rückschluß auf krampfhaften Faustschluß gestattet, da es sich dabei wohl häufig um eine rein reflektorische Leistung handelt, die den zahlreichen anderen reflektorischen Leistungen im Anfall an die Seite zu stellen ist. Ausgesprochen tonische und klonische Symptome gehören nicht mehr in den Bereich pyknoleptischer Erscheinungen und sind auch tatsächlich in den einschlägigen Fällen

kaum je festgestellt. An *vasomotorischen Erscheinungen* kommt leichtes Erröten und Erblassen vor, dagegen sind grobe vasomotorische Veränderungen, vor allem „Leichenblässe“, bei einwandfreien Pyknolepsien nicht festgestellt. Ziemlich häufig sind *Einnässen* und *Hinfallen* im Anfall; das Hinfallen erfolgt jedoch nicht brüsk, so daß Verletzungen kaum je vorkommen. Bei der in einer Reihe diagnostisch einwandfreier Fälle beobachteten *Pupillenstarre* handelt es sich um ein Symptom, das möglicherweise bei den gehäuften kleinen Anfällen weit häufiger auftritt als festgestellt werden konnte, da seine Prüfung einmal wegen der sehr kurzen Dauer des Einzelanfalls und andererseits deshalb sehr erschwert ist, weil die nicht völlig bewußtlosen Kranken häufig auf Lichteinfall mit Augenschluß reagieren.

Bei den nunmehr anzuführenden Erscheinungen handelt es sich um solche, die an sich der Symptomatologie des echten Petit-mal angehören, aber vereinzelt auch bei gehäuften kleinen Anfällen vorkommen. Hier sind zu nennen *Affektäußerungen*, insbesondere Angstgefühle, und deutliche *Veränderungen der Atmung* in Form schnarchender oder stöhnender Atemzüge. Ausgesprochene Cyanose ist jedoch niemals festgestellt. Speichelfluß ist nie beobachtet; Schmatzlaute sind, worauf STIER verwiesen hat, ein sehr seltenes und verdächtiges Vorkommnis; das gleiche gilt für Zähneknirschen. Weiterhin sind in diesem Zusammenhange die sehr seltenen *aura-artigen und postparoxysmalen Symptome*, letztere in Form von Kopfschmerzen, Mattigkeit und Schläfrigkeit, anzuführen. Einer kurzen Sonderbetrachtung bedarf die *Amnesie*. Bei dieser ist zu unterscheiden zwischen der relativ harmlosen Amnesie für Einzelvorgänge im Anfall, die möglicherweise nicht allein von dem Grade der Bewußtseinstrübung, sondern auch von der gesamten geistigen Verfassung der Kranken bestimmt ist — es ist anzunehmen, daß, den gleichen Grad unvollkommener Bewußtseinstrübung vorausgesetzt, sich geistig regsame und intelligente Kinder mit dem ihnen verbleibenden Bewußtseinsrest schneller an einen solchen Zustand anpassen und daher weniger leicht den Kontakt mit der Umwelt völlig verlieren werden als weniger intelligente Kranke und solche mit allgemein verlängerten Reaktionszeiten —, und der nicht unverdächtigen Erscheinung der vollkommenen Amnesie für den Anfall selbst, die auf eine tiefer gehende Bewußtseinstrübung hinweist, als dem eigentlichen Wesen der Pyknolepsie entspricht.

Weiterhin sind einige Erscheinungen anzuführen, die nicht mehr ausschließlich der Symptomatologie des Einzelanfalls, sondern auch dem allgemeinen Krankheitsverlauf angehören wie *nächtliche Anfälle, ungewöhnlich lange Dauer des Einzelanfalls, außerordentliche Häufung der Anfälle bis zum Status pyknolepticus* (OPPENHEIM, SAUER) sowie *ungewöhnlicher Zeitpunkt des Beginns des Leidens*. Hinsichtlich der nächtlichen Anfälle hat ENGELHARD auf den Unterschied zwischen solchen mit und ohne Erwachen hingewiesen, von denen die letzteren, besonders wenn sie mit motorischen Reizerscheinungen und Einnässen verbunden sind, eine wesentlich ungünstigere Bedeutung haben als jene, bei denen diese Erscheinungen fehlen oder Erwachen erfolgt. Dauer des Anfalls über 1 Minute hinaus ist nur äußerst selten beobachtet, im ganzen viermal, und muß als ein völlig aus dem Rahmen der gehäuften kleinen Anfälle herausfallendes Symptom angesehen werden. Der ebenfalls nur in ganz vereinzelt Fällen beobachtete Status pyknolepticus kann wohl nur bei vorherrschender Bewußtseinsklarheit, möge diese durch noch so häufige kurze Phasen von Bewußtseinstrübung unterbrochen

sein, als pyknoleptisches Symptom aufgefaßt werden, eine unter Umständen mehrere Stunden anhaltende Bewußtseinstrübung dagegen, die nur durch kurze Pausen von Bewußtseinsklarheit unterbrochen wird, ist kein pyknoleptisches Symptom. Tatsächlich beweist ja auch der Umstand, daß in dem von SAUER berichteten Zustande dieser Art Unsauberkeit mit Kot vorgekommen ist, daß es sich dabei um einen epileptischen Zustand gehandelt hat. In einigen Fällen ist Beginn des Leidens, der durchschnittlich mit etwa 7 Jahren erfolgt, vor dem 3.—4. Lebensjahre, in einem sogar bereits im 1. Lebensjahre (Fall 31 von POHLISCH) berichtet; hierbei handelt es sich ebenso wie bei dem sehr seltenen Beginn des Leidens jenseits des 11.—12. Lebensjahres um ein Symptom, das von vornherein zur Vorsicht in der prognostischen Bewertung des Leidens zwingt.

Es bleibt nunmehr noch auf das Vorkommen *vereinzelter großer epileptischer Anfälle* im Rahmen der Pyknolepsie hinzuweisen, eine seit langem bekannte Tatsache, deren Erklärung den Autoren stets besondere Schwierigkeiten bereitet hat. Unzweifelhaft braucht dort, wo in vieljährigem Verlaufe des Leidens einzeln große Anfälle aufgetreten sind, ohne daß auch nur andeutungsweise psychische oder intellektuelle Veränderungen epileptischer Natur vorhanden sind, an der Zugehörigkeit zur Pyknolepsie nicht gezweifelt zu werden. Auch solche Kranke, bei denen längere Zeit vor dem Ausbruch des Leidens einzelne epileptische Anfälle vorhanden waren, können als Pyknoleptiker angesehen werden, dagegen wird das Vorliegen reiner Pyknolepsie dann von vornherein ausgeschlossen sein, wenn sich die kleinen Anfälle erstmals unmittelbar im Gefolge großer Anfälle gezeigt haben.

Abschließend ist noch mit einigen Worten auf einige Erscheinungen einzugehen, die besonders FRIEDMANN als typisch für die Pyknolepsie erschienen sind, das ist *das explosionsartige Einsetzen des Leidens* in dem Sinne, daß vom ersten Krankheitsstage ab eine große Zahl von Anfällen auftritt, ferner die *Monotonie der Anfälle* und der *periodische Verlauf des Leidens*. Allen drei Faktoren kommt aber, wie die Übersicht über ein umfangreicheres Material zeigt, keine allgemeine Bedeutung zu. Ein explosionsartiger Beginn kommt zwar vor, häufiger wird aber über eine allmähliche Zunahme der anfangs geringen Zahl der Anfälle berichtet. Die Anschauung von der Monotonie des Anfalltyps ist insofern berechtigt, als in den typischen Fällen nur kleine Anfälle auftreten; diese selbst aber sind keineswegs immer gleichartig, indem beispielsweise eine gewisse Zeit hindurch nächtliche Anfälle, die später schwinden, Einnässen oder Hinfallen auftreten, ohne zu anderer Zeit nachweisbar zu sein. Auch ein ausgesprochen periodischer Verlauf, wie ihn FRIEDMANN wiederholt beobachtete, bei dem es zu mehrmonatigem spontanen Schwinden der Anfälle kommt, gehört zu den Seltenheiten und ist sicher nicht als Charakteristikum der Pyknolepsie zu betrachten. Gewisse Schwankungen der Häufigkeit der Anfälle sowie der leichteren oder schwereren Erscheinungen des Einzelanfalls sind dagegen sehr häufig.

Sicher charakteristisch für das Krankheitsbild der gehäuften kleinen Anfälle ist das *Erhaltenbleiben von Intelligenz und Psyche* — da es sich hier ausschließlich um Kinder im Entwicklungsalter handelt, würde man richtiger davon sprechen, daß die geistige und seelische *Entwicklung* unbeeinträchtigt bleibt — trotz vieljähriger Dauer des Leidens; wo sich bleibende Veränderungen dieser Art entwickeln, hat es sich sicher nicht um Pyknolepsie gehandelt. Vorübergehendes Nachlassen der intellektuellen und psychischen Leistungsfähigkeit,



das starken Verdacht auf beginnende Epilepsie erwecken kann, kommt jedoch unzweifelhaft auch bei geheilten Fällen vor. Bei unserem Fall 1 ist notiert: „Unaufmerksam, reizbar, vergeblich geworden“, bei Fall 2: „Geistig vorübergehend zurückgegangen“; bei Fall 2 von STÖCKER, über dessen Heilung wir katamnestic berichten konnten, ist angegeben, daß er während der Krankheitsphase die Lernlust verloren habe, mehrmals sitzengeblieben sowie eigensinnig und jähzornig geworden sei. Erwähnt sei in diesem Zusammenhange, daß es auch, teils in Verbindung mit den vorübergehenden Veränderungen von Intelligenz und Psyche, teils isoliert zu vorübergehenden epilepsieverdächtigen Verschlechterungen des Anfallsleidens kommen kann, indem sich die Zahl und Dauer der Anfälle entweder stark vermehrt oder die Anfälle selbst einen viel ernsteren Charakter annehmen. Ein Beispiel dafür ist unser Fall 8, bei dem sich diese Veränderung während der Pubertätsphase einstellte: „Mit 13 Jahren vorübergehende Verschlechterung, längere Dauer der Anfälle, Einnässen häufiger, gelegentlich Hinfallen.“

Ein weiteres für die gehäuften kleinen Anfälle charakteristisches Symptom ist ihre *Unbeeinflussbarkeit durch Brom und Luminal*. An dieser Regel ändern auch die wenigen Ausnahmen nichts, in denen sich Brom, Luminal oder andere anti-epileptische Mittel, meist vorübergehend, günstig auswirkten; POHLISCH verfügt über mehrere solche Beobachtungen; bei Fall 4 von STIER scheinen die Anfälle durch Brom zum Verschwinden gebracht worden zu sein; bei unserem Fall 4 sollen Brom und Luminal die gleiche Wirkung gehabt haben. Auf der anderen Seite berichtet vor allem POHLISCH mehrfach über Vermehrung der Anfälle bei Gebrauch von Brom und Luminal.

Ein wesentliches Charakteristikum der Pyknolepsie ist ferner ihre *starke Abhängigkeit von äußeren Faktoren*. Dabei handelt es sich nicht um eine unmittelbare Reaktion auf ungünstige Einflüsse in Form von Anfällen, wie es etwa bei der Hysterie der Fall ist, sondern die allgemeine und besondere Lebenssituation beeinflußt das Leiden, insbesondere die Zahl der Anfälle, weniger den Anfallsverlauf selbst, in günstigem oder ungünstigem Sinne. Aufregungen, Ärger, Angst, unangenehme Situationen erhöhen ebenso wie Unausgeschlafenheit, körperliche und geistige Überanstrengung, besonders wenn sie mit einem negativen Affekt verbunden ist, die Anfallzahl. Körperliche und geistige Schonung, Entfernung aus ungünstigem häuslichen Milieu, Landaufenthalt wirken günstig. Daß es sich dabei nicht allein um eine rein seelisch-reaktiv bedingte Erscheinung handelt, beweist die Tatsache, daß auch rein körperliche Vorgänge von Einfluß sind. Während einerseits das Leiden nicht selten im Zusammenhang mit körperlichen Affektionen zum Ausbruch kommt — auf die Anführung einzelner Beispiele aus der Kasuistik muß aus Gründen der Raumersparnis verzichtet werden —, bewirken andererseits Erkrankungen nicht selten ein vorübergehendes Sistieren der Anfälle. Ferner ist von mehreren erwachsenen weiblichen Kranken übereinstimmend berichtet worden (Fälle von OPPENHEIM, BOLTEN, eigene Fälle), daß ihre an sich seltenen Anfälle einige Tage vor Ausbruch der Periode häufiger werden, während andererseits mehrfach ein günstiger Einfluß der Gravidität festgestellt worden ist. In einigen Fällen häufen sich die Anfälle in den Morgenstunden, kurz nach dem Erwachen, in anderen in der Zeit vor dem Schlafengehen. Mehrfach wurde Zunahme der Anfallshäufigkeit zur Zeit der Hauptmahlzeit beobachtet; auch helles Sonnenlicht wurde als anfallsauslösender

Faktor festgestellt (FRIEDMANN). Als bisher alleinstehende Beobachtung sei die Angabe des von BONHOEFFER, STÖCKER und uns beobachteten intelligenten Kranken angeführt, der regelmäßig eine Zunahme der Anfallzahl kurz vor dem Ausbruch der Herbstregen bei sich beobachtete.

Die Pyknolepsie galt bisher allgemein als eine Erkrankung des Kindesalters, aber die bisherige Zusammenstellung hat gezeigt, daß das Leiden zwar stets im Kindesalter beginnt, aber bisweilen bis ins 3.—4. Lebensjahrzehnt bestehen bleiben kann. Dabei handelt es sich nicht um eine seltene, für die Gesamtbeurteilung unwesentliche Ausnahmerecheinung, denn unter den als „stationär“ bezeichneten Fällen befinden sich 25 Kranke im Alter von 16 Jahren und darüber; ferner ist bei 8 weiteren Fällen der Übergang in Epilepsie erst mit 18 Jahren und später erfolgt. Da somit im ganzen 33 Kranke ihre Anfälle über das 16. Lebensjahr hinaus behalten haben, kann die Pyknolepsie sicher nicht ausschließlich als ein Anfallsleiden des Kindesalters angesehen werden. Das *typische* Krankheitsbild findet sich aber doch nur bei Kindern, da die Anfälle bei den Kranken jenseits der Pubertät fast immer sehr viel seltener werden und auch meist besonders leicht verlaufen, bisweilen sogar tage- und wochenlang ausbleiben und sich nur bei besonderen Anlässen zeigen, zu denen bei den weiblichen Kranken die Menstruation gehört. Ferner tritt auch insofern bei den Kranken jenseits der Pubertät eine Änderung des Bildes ein, als sich bei ihnen im Falle ungünstiger Weiterentwicklung meist die nicht-demente Form der Epilepsie (BINSWANGER) ausbildet, jedenfalls sind nur einzelne Fälle bekanntgeworden, bei denen der Übergang in Epilepsie nach abgeschlossener Pubertät erfolgt ist, und die eine epileptische Rückbildung in intellektueller und seelischer Beziehung erfahren hätten.

Es folgt nunmehr die Besprechung der *körperlichen und seelischen Eigenschaften* der Pyknoleptiker. Bereits FRIEDMANN hatte in seinen Arbeiten die unwidersprochen gebliebene Ansicht geäußert, daß die gehäuften kleinen Anfälle nur bei bis dahin gesunden Kindern auftreten. Abgesehen von den vier von LHERMITTE und NICOLAS, PASCHEFF, RATNER und uns mitgeteilten Fällen, bei denen die Kranken eine Encephalitis epidemica durchgemacht haben, und bei denen naturgemäß gewisse neurologische Ausfallserscheinungen zu erwarten sind, bleiben nur ganz vereinzelte Hinweise in der Literatur auf organische Affektionen im Bereiche des Zentralnervensystems zu erwähnen. So stellte POHLISCH bei seinem Fall 6 einen Hydrocephalus fest; hier kam es auch zu einem Ausnahmezustand mit 2 Tage anhaltendem Erbrechen und Oszillieren der Bulbi, den der Autor auf eine hydrocephale Drucksteigerung zurückführt. Der Fall liegt jedoch auch sonst so ungewöhnlich, daß POHLISCH selbst die Diagnose „Pyknolepsie“ nur mit Wahrscheinlichkeit stellt. Derselbe Autor bezeichnet weiterhin seinen Fall 31 als leicht hydrocephal, aber auch dieser Fall mit seinem Beginn im 1. Lebensjahre liegt durchaus ungewöhnlich, so daß POHLISCH selbst trotz 5jährigem Bestehen des Leidens die Frage offen läßt, ob Pyknolepsie oder Epilepsie vorliegt. Den von RATNER in einzelnen Fällen von Pyknolepsie röntgenologisch festgestellten Sellavarianten, die der Autor als Stigma der Diencephalosen, denen er die Pyknolepsie zurechnet, ansieht, dürfte kaum eine allgemeinere Bedeutung zukommen; zwar läßt sich diese Behauptung für die gehäuften kleinen Anfälle wegen des Mangels an einschlägigen Erfahrungen nicht entkräften, aber bei der echten Narkolepsie, die RATNER ebenfalls den

Diencephalosen zurechnet, stehen jenen einzelnen pathologischen Befunden eine große Zahl von Fällen mit völlig negativen Röntgenbefunden (REDLICH, C. ROSENTHAL u. a.) gegenüber. Daß außerdem derartige Veränderungen im Gebiete der Sella turcica regelmäßig vorhanden sein sollten, obwohl in den meisten Fällen sichere hypophysäre Störungen fehlen, ist ebenfalls kaum anzunehmen.

Die in einigen Fällen vorgenommene Untersuchung der Rückenmarkflüssigkeit hatte ebenso wie die Wa.R. im Blut stets ein negatives Ergebnis. Als einzige Ausnahme ist nur der Fall 4 von ENGELHARD zu nennen, dessen Mutter an Tabes leidet. Einer kurzen Sonderbetrachtung bedürfen noch die gelegentlich im Rahmen der gehäuften kleinen Anfälle gefundenen tetanie-verdächtigen Erscheinungen wie galvanische Übererregbarkeit, Trousseau und Facialisphänomen, auf die MANN hingewiesen hat. Nach REDLICH handelt es sich bei den Fällen von MANN um eine ungewöhnliche Kombination von Tetanie und Epilepsie; daß diese Fälle überhaupt als gehäufte kleine Anfälle aufgefaßt werden konnten — bei einem dieser Kranken traten die Anfälle gelegentlich auch in Form eines kurzen krampfhaften Lachens auf, im zweiten Falle bestand nach dem Anfall Gangunsicherheit, so daß er „wie ein Schlaftrunkener taumelte“ —, erklärt sich mit der zum Zeitpunkte der Publikation, 1911, noch geringen Kenntnis des Leidens. FRIEDMANN hat ebenfalls in einem seiner Fälle tetanische Erscheinungen festgestellt; dieser Kranke erlitt aber kurze Zeit später große epileptische Insulte und ging einige Monate später an Marasmus oder einem organischen Hirnleiden zugrunde. Während in der Folgezeit trotz darauf gerichteter Aufmerksamkeit sichere tetanische Erscheinungen nur so selten festgestellt werden konnten, daß alle Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Tetanie und gehäuften kleinen Anfällen abgelehnt haben, ist relativ häufig ein schwächer oder stärker ausgeprägtes Facialisphänomen gefunden worden. Dieses kann jedoch nicht ohne weiteres als tetanisches Symptom betrachtet werden, da es sich, worauf unter anderen MOREAU hinweist, auch bei vielen anderen Leiden wie Hysterie, Neurasthenie, Basedow und Epilepsie findet, und da nach CZERNY, MORO, HOCHSINGER, NEUMANN u. a. das Facialisphänomen insbesondere beim älteren Kinde nicht als spasmophiles Symptom angesehen werden kann. Ferner weist MOREAU auf Untersuchungen von ARON hin, der bei gesunden Schulkindern in 25% der Fälle elektrische Übererregbarkeit und bei 10—12% ein positives Facialisphänomen gefunden hat.

Angaben über die *körperliche Gesamtverfassung der Pyknoleptiker* finden sich in der Literatur nur äußerst selten. Im ganzen wird in 5 Fällen von FRIEDMANN, POHLISCH, ZAHORSKY und HUSLER über schwächliche bzw. zarte Körperkonstitution berichtet, und SCHRÖDER bezeichnet seinen Fall 2 als „kränklich“. Die geringe Zahl einschlägiger Mitteilungen berechtigt ohne weiteres zu der Folgerung, daß größere Anomalien der Körperkonstitution bei den Kindern mit gehäuften kleinen Anfällen kaum vorkommen. Auch über ein Zurückbleiben in der allgemeinen körperlichen Entwicklung liegen nur vereinzelte Mitteilungen vor. STIER berichtet von seinem Fall 1, daß er erst mit 3½ Jahren und von seinem Fall 14, daß er erst mit 2 Jahren richtig sprechen konnte; der letztgenannte Fall war auch in der körperlichen Entwicklung zurückgeblieben. In unserem Fall 11, der übrigens später Epileptiker geworden ist, wurden die

Fontanellen noch mit 6 Jahren offen gefunden. Erwähnt sei, daß in 2 Fällen Turmschädel und in je einem Falle von FRIEDMANN, POHLISCH und SAUER Ichthyosis festgestellt wurde. An körperlich-organischen Anomalien bleiben dann nur noch einige Beobachtungen über Befunde im Bereiche des endokrinen Systems anzuführen. So erwähnen OPPENHEIM und BATTIGELLI eine leichte Vergrößerung der Schilddrüse, die wir auch bei unserem Fall 32 fanden. Bei seinem Fall 1 nahm SACKI wegen starker Fettbildung im Bereiche der unteren Extremitäten sowie wegen des günstigen Einflusses von Thyreoidingaben larviertes Myxödem an. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhange auch Fall 9 von HUSLER, weil bei ihm starker Durst bestand und bereits im 10. Lebensjahre die Menstruation einsetzte. — Bei mehreren der hier mitgeteilten Fälle hat übrigens der Stoffwechselfersuch ein negatives Ergebnis gehabt, nur einmal fand sich bei Fall 12 eine Herabsetzung des Grundumsatzes.

Organische Affektionen kommen demnach bei Pyknoleptikern selten und in so geringem Maße vor, daß der Satz von FRIEDMANN, nach dem nur gesunde Kinder von gehäuften kleinen Anfällen betroffen werden, zu Recht besteht, allerdings mit der Einschränkung, daß „gesund“ hierbei im Sinne von „organisch-gesund“ verstanden wird, da sich bei den Kindern ziemlich häufig funktionell-nervöse Erscheinungen finden. Es ist zu betonen, daß der Begriff „funktionell“ hier in bewußtem Gegensatz zum Begriff „organisch“ gebraucht wird und lediglich besagen will, daß die so bezeichneten Störungen auf eine Änderung der Funktion ohne nachweisbare krankhafte Organveränderung hinweisen. Aus dieser Fassung des Begriffes ergibt sich, daß in ihm ein Hinweis auf einen „unechten“, „gemachten“, „psychogenen“ — im Sinne des mehr weniger bewußt Erzeugten oder Verstärkten — Charakter dieser Störungen nicht enthalten ist. Daß sich derartige Erscheinungen aber anderseits in einem seelischen und insbesondere affektiven Vorgängen besonders nahen Milieu abzuspielen pflegen, und daß sich gerade in diesen Bereichen häufig „nervöse“ Vorgänge körperlicher und seelischer Natur aufs engste verflechten, bedarf keiner besonderen Erörterung.

Genauere Angaben über funktionell-nervöse Störungen finden sich in den Berichten über die Patienten relativ selten; daß sie aber häufig vorhanden sein müssen, und daß die Kinder oft einen „nervösen“ Eindruck auf ihre Untersucher gemacht haben, ergibt sich aus den zahlreichen Angaben der Autoren über eine neuro- bzw. psychopathische Konstitution ihrer Kranken. Solche meist im Hinblick auf die Ätiologie gemachten Angaben finden sich bei der Mehrzahl der Autoren, von denen hier nur STÖCKER, SCHRÖDER, OPPENHEIM, HUSLER, KOCHMANN, MEYER, STIER und POHLISCH genannt seien. Da diese allgemein gehaltenen Angaben eine eingehendere Betrachtung des Wesens dieser Erscheinungen nicht gestatten, ist man auf die relativ seltenen Angaben über einzelne „funktionelle“ Störungen angewiesen.

In erster Linie sind die Symptome anzuführen, die auf *Anomalien im Bereiche des vegetativen Systems* hinweisen. An *Pulsanomalien* fand STIER in einem Falle Beschleunigung, OPPENHEIM in zwei und KOCHMANN in einem Falle Verlangsamung. Pulsarrhythmie stellte POHLISCH in einem Falle, ausgesprochene respiratorische Arrhythmie STARGARDTER in zwei, KOCHMANN in drei seiner Fälle fest; auch wir konnten sie mehrfach beobachten. Über *vasomotorische Störungen* berichtet POHLISCH bei zwei seiner Fälle, bei denen Vasolabilität

bestand; HUSLER fand einmal vasomotorische Übererregbarkeit und OPPENHEIM in einem Falle eine anfallsweise auftretende Cyanose an Fingern und Zehen. Bei unserem Fall 13 bestand neben einer Pulsabilität eine starke vasomotorische Übererregbarkeit; gelegentlich der poliklinischen Nachuntersuchung kollabierte der Kranke, der am Morgen ungewöhnlich früh aufgestanden war. Hervorzuheben ist, daß OPPENHEIM bei seinen Fällen mit Bradykardie durch Atropin das Anfallsleiden günstig beeinflussen konnte. Diesen auf Vagotonie hinweisenden Erscheinungen ist die Beobachtung von BATTIGELLI an die Seite zu stellen, der bei seinem Fall neben einem ASCHNERSchen Phänomen eine Überempfindlichkeit gegen Pilocarpin feststellte und auf die Ähnlichkeit des Zustandes mit der Vagotonie hinwies.

In das weite Gebiet der Störungen vegetativer Natur gehören auch die *Störungen des Schlafmechanismus*. Über unruhigen Schlaf berichten STIER, POHLISCH, FRIEDMANN und HUSLER. *Schlafwandeln* und *Pavor nocturnus* wird in zwei Fällen von FRIEDMANN und je einem Falle von ENGELHARD und RÉMÉ mitgeteilt; in unserem Fall 3 wird ebenfalls „nächtliches Umherwandern“ angegeben. In diesem Zusammenhange sind auch die narkoleptischen Erscheinungen zu erwähnen, die trotz der großen Bedeutung, die FRIEDMANN der Narkolepsie für die gehäuften kleinen Anfälle zugeschrieben hat, nur äußerst selten beobachtet sind. FRIEDMANN fand bei einzelnen seiner Kranken Anfälle von Schlafsucht. STIER stellte bei seinem Fall 17 große Schlafneigung und Einschlafen beim Stillsitzen fest; die weitere Mitteilung, daß das Kind nach der Schule sehr matt sei, legt die Vermutung nahe, daß die Erscheinungen hier durch stark erhöhte Erschöpfbarkeit eines schwächlichen Kindes bedingt sind. Daß Schlafsucht bei den beiden von LHERMITTE und NICOLAS sowie von RATNER mitgeteilten Fällen von Kombination echter postencephalitischer Narkolepsie mit Pyknolepsie besteht, ist nicht verwunderlich, stellt aber einen mit der vorliegenden Fragestellung nur mittelbar zusammenhängenden Tatbestand dar.

In diesem Zusammenhange verdient auch die *Enuresis nocturna* angeführt zu werden, die in drei Fällen von POHLISCH und je einem Falle von MOREAU und RÉMÉ festgestellt worden ist; ferner ist Fall 8 von HUSLER erst in seinem dritten Jahre bettrein geworden und hat auch später noch hier und da eingenäßt. Sieht man von jenen relativ seltenen Fällen ab, bei denen der Enuresis eine organisch-körperliche Affektion oder grobe psychische oder intellektuelle Störungen zugrunde liegen, so bleibt ein großer Teil von Fällen übrig, in denen die Enuresis infolge des Mangels einer anderen Erklärung meist als „Stigma degenerationis“ bezeichnet und damit einem näheren Eingehen auf ihre Verursachung entzogen zu werden pflegt. Von den genannten Ausnahmen abgesehen tritt die Enuresis fast ausschließlich bei „neuropathischen“ Kindern in Erscheinung. Bei diesen finden sich sehr häufig Störungen des Schlafmechanismus, und zwar vor allem in Form unruhigen Nachtschlafes. Es ist ohne weiteres anzunehmen, daß bei diesen Kindern die Phasen unruhigen und oberflächlichen Schlafes gewissermaßen kompensatorisch mit solchen abnormer Schlaftiefe abwechseln, in denen der normale Miktionsreiz zum Erwecken nicht ausreicht. Eine solche Anschauung vertritt auch NOEGGERATH, wenn er direkt von „Tiefschlaf-Enuretikern“ spricht. Somit bestehen enge Beziehungen zwischen Anomalien des Schlafmechanismus und gewissen Formen der *Enuresis nocturna*,

die damit in vielen Fällen, zu denen die organisch gesunden Pyknoleptiker gehören, als Ausdruck einer vegetativen Störung aufgefaßt werden kann. — Abschließend sei noch die mehrfach festgestellte Häufung der Anfälle in den Morgen- und Abendstunden, die ebenfalls auf Beziehungen zum Schlafvorgange, und die Häufung der Anfälle während des Essens, die auf allgemeine vegetative Labilität hinweisen, erwähnt.

Betrachtet man die aufgeführten Erscheinungen in ihrer Gesamtheit, so zeigt sich, daß sie alle auf Anomalien im Bereiche des vegetativen Gesamtapparates hinweisen. Das gilt sowohl für die Pulsanomalien wie für die vasomotorischen Störungen und die Störungen während der Schlafphase. Für die späteren ätiologischen Betrachtungen ist beachtenswert, daß auf diese Weise der vage Begriff der „Neuropathie“ vermieden und durch den klareren Begriff der „Vegetopathie“ ersetzt werden kann, der auf eine in der körperlichen Konstitution der Kranken verankerte Neigung zu Anomalien der vegetativen Funktionen hinweist.

Auch über die *seelische Gesamtverfassung* der Kinder liegen nur relativ wenige genauere Angaben vor. Diejenigen Urteile, die nur auf Grund der Symptomatologie der gehäuften kleinen Anfälle selbst gewonnen sind und dann meist den Ausgangspunkt ätiologischer Betrachtungen bilden, ohne daß das eigentliche seelische Verhalten der Kranken selbst berücksichtigt ist, sind naturgemäß für diese Untersuchung ohne Belang; es handelt sich dabei um Urteile wie diejenigen von HEILBRONNER und ENGELHARDT, die Hysterie, oder von SCHRÖDER, STÖCKER, MEYER und zahlreichen anderen Autoren, die Psycho- bzw. Neuropathie als vorliegend erachten. Am eingehendsten hat sich POHLISCH mit dem seelischen Zustande pyknoleptischer Kinder befaßt; das Ergebnis dieser an Hand seines umfangreichen Materials gewonnenen Anschauungen erfordert eine besondere Besprechung, die aber erst nach der Betrachtung der übrigen Aufzeichnungen in der Literatur stattfinden soll. Die Mehrzahl der zur Verfügung stehenden Angaben beziehen sich auf Einzelfälle, nur wenige Autoren geben allgemeinere Urteile über den Seelenzustand dieser Kinder ab. So bezeichnet sie FRIEDMANN als „nicht besonders nervös, aber erregbar, übermäßig lebhaft und beweglich“, ZAHORSKY als „neuropathisch und psychisch erregbar“, HOMBURGER als „motorisch expressiv, vorlaut, geistig beweglich“. STÖCKER spricht von lebhaften, freundlichen, anschmiegenden, beliebten Kindern, wodurch allerdings nicht erklärt ist, warum der Autor dann einen psychopathischen Habitus als vorliegend erachtet. BUMKE bezeichnet die Kinder als „geweckt und lebenswürdig“ und KOCHMANN als „auffallend ruhig, gesellig, nur hier und da erregter, wohl meist zur Zeit der Anfälle“. Die Uneinheitlichkeit dieser wenigen Urteile zeigt ohne weiteres, daß es nicht möglich ist, den seelischen Zustand dieser Kranken auf eine einzige Formel zu bringen. Es muß daher auf die über einzelne Fälle vorliegenden Berichte zurückgegriffen werden.

Solche Angaben liegen nur etwa bei der Hälfte der Fälle vor, woraus zu folgern ist, daß bei einem großen Teil der Kinder gröbere seelische Auffälligkeiten nicht vorhanden waren; es kann nicht angenommen werden, daß selbst ein an psychischen Tatbeständen weniger interessierter Autor derartige Erscheinungen, falls sie vorhanden gewesen wären, völlig unerwähnt gelassen hätte. Gleiches ergibt sich auch daraus, daß sich unter den nunmehr anzuführenden Angaben auch eine Reihe von Hinweisen auf eine normale Seelenverfassung der Kinder

findet. Für 15 Fälle liegen Angaben vor wie „psychisch ganz normal“, „nett“, „artig“, „liebenswert“, „leicht erziehbar“, „sehr weich-gutmütig“, „interessiert“, „lebhaft“, „lebhaft und freundlich“, „lustig-lebhaft“, „quirlig-lebhaft“, „sehr lebhaft“. RATNER spricht vom syntonen Charakter eines seiner Fälle, der zum „stillvergnügten Typ“ nach KRETSCHMER gehöre, wie er überhaupt beim Pyknoleptiker häufig den pyknischen Habitus gefunden habe.

Die mehr weniger von der Norm abweichenden seelischen Eigenschaften der Kinder stellen kein regelloses Nebeneinander der verschiedensten seelischen Eigenarten dar, sondern die überwiegende Mehrzahl der Eigenschaften, die den Autoren mitteilenswert erschienen, ist durch temperaments- und stimmungsmäßige Faktoren bestimmt, wie sich auch bei den bereits erwähnten allgemeinen Urteilen zeigte. Diese Eigenschaften lassen sich als Plus- und Minusvarianten einer fiktiven normalen mittleren Stimmungs- und Temperamentslage zusammenfassen, wobei als Plusvariante die gehobene Temperamentslage mit und ohne hypomanischen Einschlag im Sinne der Reizbarkeit, als Minusvariante die Gehemmtheit mit und ohne depressiven Einschlag im Sinne einer gesteigerten Empfindlichkeit, Ängstlichkeit und Schreckhaftigkeit auftreten. Unter dem notwendigen Verzicht auf die Aufzählung aller einschlägigen Angaben und der Benennung der Autoren, denen sie zu danken sind, seien als Plusvarianten angeführt die Fälle mit den Eigenschaften lebhaft-psychopathisch, überlebhaft, übersprudelnd, kolossal lebhaft-wild, wild-brutal sowie die Reizbaren mit den Eigenschaften reizbar-launisch, leicht zornig-eigensinnig, dickköpfig-aufbrausend, zu Wutanfällen neigend. Als Minusvarianten sind Fälle mit den Eigenschaften affektlabil, empfindlich, leicht aufgeregt, etwas schwerfällig, weichlich, schüchtern-weinerlich, schüchtern-ängstlich, scheu-zurückgezogen-ängstlich, schreckhaft, asozial-weichlich anzuführen.

Damit sind eigentlich alle für die Beurteilung des Wesens der Kinder brauchbaren Angaben aufgezählt, da die in einigen wenigen Fällen vorhandenen allgemein gehaltenen und nicht näher begründeten Urteile wie „nervös“ bzw. „sehr nervös“ und „psychopathisch“ bzw. „stark psychopathisch“ hierfür nicht verwertbar sind. Um nunmehr auf die Auffassung von POHLISCH einzugehen, so fand dieser bei den Kindern eine besondere klinisch faßbare Form der Psycho-pathie, aus der das Anfallsleiden erwachse. Den Kindern fehle die harmlose Frische anderer Kinder, ihre Affekte seien rasch wechselnd, weniger lebhaft. Tatsächlich findet sich unter den Patienten von POHLISCH eine auffallend große Zahl überempfindlicher verwöhnter einziger Kinder, auf der anderen Seite fehlen aber auch Vertreter des entgegengesetzten Typs, und zwar zum Teil in besonders starker Ausprägung, nicht, wie sein Fall 11, der vom Autor selbst als „wild, brutal, egoistisch, Berliner Straßenjunge“ bezeichnet wird. Nebenbei sei erwähnt, daß die Eigenschaft „verwöhnt“ nur zum Teil und in einem von Fall zu Fall verschieden starken Maße auf Charaktereigentümlichkeiten der Kinder zurückführbar ist, da häufig äußere, von den Eltern und Erziehern ausgehende Einflüsse eine wesentliche Rolle bei ihrer Entstehung spielen. Wohl jeder kennt Fälle, in denen sich solche weichen verzärtelten Kinder nach Entfernung aus dem häuslichen Milieu ihrer wirklichen Anlage entsprechend zu energischen und widerstandsfähigen Persönlichkeiten entwickelt haben. Auch von anderer Seite ist der Anschauung von POHLISCH widersprochen worden, so von LINDENBLATT und MOREAU, nach dessen Ansicht der Charakter

der Kinder von Fall zu Fall wechselt. Es ist in diesem Zusammenhange hervorzuheben, daß ausgesprochen hysterische Erscheinungen bei Pyknoleptikern nur äußerst selten — POHLISCH hat bei zwei seiner Kranken hysterische Anfälle beobachtet — nachgewiesen sind, was bei der großen Rolle, die unter dem Einfluß besonders von HEILBRONNER früher die Hysterie in den Bearbeitungen der Pyknolepsie gespielt hat, verwundern muß.

Ein Überblick über die Gesamtheit der bei diesen Kranken beobachteten seelischen Anomalien zeigt, daß es sich bei den Pyknoleptikern sicher nicht regelmäßig um Psychopathen handelt, sondern daß sogar nur etwa in einem Viertel der Fälle ausgesprochen psychopathische Eigenschaften nachweisbar sind; unter diesen sind wiederum die leichteren Grade psychopathischer Minderwertigkeit absolut vorherrschend, während schwere Psychopathien nur ganz vereinzelt beobachtet und daher als seltene Ausnahmeerscheinung aufzufassen sind. Weiterhin hat sich herausgestellt, daß ein Teil der normalen und der ganz überwiegende Teil der von der Norm abweichenden seelischen Eigenschaften, die das Wesen der Kinder am eindeutigsten charakterisieren, und die daher in den Berichten der Autoren immer wieder angeführt werden, solche temperaments- und stimmungsmäßiger Natur sind.

Betrachtet man nunmehr die *intellektuelle Leistungsfähigkeit* der Kinder mit gehäuften kleinen Anfällen, so stehen, wenn man von den 102 hinsichtlich ihres Verlaufes geklärten Fällen — das Zustandekommen dieser Zahl wird bei der unmittelbar folgenden Besprechung der Prognose ausführlich erörtert — ausgeht, entsprechende Angaben bei 53 Fällen zur Verfügung. Daraus ergibt sich von vornherein, daß etwa bei der Hälfte der Patienten keine größeren intellektuellen Defekte vorhanden sein können. Unter diesen 53 Fällen finden sich bei 31 Angaben über sehr gute und gute Intelligenz. Die entsprechenden Angaben lauten für die sehr gute Intelligenz „I. sehr gut“, „geistig sehr gut“, „in Schule sehr gut“, „immer der Erste in der Schule“ u. ä., für die gute Intelligenz „in der Schule gut“, „I. gut“, „I. über Durchschnitt“ u. ä. In 12 Fällen wird die Intelligenz ausdrücklich als „normal“ bezeichnet. Nur bei 10 Fällen finden sich Angaben wie „I. mäßig“, „I. leidlich“, „in Schule mäßig“; ganz vereinzelt sind Hinweise auf Schwachsinn vorhanden, und auch da handelt es sich immer nur um leichtere Grade desselben; in keinem dieser Fälle ist hochgradiger Schwachsinn vorhanden. Es versteht sich von selbst, daß bei dieser Betrachtung die Fälle, bei denen bereits Epilepsie vorliegt, nicht verwertet sind. Auf das Gesamtmaterial von 102 Fällen bezogen, ergibt sich aus diesen Zahlen, daß bei mehr als der Hälfte der Kranken normale Intelligenzverhältnisse vorliegen, und daß ferner etwa ein Drittel der Fälle eine überdurchschnittliche Intelligenz aufweist, während nur etwa bei einem Zehntel ein Zurückbleiben der Intelligenz festzustellen ist. Hochgradiger Schwachsinn ist nicht vorhanden und gehört somit nicht in den Bereich der Pyknolepsie.

Versucht man nunmehr ein Bild von der *gesamten geistig-seelischen Struktur* pyknoleptischer Kinder zu gewinnen, so ergibt sich als erstes, daß es einen einheitlichen und für dieses Leiden absolut charakteristischen Typus nicht gibt. Die Mehrzahl der Fälle weist weder in intellektueller noch in seelischer Beziehung deutliche Abweichungen von der Norm auf; es handelt sich also vorwiegend um geistig und seelisch normale Kinder. Andererseits sind bei ihnen grobe Intelligenzdefekte ebenso wie Psychosen niemals, schwere Grade von Psychopathie



nur äußerst selten, leichtere Psychopathien relativ häufig vorhanden. Als Prädilektionstyp kann man lebhaft bis überlebhaft, geistig regsame und ausgesprochen intelligente Kinder ansehen.

### Prognose.

Der eigentlichen Besprechung der Prognose soll eine zusammenfassende Übersicht über den Verlauf des Leidens vorausgeschickt werden, wie er sich aus dem Bericht über die Fälle ergeben hat: Tabelle 1.

Das auffallendste Ergebnis dieser Tabelle ist die außerordentlich hohe Zahl der stationären Fälle der Literatur, die mehr als die Hälfte des gesamten

Tabelle 1. Verlaufsform bei den Fällen der Literatur (Bruttowert) und den eigenen Fällen.

|   | 130 Fälle aus der Literatur |             | 36 neue Fälle |             |
|---|-----------------------------|-------------|---------------|-------------|
|   | Fälle                       | Prozentzahl | Fälle         | Prozentzahl |
| Geheilte Fälle. . .                     | 42                          | 32          | 10            | 27,8        |
| In Epilepsie über-<br>gegangene Fälle . | 18                          | 14          | 16            | 44,4        |
| Stationäre Fälle .                      | 70                          | 54          | 10            | 27,8        |

Materials ausmachen. Auf der anderen Seite beträgt der Prozentsatz der ungünstigen Verläufe bei den Fällen der Literatur nur ein knappes Drittel des entsprechenden Wertes bei den eigenen Fällen, während sich die Zahlen der geheilten Fälle weitgehend ähneln. Vor einer eingehenderen Betrachtung der Ursache dieser auffallenden Unterschiede bei den ungünstigen

Verläufen und den stationären Fällen sei versucht, die zahlenmäßige Differenz bei den Heilungen aufzuklären. Unter den 42 geheilten Fällen der Literatur befinden sich 9, bei denen die durch Beobachtung gesicherte Heilungsdauer weniger als 1 Jahr beträgt, während bei den eigenen Fällen die Heilung nur in einem einzigen Falle weniger als 5 Jahre, und zwar nur für 2 Jahre, gesichert ist. Die Erfahrung lehrt aber, daß nicht ganz selten auf eine Phase scheinbarer Heilung ein Rückfall, gelegentlich sogar ein Übergang in echte Epilepsie erfolgt. FRIEDMANN, der wiederholt halbjährige und längere anfallsfreie Intervalle beobachtet hat, hat ja ursprünglich überhaupt einen periodischen Verlauf der gehäuften kleinen Anfälle als charakteristisch angesehen. Wie vorsichtig man in der Beurteilung von Heilungen sein muß, lehrt Fall 5 von HEILBRONNER, über den 8 Jahre später ENGELHARD berichten konnte. Während bei der ersten Mitteilung Heilung angenommen wurde, ergab die Nachprüfung, daß die Kranke zwar 7 Jahre lang anfallsfrei geblieben war, daß sich aber nach dieser Zeit zuerst wieder kleine, später auch unzweifelhaft große epileptische Anfälle eingestellt hatten. Bei Fall 14 von ENGELHARD bestand im Anschluß an den klinischen Aufenthalt  $\frac{3}{4}$  Jahre lang Anfallsfreiheit, während bald danach kleine Anfälle und später auch intellektuelle Rückbildung eintrat. ENGELHARD sagt hierzu, der Fall „beweist wieder einmal, wie außerordentlich vorsichtig man auch einen anscheinend ganz einwandfreien therapeutischen Erfolg zu bewerten hat“. Eine ähnliche Beobachtung machten wir bei unserem Fall 21, bei dem die Anfälle meist reaktiv auftraten, und der in der Klinik im Jahre 1920 durch elektrische Behandlung „geheilt“ wurde, einige Jahre später aber im Krankenstift Scheibe im Status epilepticus verstorben ist. Allerdings waren die Anfallssymptome bei dieser Kranken sehr uncharakteristisch und teils auf Epilepsie, teils auf Hysterie verdächtig — Aura, Krampfen, Schreien, bisweilen Hinstürzen —, so daß wir

den Fall nicht angeführt hätten, wenn er nicht im Krankenblatt als „geheilt von gehäuften kleinen Anfällen“ bezeichnet worden wäre und sich nicht erst bei der Rückfrage im Jahre 1927 das weitere Schicksal der Kranken, die nach dem Wiederauftreten der Anfälle eine auf Encephalitis epidemica verdächtige Erkrankung durchgemacht hatte, herausgestellt hätte.

Es ergibt sich somit, daß Heilungen, deren Bestehen für eine kürzere Zeit als 1 Jahr festgestellt ist, kaum als genügend gesichert anzusehen sind, so daß sie keine einwandfreie Unterlage für Erwägungen grundsätzlicher Natur bilden können. Diejenigen 9 Fälle des Literaturmaterials, die weniger als 1 Jahr beobachtet sind, werden daher bei den weiteren Betrachtungen außer acht gelassen werden müssen, wodurch sich die Zahl der mit einiger Sicherheit als geheilt anzusehenden Fälle der Literatur auf 33 vermindert.

Bei der Betrachtung der stationären Verläufe taucht zuerst die Frage auf, ob es im Rahmen der Pyknolepsie eine wirklich „stationäre“, d. h. echte chronische Verlaufsform gibt, oder ob es sich bei diesen Fällen nur um ein Durchgangsstadium handelt, das späterhin in günstiger oder ungünstiger Richtung zum Abschluß kommt. Eine Durchsicht der Kasuistik zeigt, daß sich 10 Fälle der Literatur im Alter von 18—27 Jahren befinden, und daß bei ihnen durchschnittlich seit 15 Jahren gehäufte kleine Anfälle bestehen. Ferner befinden sich die 10 stationären Fälle des eigenen Materials im Alter von 18—32 Jahren; auch bei ihnen beträgt die durchschnittliche Krankheitsdauer 15 Jahre. Durch diese insgesamt 20 Fälle ist erwiesen, daß es eine echte chronische Verlaufsform der Pyknolepsie gibt.

Damit ist jedoch nur für einen Bruchteil der „stationären“ Fälle der Literatur die Zugehörigkeit zur chronischen Verlaufsform erwiesen, und es fragt sich, wie die übrigen stationären Fälle, die etwa die Hälfte des gesamten bisher in der Literatur mitgeteilten Krankenmaterials ausmachen, bei einer Besprechung der Prognose des Leidens zu bewerten sind. Da zur Klärung dieser Frage naturgemäß nur Fälle mit abgeschlossener Krankheitsentwicklung herangezogen werden können, wird an Hand des zur Verfügung stehenden Erfahrungsmaterials festzustellen sein, wie lange im Durchschnitt die Phase der gehäuften kleinen Anfälle bei den geheilten und den in Epilepsie ausgegangenen Fällen dauert, und in welchem Alter die Heilung oder die ungünstige Wendung einzutreten pfllegt. Von den stationären Fällen werden dann nur diejenigen als echte chronische Verläufe betrachtet und bei der Frage nach der Prognose verwertet werden dürfen, bei denen auf Grund der vorhandenen Erfahrungen ein späterer Ausgang in Heilung oder Epilepsie wenigstens mit einiger Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann.

Bei den geheilten Fällen der Literatur beträgt das Durchschnittsalter bei der Heilung 10,7, bei den eigenen Fällen 10,5 Jahre; die pyknoleptische Phase dauert bei diesen Fällen 3,6 (Literatur) bzw. 4,5 (eigene Fälle) Jahre. Dagegen beträgt das Durchschnittsalter bei Übergang in Epilepsie 12,8 (Literatur) bzw. 16,2 (eigene Fälle) Jahre, und die pyknoleptische Phase dauert bei diesen Fällen durchschnittlich 7 (Literatur) bzw. 7,2 (eigene Fälle) Jahre. Ohne vorläufig auf die starke Differenz hinsichtlich des Alters beim Übergang in Epilepsie, die zwischen den Literatur- und den eigenen Fällen besteht, einzugehen, ergibt sich bereits aus diesen Zahlen, daß in einem Krankenmaterial, das durchschnittlich nur etwa 5 Jahre beobachtet ist und dessen Durchschnittsalter nur etwa

11 Jahre beträgt, die Zahl der geheilten Fälle weit größer sein muß als diejenige der erst nach wesentlich längerer Krankheitsdauer und erheblich später einsetzenden ungünstigen Ausgänge, die in einem solchen Material noch als ungeklärte „stationäre“ Fälle werden erscheinen müssen.

Danach ist zu fragen, ob sich das prozentuale Überwiegen der Heilungen und das Zurückbleiben der ungünstigen Verläufe im Literaturmaterial durch eine zu kurze Beobachtungsdauer erklären läßt. Das durchschnittliche Lebensalter der 60 ungeklärten Fälle — 10 Fälle konnten ja bereits der chronischen Verlaufsform zugerechnet werden — beträgt 10,7 Jahre, und die Krankheit besteht bei ihnen durchschnittlich 4,1 Jahre. Damit treffen die oben angeführten Bedingungen für diese Fälle zu, denn sowohl Lebensalter wie durchschnittliche Krankheitsdauer entsprechen zwar den Durchschnittswerten bei den geheilten Fällen, bleiben aber weit hinter denjenigen der ungünstigen Verläufe zurück. In diesem Material werden somit zwar die Heilungen bereits im wesentlichen erfolgt sein, dagegen wird die Mehrzahl der später einsetzenden ungünstigen Verläufe noch in der Zahl der stationären Verläufe enthalten sein müssen. Durch die zu kurze Beobachtungsdauer wird daher die Zahl der geheilten Fälle unverhältnismäßig groß erscheinen und ein viel zu günstiges prognostisches Bild vortäuschen müssen. Das Durchschnittsalter der eigenen stationären Fälle beträgt dagegen 23,1 Jahre und ihre durchschnittliche Beobachtungsdauer 14,8 Jahre, so daß sie sich weit jenseits der kritischen Phase befinden und ein Übergang in Epilepsie mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann.

Auf diese Weise wird auch der starke Altersunterschied beim Übergang in Epilepsie erklärlich, der bei den Literaturfällen durchschnittlich mit 12,8, bei den eigenen Fällen mit 16,2 Jahren erfolgt ist. Infolge der viel längeren Beobachtungszeit der eigenen Fälle ist eine erhebliche Zahl derselben in weit höherem Alter in Epilepsie übergegangen als bei den zu kurz beobachteten Literaturfällen, unter denen nur relativ wenige und besonders früh in die ungünstige Wendung eintretende Fälle erfaßt sind. Für die wichtige Frage, wieweit die „stationären“ Fälle der Literatur als abgeschlossen gelten und zu Untersuchungen der Prognose herangezogen werden können, ergibt sich, daß mit einer gewissen Berechtigung nur solche Fälle verwertbar sind, bei denen das Leiden mindestens seit 7 Jahren besteht, und die mindestens 16 Jahre alt sind; diese Voraussetzungen treffen beim Literaturmaterial im ganzen bei 15 Fällen zu, von denen bereits 10 früher als chronische Fälle angeführt sind, so daß von den 70 stationären Fällen 55 für die prognostischen Betrachtungen in Wegfall kommen. Aber auch dann ergibt sich noch ein günstigeres Bild als den wirklichen Verhältnissen entspricht, da unter den so ausgesuchten Fällen nach den Erfahrungen am eigenen Material sicher der eine oder andere später in Epilepsie übergehen wird, denn unter den 16 ungünstigen Verläufen im eigenen Krankenmaterial ist der Übergang in Epilepsie fünfmal im Alter von 18 Jahren und darüber erfolgt, je einmal sogar mit 22, 23 und 25 Jahren. Innerhalb des Gesamtergebnisses dürfte aber solchen Einzelfällen keine erheblichere Bedeutung zukommen.

Das Ergebnis dieser Betrachtung ist in der *Tabelle 2* zusammengestellt, die gegenüber den Bruttowerten der *Tabelle 1* gewissermaßen die Nettowerte zeigt. Bemerkte sei, daß sich in dieser *Tabelle* unter der Rubrik „Fälle mit unabgeschlossener Beobachtung“ neben den 55 unabgeschlossenen stationären

Fällen noch die 9 Fälle befinden, bei denen die Heilungsdauer weniger als 1 Jahr beträgt.

In dieser Tabelle zeigt sich einmal die große Ähnlichkeit der Werte für die geheilten Fälle mit denen des eigenen Materials, zum anderen ergibt sich, daß die Hälfte des bisher mitgeteilten kasuistischen Materials für prognostische Betrachtungen von vornherein ausschaltet. Aber auch die Gesamtheit der verlaufsmäßig als abgeschlossen zu betrachtenden 66 Fälle muß ein schiefes und prognostisch zu günstiges Gesamtbild ergeben, da innerhalb dieses statistisch nur als geschlossenes Ganze verwertbaren Materials zu den Werten für die ungünstig verlaufenen und echten chronischen Fälle die vorläufig noch in den un-abgeschlossenen Fällen enthaltenen Zahlen der sich erst später differenzierenden Fälle hinzukommen.

Bildet somit das kasuistische Material der Literatur in seiner Gesamtheit keine genügend gesicherte Grundlage für eine Behandlung des vorliegenden Problems, so fragt sich, ob diese Untersuchung mit den bis jetzt zur Verfügung stehenden Mitteln überhaupt mit einiger Aussicht auf Erfolg angegangen werden kann. Voraussetzung dafür ist ein in sich geschlossenes und einheitlich bear-

beitetes Krankenmaterial, das erstens groß genug ist, um als Unterlage für allgemeinere Betrachtungen zu dienen, und das zweitens in seiner Gesamtheit so lange beobachtet ist, daß verlaufsmäßig ungeklärte Fälle nicht vorhanden sind. Die umfangreichsten kasuistischen Berichte bringen ENGELHARD, STIER und POHLISCH. Von den 21 Fällen der im Jahre 1914, also zu einer Zeit, in der nur wenige Erfahrungen über das Leiden vorlagen, veröffentlichten Arbeit von ENGELHARD kommen 8 Fälle als dem Krankheitsgebiete der gehäuften kleinen Anfälle nicht zugehörig von vornherein in Wegfall; das danach verbleibende Material von 13 Fällen ist zahlenmäßig zu gering, als daß es zu allgemeineren Betrachtungen herangezogen werden könnte. Die beiden im Jahre 1923 erschienenen Arbeiten von STIER und POHLISCH bringen ein ausgezeichnet durchgearbeitetes und einwandfreies kasuistisches Material bei, und tatsächlich stammt auch ein großer Teil des brauchbaren Literaturmaterials aus diesen beiden Veröffentlichungen. Die 17 Fälle von STIER sind jedoch für grundsätzliche Betrachtungen zahlenmäßig nicht ausreichend. POHLISCH bringt das bisher umfangreichste kasuistische Material von 32 Fällen bei. Es zeigt aber in seiner Zusammensetzung annähernd gleiche Verhältnisse wie das Gesamtmaterial der Literatur, indem nämlich die Hälfte der Fälle „stationär“ ist; nur 2 dieser Fälle befinden sich im Alter von 16 Jahren und nur einer dieser Fälle ist älter als 20 Jahre. Das Durchschnittsalter dieser Kranken beträgt etwa 12 Jahre und liegt damit zwar über dem Alter, in dem durchschnittlich die Heilung einsetzt, aber erheblich unter dem Durchschnittsalter bei der ungünstigen Wendung. So erklärt es sich, daß auch in diesem Material ein hoher Wert für die Heilungen (34,4%), dagegen ein auffallend niedriger Wert

Tabelle 2. Auswertung des Literaturmaterials hinsichtlich seiner Verlaufsform (Nettowert).

|   | Fälle | Prozentzahl |
|---|-------|-------------|
| Geheilte Fälle . . . . .                          | 33    | 25,5        |
| In Epilepsie übergegangene Fälle . . . . .        | 18    | 14          |
| Chronische Fälle . . . . .                        | 15    | 11,5        |
| Fälle mit unabgeschlossener Beobachtung . . . . . | 64    | 49          |
| Summe . . . . .                                   | 130   | —           |

für die ungünstigen Verläufe (12,5%) vorhanden ist; echter chronischer Verlauf kann unter den hier entwickelten Voraussetzungen nur in einem Falle angenommen werden. Somit stellt dieses Material ebenso wie das gesamte Literaturmaterial eine infolge zu kurzer Beobachtungsdauer einseitige und zu günstige Auslese dar. Gerade das umfangreiche und klinisch einwandfreie Krankenmaterial von POHLISCH erscheint besonders geeignet zu einer grundsätzlichen Bemerkung. Es zeigt nämlich mit besonderer Deutlichkeit die Gründe für die fast allgemein herrschende und unzutreffende Auffassung von der guten Prognose der Pyknolepsie sowie dafür, daß bisher von den meisten Autoren der Zusammenhang mit Epilepsie abgelehnt wurde. Die Ursache dafür ist nicht eigentlich der Mangel an genügend lange beobachteten Einzelfällen, denn solche sind ja, wie aus den bisherigen Betrachtungen hervorgeht, vorhanden, wenn ihre Zahl auch im Verhältnis zu der langen Bekanntheit des Leidens relativ gering ist, sondern sie liegt vielmehr in dem Mangel an einem in sich geschlossenen, genügend großen und allen kritischen Anforderungen genügenden Material, wobei als wichtigste Forderung eine durchschnittliche Beobachtungsdauer von mindestens 10 Jahren zu nennen ist.

Es bleibt zu prüfen, ob die hier neu mitgeteilten Fälle in ihrer Gesamtheit allen Anforderungen entsprechen. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer beträgt bei ihnen etwa 13 Jahre; bei den geheilten Fällen ist die Heilung mit einer einzigen Ausnahme für mindestens 5 Jahre gesichert; sämtliche Fälle der stationären Gruppe zeigen, wie bereits erwähnt, einen echten chronischen Verlauf; die kürzeste Beobachtungsdauer beträgt bei diesen Fällen 9 Jahre, die Kranken befinden sich sämtlich im Alter von über 18 Jahren. Unter diesen Voraussetzungen erscheint dieses Krankenmaterial, allerdings mit gewissen Einschränkungen, als genügend gesicherte Unterlage für die Beurteilung der Prognose. Die Einschränkung bezieht sich einmal auf die verhältnismäßig geringe Zahl der Fälle, durch die Zufallsfaktoren in der Zusammensetzung des Krankenmaterials ein weiter Raum gelassen ist. Diesem Umstande dürfte aber kaum allgemeinere Bedeutung zukommen, da einmal die Zahlenwerte für die Heilungen beim Literaturmaterial (Nettowert!) und bei den eigenen Fällen fast völlig übereinstimmen, und da zum anderen die den Erfahrungen am Gesamtmaterial entnommene Voraussage über die Weiterentwicklung des Krankenmaterials bei Zunahme der Beobachtungsdauer, nämlich Abnahme der undifferenzierten „stationären“ unter entsprechender Zunahme der ungünstig verlaufenden Fälle, durch das Gesamtergebnis des Verlaufes der eigenen Fälle vollauf bestätigt wird. Als weitere Einschränkung ist anzuführen, daß, da das Krankheitsbild der gehäuften kleinen Anfälle erst seit etwa 25 Jahren allgemeiner bekannt ist, die Erfahrungen auch bei längster Beobachtung im allgemeinen nur bis in den Beginn des 4. Lebensjahrzehnts der Kranken reichen und spätere Veränderungen daher nicht ausgeschlossen werden können.

Bei einem reichlichen Viertel der hier mitgeteilten Fälle tritt Heilung ein. Die gleiche Zahl von Fällen zeigt einen echten, sich bisweilen bis ins 4. Lebensjahrzehnt erstreckenden chronischen Verlauf, während fast die Hälfte der Fälle in Epilepsie ausgegangen ist. Gegenüber der bisher herrschenden Auffassung von der günstigen Prognose ergibt sich somit ein außerordentlich ungünstiges Bild, und zwar nicht nur durch die hohe Zahl der ungünstigen Fälle, sondern auch dadurch, daß fast  $\frac{3}{4}$  der Fälle ungeheilt geblieben sind. Wenn somit

auch die Prognose der Pyknolepsie keineswegs als günstig bezeichnet werden kann, so ist sie doch unzweifelhaft besser als bei echter Epilepsie des Kindesalters, wenn diese heute auch keineswegs mehr so absolut ungünstig beurteilt wird wie zur Zeit der ersten Veröffentlichungen über die Pyknolepsie. Bei dieser liegen die Verhältnisse gegenüber der Epilepsie nicht nur durch den höheren Prozentsatz der Heilungen, sondern vor allem auch dadurch günstiger, daß bei den chronischen Verläufen die Zahl der Anfälle meist sehr stark abnimmt, und daß bei den keineswegs ganz seltenen Fällen, bei denen sich die ungünstige Wendung erst nach dem 18. Lebensjahre zeigt, die großen Anfälle meist relativ selten sind und eine epileptische Charakter- und Intelligenzveränderung bisher nur ausnahmsweise beobachtet worden ist.

Für die einzelnen Phasen des Kindesalters liegen die prognostischen Verhältnisse so, daß die größte Heilungsaussicht bis etwa zum 11. Lebensjahre besteht, weil die Mehrzahl der Heilungen bis zu diesem Alter, nicht wie bisher allgemein angenommen wurde, zur Zeit der Pubertät eintritt.

Bestehen die Anfälle über dieses Alter hinaus, so verschlechtert sich die Prognose bezüglich der Heilung mit der Dauer des Fortbestehens des Leidens ständig, denn Heilungen nach dem 18. Lebensjahre sind bisher noch niemals beobachtet worden. Das 12.—18. Lebensjahr bildet die kritische Phase nicht nur dadurch, daß in diesem Alter die Wahrscheinlichkeit einer ungünstigen Wendung am größten ist, sondern daß bei den in diesem Alter epileptisch werdenden Kranken meist auch die typische epileptische Intelligenz- und Charakterveränderung eintritt.

Zu prüfen bleibt noch die Frage, ob hinsichtlich der Prognose Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern bestehen, zuvor jedoch wird der Anteil der Geschlechter am gesamten Material zu betrachten sein; er wird in der vorstehenden Tabelle 3 zusammenfassend dargestellt.

Danach überwiegt sowohl im kasuistischen Material der Literatur wie bei den eigenen Fällen das weibliche Geschlecht. Das Verhältnis beträgt beim Gesamtmaterial etwa  $\frac{2}{5} : \frac{3}{5}$ . Der Unterschied zugunsten des weiblichen Geschlechts ist also wesentlich geringer als von manchen Autoren, beispielsweise von BENJAMIN und HINST, angenommen wurde, von denen im Jahre 1932 der Anteil des weiblichen Geschlechts mit 70% angegeben wurde.

Die Untersuchung des Anteils der Geschlechter an den drei verschiedenen Verlaufsformen des Leidens kann aus den angegebenen Gründen nur an den eigenen Fällen durchgeführt werden.

In vorstehender Tabelle 4 tritt der Gegensatz zu der bisherigen günstigen prognostischen Bewertung des Leidens noch in weit stärkerem Maße hervor, so

Tabelle 3. Geschlechtsverteilung.

|   | Literaturfälle <sup>1</sup> |              | Eigene Fälle |              | Gesamtzahl <sup>1</sup> |              |
|---|-----------------------------|--------------|--------------|--------------|-------------------------|--------------|
|   | Zahl                        | Prozent-satz | Zahl         | Prozent-satz | Zahl                    | Prozent-satz |
| ♂ | 49                          | 38           | 16           | 44           | 65                      | 39           |
| ♀ | 78                          | 60           | 20           | 56           | 98                      | 59           |

Tabelle 4. Geschlecht und Verlaufsform beim eigenen Krankenmaterial.

|   | 16 ♂ |              | 20 ♀ |              |
|---|------|--------------|------|--------------|
|   | Zahl | Prozent-satz | Zahl | Prozent-satz |
| Geheilte Fälle: . .                     | 6    | 38           | 4    | 20           |
| In Epilepsie über-<br>gegangene Fälle . | 9    | 56           | 7    | 35           |
| Chronische Fälle .                      | 1    | 6            | 9    | 45           |

<sup>1</sup> In 3 Fällen fehlt Geschlechtsangabe!

daß man hoffen möchte, daß es sich dabei um das Produkt einer zufallsmäßigen, besonders ungünstigen Zusammensetzung des Krankenmaterials handelt. Leider erscheint aber diese Möglichkeit nur gering, da die Tabelle das Ergebnis der Bearbeitung des im Laufe fast eines Vierteljahrhunderts entstandenen gesamten einschlägigen Materials einer großstädtischen Klinik darstellt, an dem wir selbst feststellen mußten, wie sehr sich mit zunehmender Beobachtungsdauer das prognostische Bild verschlechtert hat. Im Jahre 1927 stellte sich der Anteil der Heilungen auf 35,7%, 1930 auf 27% und 1933 auf 27,8%, während der Anteil der ungünstigen Ausgänge gleichzeitig von 28,6% im Jahre 1927 auf 35% im Jahre 1930 und schließlich auf 44,4% im Jahre 1933 anstieg. Nach der Tabelle 4 sind mehr als die Hälfte der Knaben Epileptiker geworden, und bei den Mädchen ist es nur in einem Fünftel der Fälle zur wirklichen Heilung gekommen, während fast bei der Hälfte von ihnen die echte chronische Verlaufsform besteht, d. h. daß sie über das 18. Lebensjahr hinaus ihre Anfälle behalten haben. Gemildert wird dieses so trübe Bild bei den weiblichen Kranken dadurch, daß die chronisch Kranken meist ihre Anfälle nur verhältnismäßig selten und in leichter Form haben, so daß sie sich selbst kaum als Kranke betrachten, zumal sie im allgemeinen auch sozial kaum geschädigt sind; auf der anderen Seite schwebt allerdings über ihnen ständig die Gefahr einer späteren ungünstigen Wendung des Leidens.

Nachdem nunmehr die allgemeine Betrachtung der Prognose des Leidens abgeschlossen ist, bleibt festzustellen, ob bzw. welchen Symptomen des Einzelanfalls und des Krankheitsverlaufs eine besondere prognostische Bedeutung innewohnt, und ob weiterhin den drei verschiedenen Anfallsformen eine verschiedene prognostische Bedeutung zukommt. An prognostisch indifferenten Erscheinungen sind neben dem Kernsyndrom zu nennen leichte motorische und vasomotorische Symptome, Einnässen, Hinfallen ohne Verletzung, Pupillenstarre, Amnesie für die Vorgänge im Anfall sowie nächtliche Anfälle mit Erwachen. Die folgenden Erscheinungen sind nur dann als prognostisch bedeutungslos anzusehen, wenn sie ganz selten und allein auftreten; sie stellen aber ein prognostisch ungünstiges Zeichen dar, wenn sie längere Zeit hindurch regelmäßig auftreten, oder wenn sie sich mit anderen Symptomen der gleichen Art verbinden: tiefere Grade von Bewußtseinstäubung mit Anlaufen gegen Hindernisse oder Amnesie für den ganzen Anfall, Affektäußerungen, Veränderung der Atmung in Form schnarchender oder stöhnender Atemzüge, Schmatzlaute, gröbere motorische Erscheinungen, vor allem Andeutung tonisch-klonischer Erscheinungen, nächtliche Anfälle ohne Erwachen, aura-artige und postparoxysmale Erscheinungen in Form von Kopfschmerzen und Müdigkeit; die gleiche Bedeutung haben auch eine ungewöhnlich lange Anfallsdauer sowie ungewöhnliche Häufung der Anfälle zum Status pyknolepticus, der jedoch dann der Epilepsie zugerechnet werden muß, wenn es bei ihm zu lang anhaltender Bewußtseinstäubung kommt. Zur Vorsicht in der Prognosestellung mahnt auch ein ungewöhnlicher Beginn des Leidens vor dem 3. und nach dem 11. Lebensjahre, sowie eine ungewöhnlich geringe Anfallzahl von etwa 2—3 Anfällen täglich. Als Symptome, deren auch nur einmaliges Auftreten die Diagnose Pyknolepsie fast mit Sicherheit ausschließt, sind zu nennen: Fortlaufen vor dem Anfall, Schreien, Umsichschlagen, schwerer Angstaffekt, ausgesprochenes Schwindelgefühl, bruskes Hinstürzen mit grober Verletzung, Zungenbiß, starkes Zähneknirschen, Verunreinigung mit

Kot, grobe tonische und klonische Reizsymptome, ausgesprochene Cyanose oder „Leichenblässe“, über den Anfall selbst hinaus bestehende Bewußtseinstrübung oder längerer tiefer Schlaf in unmittelbarem Anschluß an den Anfall, ausgesprochene Dämmerzustände.

Es bleibt schließlich noch zu untersuchen, ob die drei verschiedenen Anfallsformen sich in prognostischer Beziehung voneinander unterscheiden. In der *Tabelle 5* ist das Ergebnis dieser Untersuchung an den 66 abgeschlossenen Fällen der Literatur und den 36 neuen Fällen zusammengestellt. Vorerst sei ein kurzer Blick auf die prozentuale Verteilung der drei Anfallsformen geworfen. Danach findet sich die symptomarme reine Anfallsform in weniger als der

Tabelle 5. Anfallsform und Verlauf.

|   |   | Literaturfälle | Neue Fälle | Gesamtzahl |
|---|---|----------------|------------|------------|
| Reine (symptomarme)<br>Anfallsform<br>44 Fälle = 43%              | Geheilte Fälle . . . .                    | 20 = 67%       | 5 = 35,7%  | 25 = 56,5% |
|   | In Epilepsie über-<br>gegangene Fälle . . | 6 = 20%        | 7 = 50%    | 13 = 30%   |
|   | Chronische Fälle . . .                    | 4 = 13%        | 2 = 14,3%  | 6 = 13,5%  |
| Atypische<br>(symptomreichere)<br>Anfallsform<br>33 Fälle = 32,5% | Geheilte Fälle . . . .                    | 9 = 43%        | 4 = 33%    | 13 = 40%   |
|   | In Epilepsie über-<br>gegangene Fälle . . | 7 = 33%        | 6 = 50%    | 13 = 40%   |
|   | Chronische Fälle . . .                    | 5 = 24%        | 2 = 17%    | 7 = 20%    |
| Mischform<br>25 Fälle = 24,5%                                     | Geheilte Fälle . . . .                    | 4 = 27%        | 1 = 10%    | 5 = 20%    |
|   | In Epilepsie über-<br>gegangene Fälle . . | 5 = 33%        | 3 = 30%    | 8 = 32%    |
|   | Chronische Fälle . . .                    | 6 = 40%        | 6 = 60%    | 12 = 48%   |

Halfte der Fälle, und die Mischform, die alle Fälle umfaßt, die irgendwann einmal einzelne große epileptische Anfälle gehabt haben, bei denen also Beziehungen zur Epilepsie besonders deutlich sind, ist fast in einem Viertel der Fälle vertreten.

Hinsichtlich der Prognose ergibt sich aus dieser Tabelle, daß die Zahl der Heilungen bei der reinen Anfallsform am größten und bei der Mischform am kleinsten ist, und daß umgekehrt die Zahl der chronischen Verläufe bei der reinen Anfallsform am kleinsten, bei der Mischform am größten ist. Da sich diese Werte in gleicher Weise bei den Fällen der Literatur wie den neuen Fällen ergeben, ist anzunehmen, daß sie den wirklichen Verhältnissen entsprechen, und daß tatsächlich die größte Heilungsaussicht bei der reinen Anfallsform besteht. In mancher Beziehung noch beachtenswerter erscheint der Umstand, daß die Aussicht auf einen ungünstigen Verlauf bei der Mischform keineswegs, wie eigentlich zu erwarten wäre, größer, sondern eher geringer ist als bei der atypischen Anfallsform, was für die Frage der Ätiologie des Leidens und seiner Beziehungen zur Epilepsie von Bedeutung scheint.

Damit sind die prognostischen Möglichkeiten bis auf die Frage erschöpft, ob gewissen erblichen Bedingungen für die Prognose des Leidens Bedeutung zukommt.



### Heredität.

Bei der Betrachtung der Erbliehkeitsverhältnisse interessiert in erster Linie die Frage, wie weit im Erbkreise der Kranken Epilepsie nachweisbar ist. Geht man dabei wieder von den insgesamt 102 hinsichtlich ihrer Verlaufsform geklärten Fälle (66 Fälle der Literatur und 36 neue Fälle) aus, so finden sich im ganzen bei 18 Fällen = etwa 18% des gesamten Krankenmaterials Hinweise auf Epilepsie im Erbkreise der Kranken. Epileptische Belastung von den Eltern her fand sich in 5 Fällen = 5% des Materials (STIER, Fall 4 und 11; HUSLER, Fall 8; eigene Fälle 31 und 35). Vergleicht man diese Werte mit einigen entsprechenden der Epilepsie-Literatur, so fanden Gesamtbelastung mit Epilepsie KRAEPELIN in 14%, MOREAU in etwa 16%, ARONSOHN in 18% und GOWERS in 20% der Fälle. Diese Werte bleiben demnach meist hinter denen der Pyknoleptiker zurück. Dagegen wird die Belastung der Epileptiker von den Eltern her im allgemeinen etwas höher angegeben; PETGES und CARDENAL fanden sie in 6%, KRAEPELIN in 7,6%, LANGE in 8%, RÜDIN in etwa 9% der Fälle. Im ganzen entspricht somit die Epilepsiebelastung der Pyknoleptiker etwa derjenigen der Epileptiker. Zu der Frage, ob der Epilepsiebelastung prognostische Bedeutung zukommt, ist festzustellen, daß unter den insgesamt 43 sicher geheilten Fällen 8mal = etwa 18,5% der Fälle und bei den ungünstig verlaufenen Fällen 5mal = 14,5% der Fälle Epilepsiebelastung nachweisbar ist. Ähnlich ist die Belastung bei den 25 chronischen Fällen, die 20% beträgt.

Weiterhin fragt sich, ob und wie weit sich im Erbkreise der Pyknoleptiker Erscheinungen nachweisen lassen, wie sie relativ häufig in Epileptikerfamilien vorhanden sind, also vor allem Trunksucht, Linkshändigkeit, verdächtige Anfälle und Migräne. Im ganzen ist eine solche Belastung in 27 Fällen = etwa einem Viertel des Gesamtmaterials nachweisbar. Auch hier ist der Unterschied der Belastung bei den verschiedenen Verlaufsarten gering; sie findet sich bei etwa 25% der geheilten, 30% der in Epilepsie übergegangenen und etwa 25% der chronischen Fälle. Im ganzen ergibt sich demnach die für die Beurteilung des Wesens der Pyknolepsie beachtliche Tatsache, daß Epilepsiebelastung einen günstigen Krankheitsverlauf keineswegs ausschließt; ferner besteht hinsichtlich der Belastung mit Epilepsie und solchen Erscheinungen, die sich in Epileptikerfamilien häufig finden, kein wesentlicher Unterschied zwischen den geheilten, den ungünstig verlaufenen und den chronischen Fällen, ja die Epilepsiebelastung ist bei den geheilten Fällen sogar etwas größer als bei der ungünstigen Verlaufsform.

Belastung mit organischen Nervenleiden ist nur vereinzelt nachweisbar. Es handelt sich dabei um Tabes und einmal um progressive Paralyse des Vaters. In einem Falle ist die väterliche Familie taubstumm. Blutsverwandtschaft der Eltern kommt gelegentlich vor. Die häufigste Belastung aber ist diejenige mit neuro- und psychopathischen Erscheinungen, zu denen hier auch Psychosen gerechnet werden. Sie findet sich im ganzen 35mal, also etwa bei einem Drittel der Fälle. Die Belastung mit Geisteskrankheiten ist relativ häufig, jedoch fehlen leider genauere Angaben über die Art der Psychosen. Auch bei den Psychopathien sind nur selten genauere Angaben vorhanden. In einer kleinen Gruppe von Fällen sind Hinweise auf eine Belastung mit Erscheinungen gegeben, die dem manisch-depressiven Formenkreise angehören bzw. nahestehen. Bei Fall 8 von POHLISCH wird die Mutter als „hypomanisch“ bezeichnet; in Fall 10 von

HUSLER leidet die Mutter an Schwermutsanfällen; von den 17 Geschwistern dieses Falles hat ein Teil in der Pubertätsphase an „Verstimmungen“ gelitten; die Mutter des Fall 13 von STIER wird als „affektlabil“ bezeichnet. Im Fall 12 von STIER hat der Vater an Schwermut gelitten und Selbstmord verübt; im Fall 5 von BOLTEN hat der Bruder durch Selbstmord geendet. Es sei auch erwähnt, daß Hinweise auf Affektionen aus dem schizophrenen Formenkreise nicht völlig fehlen. So hat sich die Schwester unseres Fall 1 wegen einer schizophrenen Psychose in der Behandlung der hiesigen Klinik befunden; der Vater des Fall 9 von POHLISCH wird als Sonderling und Hypochonder, der des Fall 16 des gleichen Autors als „Eigenbrödler“ und der Vater unseres Fall 21 als „eigenartig“ bezeichnet.

Über familiäres Vorkommen von Pyknolepsie liegen nur wenige und meist unsichere Angaben vor. Abgesehen von den beiden Fällen von HANSEN, in denen es sich um eineiige Zwillinge handelt, soll der Bruder unseres Fall 23 vor Ausbruch seiner Epilepsie an ähnlichen Anfällen wie die Kranke selbst gelitten haben. In unserem Fall 2 scheint der Vater in der Jugend ähnliche Anfälle gehabt zu haben; Ähnliches wird von dem mütterlichen Onkel von Fall 8 von STIER und einer mütterlichen Cousine von Fall 8 von FRIEDMANN (1906) berichtet. — 4 unserer Fälle haben bereits Nachkommenschaft; das älteste dieser 6 Kinder ist der 10jährige Sohn von Fall 32; bei keinem der Kinder sind bisher irgendwelche Anfälle beobachtet worden.

### Differentialdiagnose.

Um Wiederholungen zu vermeiden, muß hinsichtlich der einzelnen symptomatologischen Voraussetzungen für die Diagnose Pyknolepsie auf die früheren Ausführungen verwiesen werden. Das charakteristische Kernsyndrom des pyknoleptischen Anfalls, sein vollkommen undemonstrativer Charakter sowie das Fehlen der früher angeführten unzweifelhaft epileptischen Einzelsymptome werden im allgemeinen die Diagnose zu stellen erlauben. Reicht die Einzelsymptomatologie hierzu nicht aus, so wird häufig die Persönlichkeit der Kranken die Diagnose entscheiden helfen, worauf bereits von SCHRÖDER und STÖCKER hingewiesen wurde. Das Fehlen jeglichen krankhaften organisch-neurologischen Befundes, die meist normale oder übernormale Intelligenz, die so häufig vorhandene Lebhaftigkeit des Temperaments werden bei der diagnostischen Entscheidung helfen können.

Ernstere differentialdiagnostische Schwierigkeiten können wohl nur gegenüber einer genuinen Epilepsie mit anfänglichem reinen Petit-mal-Verlauf entstehen. Wenn es sich auch bei der genuinen Epilepsie und der Pyknolepsie nicht um völlig wesensverschiedene Erkrankungen handelt, erfordert doch die weit ungünstigere Prognose der kindlichen Epilepsie besonders hinsichtlich der Entwicklung von Intelligenz und Psyche eine differentialdiagnostische Entscheidung. Weder die Symptomatologie noch die Persönlichkeit der Kranken wird hier immer zur Beurteilung ausreichen, ebensowenig wie die Unbeeinflussbarkeit des Leidens durch antiepileptische Mittel, die ja meist auch beim echten Petit mal besteht. Auch die häufig als differentialdiagnostisches Hilfsmittel angeführte Abhängigkeit der gehäuften kleinen Anfälle von äußeren Faktoren und ihre gelegentliche Entstehung unter seelischen Einflüssen hat keineswegs entscheidende Bedeutung. So sagt BIRK: „Jedes einzelne Moment, das einen

tiefen Eindruck auf das Kind macht, vermag auf den Verlauf einer Epilepsie einzuwirken.“ Gegenüber den günstigen Erfahrungen, die HEILBRONNER mit Aufnahme in die Klinik, Bettruhe und Isolierung gemacht hat, und die ihn hauptsächlich bestimmte, die gehäuften kleinen Anfälle als Ausdruck einer Hysterie anzusehen, betont BIRK, daß sich auch bei epileptischen Kindern sehr häufig ein Aufhören der Anfälle in den ersten Tagen des Klinikaufenthaltes feststellen lasse, wodurch der Gedanke an einen hysterischen Zustand nahegelegt werde; die ihm bekannten „Hysteriker“ mit kleinen Anfällen hätten später sämtlich als Epileptiker geendet. Hierfür ist als bemerkenswertes Beispiel Fall 30 von POHLISCH zu erwähnen; bei diesem Fall, einer schleichend und ohne Auftreten großer Anfälle in Epilepsie übergegangenen Pyknolepsie, schwanden die Anfälle im Augenblick der Klinikaufnahme und waren  $\frac{1}{2}$  Jahr später bei der Veröffentlichung der Arbeit noch nicht wieder aufgetreten. Auch HUSLER hebt hervor, daß der Beginn eines Anfallsleidens nach Schreck nichts gegen die Diagnose Epilepsie besage, und daß auch andere Zufallsfaktoren wie Erregung, leichte Traumen u. ä. den Ausgangspunkt echter und schwerer Epilepsie bilden können. Nach HUSLER stellt auch weder massenhaftes Auftreten der Anfälle noch Unvollständigkeit der Bewußtseinstrübung ein genügend fundiertes differentialdiagnostisches Argument dar. Die früher allgemein herrschende Auffassung von der besonders ungünstigen Prognose kindlicher Petit-mal-Verläufe, um deretwillen im Jahre 1906 die Veröffentlichungen von FRIEDMANN und HEILBRONNER besonders beachtenswert erscheinen mußten, kann auch nicht mehr aufrecht erhalten werden, denn HUSLER hat mitgeteilt, daß ein reiner Petit-mal-Verlauf mit rasch zerstörender Wirkung in der Münchener Kinderklinik im Laufe von 10 Jahren nicht beobachtet worden sei; keinesfalls seien solche Fälle gefährdeter als Fälle mit großen Anfällen. Auch die Prognose der kindlichen Epilepsie mit großen Anfällen wird heute nicht mehr so ungünstig beurteilt. BIRK hat den Eindruck, daß mit zunehmendem Alter an Stelle der Intelligenzstörungen neuropathische Symptome treten: während sich unter 19 in den zwei ersten Lebensjahren erkrankten Kindern 17 intellektuell Geschädigte befanden, waren unter 12 zwischen dem 7.—13. Lebensjahr Erkrankten nur ein geistig minderwertiges Kind, dagegen 7 mit neuropathischen Erscheinungen nachweisbar.

Da demnach weder die Abhängigkeit von äußeren Faktoren noch das Erhaltenbleiben von Intelligenz und Psyche als sichere differentialdiagnostische Kriterien in Betracht kommen, bleiben als solche nur die unzweifelhaft epileptischen Einzelsymptome, das regelmäßige Auftreten von großen Anfällen oder Dämmerzuständen sowie eine deutliche seelische und intellektuelle Rückbildung im epileptischen Sinne übrig.

Gegenüber der Hysterie, die früher in der Diskussion über die gehäuften kleinen Anfälle eine große Rolle spielte, bestehen keine ernstern differentialdiagnostischen Schwierigkeiten. Der völlig undemonstrative Charakter der Anfälle, die ja bisweilen trotz darauf gerichteter Aufmerksamkeit kaum zu bemerken sind, die Symptomarmut der Anfälle, die im strikten Gegensatz zu der von BRUNS betonten „Massenhaftigkeit“ der Symptome kindlicher Hysterie steht sowie die außerordentliche Seltenheit sonstiger hysterischer Erscheinungen bei den Kindern schließen fast stets den Gedanken an eine hysterische Genese aus. Auch das scheinbar gewichtigste Argument für diese Annahme, nämlich

die deutliche Abhängigkeit des Krankheitsverlaufs von äußeren und insbesondere seelischen Faktoren, trifft nicht zu, denn während die hysterischen Anfälle im allgemeinen eine unmittelbare seelische Reaktion auf ungünstige äußere Erlebnisse darstellen, wirken bei der Pyknolepsie, die ja bisweilen jahrzehntelang ohne wesentliche Veränderung besteht, ungünstige seelische und körperliche Faktoren kaum je unmittelbar anfallsauslösend, sondern bedingen nur mittelbar, wahrscheinlich auf dem Wege über eine Herabsetzung der seelischen und körperlichen Widerstandsfähigkeit, eine erhöhte Anfallsbereitschaft.

Schließlich sind noch einige Worte zur Differentialdiagnose gegenüber der echten Narkolensie zu sagen. FRIEDMANN hatte offenbar in der Annahme, daß es sich beim pyknoleptischen Anfall um einen kurz dauernden Schlafzustand handelt, ursprünglich die Pyknolepsie mit der Narkolepsie in engsten Zusammenhang gebracht. Später hat FRIEDMANN diesen Standpunkt selbst aufgegeben, wahrscheinlich unter dem Einflusse der Arbeiten von REDLICH, der erst die allgemeinere Kenntnis des Krankheitsbildes der echten Narkolepsie vermittelt hat, die sich bekanntlich vor allem in kürzer oder länger dauernden Schlafanfällen und Zuständen körperlicher Schwäche unter affektiven Einflüssen, dem affektiven Tonusverlust (REDLICH), äußert. Eine Verwechslung dieser meist bei Erwachsenen und Jugendlichen, dagegen nur selten vor der Pubertät und vorwiegend beim männlichen Geschlecht auftretenden Erkrankung mit den gehäuften kleinen Anfällen ist kaum möglich, und es wäre daher nicht erforderlich, auf diesen Punkt einzugehen, wenn nicht GRUHLE im Epilepsiekapitel des kürzlich erschienenen Handbuches der Psychiatrie von BUMKE eine Darstellung gegeben hätte, die die scharfe Abgrenzung dieser beiden Krankheitsgruppen nicht in der durch die bisherigen Erfahrungen bedingten Weise durchführt. Ohne auf Einzelheiten dieser Darstellung einzugehen, ist nur darauf hinzuweisen, daß es heute sicher nicht mehr angängig ist, zwei klinisch ganz verschiedenartige Erkrankungen wie die echte Narkolepsie und die Pyknolepsie in so enge Beziehungen zu bringen, daß man von ihnen als dem Typus I und Typus II der Narkolepsie spricht. — Der Vollständigkeit wegen sei abschließend betont, daß auch gegenüber der Tetanie, die früher auf Grund der Veröffentlichungen von MANN ebenfalls vorübergehend eine große Rolle in den Bearbeitungen des Pyknolepsie-Gebietes gespielt hat, differentialdiagnostische Schwierigkeiten kaum entstehen können, da ein Verlauf der Tetanie, der sich längere Zeit hindurch ausschließlich in gehäuften kleinen Anfällen zeigt, wohl kaum beobachtet ist. Ausgesprochen tetanische Symptome, zu denen, wie bereits erwähnt, das Facialisphänomen besonders beim älteren Kinde nicht gerechnet werden kann, sind bei den Pyknoleptikern nur äußerst selten gefunden worden.

### Therapie.

Jedem Kenner des Krankheitsgebietes der Pyknolepsie ist bekannt, daß es eine Therapie dieses Leidens in dem Sinne einer einigermaßen sicheren günstigen Beeinflussung, wie es etwa für die Brom- und Luminalbehandlung der Epilepsie gilt, bisher nicht gibt. Einzelnen Erfolgen verschiedenartigster therapeutischer Maßnahmen steht meist eine große Zahl von Mißerfolgen mit den gleichen Methoden entgegen. Die angewandten therapeutischen Maßnahmen lassen sich in drei Gruppen zusammenfassen, von denen die erste die rein medikamentösen,

die zweite die psychotherapeutischen und die dritte die übrigen Maßnahmen umfaßt, bei denen es sich meist um den Versuch handelt, durch allgemeine Einwirkungen auf den Gesamtorganismus dem Leiden beizukommen. Um mit der letzten Gruppe zu beginnen, so sind hier die gelegentlichen Erfolge einer Luftveränderung durch Verbringung aufs Land oder ins Gebirge zu nennen. Auch der allerdings selten beobachtete und unerwartete Heilerfolg der Verbringung in eine Klinik ist hier zu erwähnen. Ganz anderer Natur sind die günstige Wirkung der Lumbalpunktion, über die SACKI und FRISCH sowie diejenige der Lufteinblasung in den Rückenmarkkanal, über die TRÖMNER und VON BENEDEK und THURZO berichtet haben. Daß auch bei diesen Eingriffen nicht mit einem sicheren Erfolge gerechnet werden kann, hat bereits REDLICH hervorgehoben, der ebensowenig wie wir selbst irgendwelche günstigen Einwirkungen der Lumbalpunktion feststellen konnte. Beachtlich ist in diesem Zusammenhange die Beobachtung von POHLISCH, der in einem Falle durch die Lumbalpunktion erst dann eine günstige Einwirkung erzielte, als er sie suggestiv auswertete. Einer persönlichen Mitteilung von Herrn Prof. LANGE verdanke ich den interessanten Hinweis auf eine von ihm mit Erfolg durchgeführte Behandlung mit Säuregaben vor der Hauptmahlzeit in einem Falle, in dem sich die Anfälle während des Essens häuften, kombiniert mit leichter Fieberbehandlung. Zu erwähnen ist schließlich noch die einzig dastehende Beobachtung von MINEA, der bei seinem Falle einen günstigen Einfluß von Autohämatothérapie beobachtete.

Die starke Beeinflußbarkeit der gehäuften kleinen Anfälle durch äußere Faktoren legte psychotherapeutische Versuche nahe. Die anfangs imponierenden Erfolge, die HEILBRONNER und sein Schüler ENGELHARD wiederholt bei Bettruhe, Isolierung, gelegentlich mit Kaltwasserbehandlung kombiniert, sahen, und die ein solches Verfahren zum Mittel der Wahl zu machen schienen, konnten später nur ganz vereinzelt bestätigt werden. Dieses Verfahren zeigt sich nicht nur in vielen Fällen als wirkungslos, sondern bei den von HEILBRONNER „geheilten“ Fällen selbst blieben Rückfälle nicht aus. Man wird daher auch Erfolge, wie sie WESTPHAL bei zwei nur einige Wochen bzw. Monate beobachteten Fällen auf psychotherapeutischem Wege erzielt hat, erst nach jahrelanger Beobachtung als gesichert ansehen können. Trotz aller Vorsicht in der Bewertung dieser Ergebnisse steht aber die Tatsache gelegentlicher Erfolge fest und rechtfertigt die Ansicht von WESTPHAL, daß keine Möglichkeit psychotherapeutischer Beeinflussung außer acht gelassen werden solle.

Hinsichtlich der rein medikamentösen Therapie ändert an der Tatsache der Erfolglosigkeit der Brom- und Luminalbehandlung auch der in einigen wenigen Fällen erzielte günstige Einfluß nichts, zumal auf der anderen Seite nicht selten, besonders von POHLISCH, über eine Häufung der Anfälle bei Gebrauch dieser Mittel berichtet wird. In einzelnen Fällen sind Erfolge mit Adalin, Coffein, Tenosin, Thyreoidin, Kalk und Tct. Valeriana erzielt worden, denen aber eine allgemeinere Bedeutung nicht zukommt, weil sich diese Mittel in vielen anderen Fällen als wirkungslos erwiesen haben.

Von grundsätzlichem Interesse sind, wie sich später zeigen wird, die vorübergehenden Erfolge der Atropinbehandlung, über die OPPENHEIM berichtet hat; auch wir selbst verfügen über einige gleiche Erfahrungen. Mit Ephedrin, einem dem Adrenalin nahestehenden Sympathicusreizstoff, konnte ZAHORSKY Erfolge

erzielen, und zwar mit einer Dosierung von 2mal täglich  $\frac{3}{8}$  grain = 0,024 g Ephedrinsulphat (1 grain = ca. 65 mg;  $\frac{3}{8}$  grain = ca. 24 mg), bei einem seiner 3 Fälle waren zur Zeit der Veröffentlichung die Anfälle seit 6, bei einem anderen seit 5 Monaten ausgeblieben. ZAHORSKY hält selbst seine Versuche nicht für abgeschlossen, teilt sie aber mit, um die Pädiater zu weiterer Prüfung anzuregen; er hofft, daß dieses Mittel auch von differentialdiagnostischer Bedeutung gegenüber dem epileptischen Petit mal werden könnte und teilt eine einschlägige Beobachtung mit. Wir selbst haben uns, ehe uns die Mitteilung von ZAHORSKY bekanntgeworden ist, bemüht, geeignete Fälle für diese Behandlung zu finden, leider waren solche aber weder in der Breslauer Nervenlinik noch in der Kinderklinik, deren Interesse wir ebenfalls auf dieses Mittel gelenkt haben, in den letzten Monaten zur Beobachtung gekommen. Wir selbst versprechen uns aus Gründen, die im Zusammenhang mit den ätiologischen Erwägungen eingehender zu erörtern sein werden, viel von einer Ephedrin- bzw. Ephetoninbehandlung der Pyknolepsie, zumal diese Mittel sich bei der bisher therapeutisch ebenfalls unbeeinflußbaren echten Narkolepsie sehr gut bewährt haben, wie verschiedentlich, vor allem durch JANOTA, DOYLE und DANIELS sowie von THIELE und BERNHARD berichtet worden ist; auch wir selbst konnten bereits gelegentlich über einige gleiche günstige Erfahrungen berichten. Bei dieser Behandlung kann man von der von ZAHORSKY angegebenen Dosierung ausgehen und wird also 2mal täglich, und zwar früh und mittags je 0,025 g Ephedrinsulphat geben und je nach Bedürfnis und Konstitution des Kranken die Dosis um ein Geringes vermehren oder vermindern. Treten Erscheinungen auf wie Unruhe, Herzklopfen oder unruhiger Nachtschlaf, so wird die Dosis verringert werden oder unter Umständen sogar die Behandlung ausgesetzt werden müssen. Im übrigen kann das Mittel nach den bisherigen Erfahrungen lange Zeit hindurch ohne Schaden genommen werden (THIELE und BERNHARD).

Therapeutisch sind daneben alle Maßnahmen zu empfehlen, die von günstigem Einfluß auf den seelischen und körperlichen Allgemeinzustand sind, also Verhütung von Überanstregungen, Fürsorge für ausreichenden Nachtschlaf, gesunde Kost, geregelte Verdauung, reichlichen Aufenthalt in frischer Luft, Vermeidung von Genußgiften, gegebenenfalls Entfernung aus dem häuslichen Milieu; Land- und Gebirgsaufenthalt wirken häufig günstig. In anderen Fällen wird Psychotherapie angezeigt sein.

### Pathogenese. — Ätiologie.

Versuche, von der Symptomatologie des Einzelanfalls und des gesamten Krankheitsbildes her die der Pyknolepsie zugrunde liegenden pathogenetischen Mechanismen einer Klärung näherzubringen, sind bisher nur vereinzelt unternommen worden. Die überwiegende Mehrzahl der Autoren begnügte sich mit rein ätiologischen Betrachtungen, ohne des weiteren dazu Stellung zu nehmen, wie etwa bei einer Hysterie, einer Neuro- oder Psychopathie gerade diese wohl umschriebene Krankheitsform entstanden zu denken ist. Besonders auf Grund der Erfahrungen mit der Affektepilepsie erschien einem Teil der Autoren das Auftreten epileptischer und epilepsieähnlicher Anfälle wie der pyknoleptischen bei Psycho- und Neuropathen ohne weiteres verständlich.

Von den wenigen Autoren, die sich mit der Pathogenese der Pyknolepsie eingehender befaßt haben, ist in erster Linie FRIEDMANN zu nennen. Er faßte

den Zustand als Ausdruck von „Gehirnmüdigkeit“ auf, an dessen Zustandekommen mehrere Faktoren wie Spasmophilie, nervöse Ermüdung, Hysterie und vasomotorische Schwankungen im Gehirn mitwirken. In ähnlicher Weise nimmt ROHDE an, daß die Hauptrolle bei der Genese ein vasomotorisches Moment spiele, ohne jedoch im einzelnen auf die pathogenetischen Faktoren einzugehen. In eine völlig andere Richtung führt die Anschauung von BENJAMIN und HINST, die unter dem Einfluß moderner psychologischer Anschauungen die gehäuften kleinen Anfälle unter Bedingungen entstanden denken, die dem Zustandekommen der Abwendungsreaktion günstig sind, also bei Verlegenheit, schlechtem Gewissen, Beschämung, peinlicher Überraschung. Sie beruhen danach auf der Tendenz, vorübergehend den Kontakt mit der Umwelt abzurechen, und ständen damit in Parallele zum Fingerlutschen und zur Onanie. Diese Auffassung fände eine Stütze in der Tatsache, daß der überwiegende Teil, 70%, der Kranken Mädchen seien, die stärker als die Knaben zu derartigen Reaktionen neigten. Abgesehen davon, daß die Geschlechtsverteilung nur etwa  $\frac{3}{5}$  Mädchen und  $\frac{2}{5}$  Knaben beträgt, scheint mit dieser Auffassung das Verständnis für ein Leiden kaum wesentlich gefördert zu sein, das in den meisten Fällen ohne erkennbaren äußeren Anlaß entsteht und sich Jahre hindurch in zahlreichen, oft vom Petit mal nicht zu trennenden Anfällen äußert und so häufig in ein rein epileptisches Leiden übergeht. Eine ähnliche Stellungnahme zeigt WESTPHAL, dem das Verdienst zukommt, auf die Notwendigkeit eingehenderer Betrachtung der Anfallssymptomatologie hingewiesen zu haben; die Frage, ob das Leiden organisch oder hysterisch sei, erscheine ihm verfehlt, es sei vielmehr festzustellen, was am pyknoleptischen Geschehen psychogen und was organisch sei. Ausgehend von den Fällen, in denen dem Ausbruch des Leidens ein Schreckerelebnis unmittelbar vorangeht, sieht er im Einzelanfall den Ausdruck eines physiologischen Shocks, der als abgeschwächter Totstellreflex aufgefaßt werden könne; in der Folge trete dann eine allmähliche Automatisierung der Anfälle nach den Gesetzen der willkürlichen Reflexverstärkung und Einschleifung ein, wie sie von der Hysterie bekannt sei. In der Literatur fänden sich zahlreiche Hinweise, daß viele, aber nicht alle Pyknolepsiefälle sich ähnlich aufbauen. Dazu ist zu sagen, daß sich aus der Tatsache des unmittelbaren Vorangehens eines Schreckerelebnisses ein Schluß auf die Natur eines Anfallsleidens nicht ziehen läßt, da von BIRK, HUSLER, ZAPPERT u. a. auch die Möglichkeit einer Auslösung einer Epilepsie durch Schreck angenommen wird; in Fall 10 von STIER wird sogar berichtet, daß sich die mehrjährige Pyknolepsie im Gefolge eines schreckhaften Erlebnisses in Epilepsie gewandelt habe. WESTPHAL scheint auch die Häufigkeit des Auftretens vasomotorischer Erscheinungen im pyknoleptischen Anfall, die wir nur etwa bei einem Viertel der 102 Fälle berichtet fanden, zu überschätzen. Für die weitere Annahme von WESTPHAL, daß die gehäuften kleinen Anfälle auch in ihrer Motorik und im psychischen Verhalten deutliche Beziehungen zum normalen Schrecksyndrom zeigen, können in der Symptomatologie des typischen kleinen Anfalls keine ausreichenden Belege gefunden werden, da die Motorik sehr häufig von derjenigen des epileptischen Petit mal nicht zu unterscheiden ist, und andererseits das psychische Verhalten durch den Anfall in keiner Weise beeinflußt wird; bei Anfällen, in denen es zu Affektäußerungen irgendwelcher Art kommt, besteht sogar ernster Zweifel an der Zugehörigkeit zur Pyknolepsie. Trotzdem erscheinen die Ausführungen von

WESTPHAL recht beachtenswert, einmal deswegen, weil sie die Aufmerksamkeit auf die pathogenetische Auswertung des Symptombildes lenken, und zum anderen wegen des Versuches, den großen Einfluß seelischer Faktoren aus dem Wesen des Leidens heraus zu erklären.

Eine eingehendere Analyse der Symptomatologie des pyknoleptischen Anfalls wird von seinem Kardinalsymptom, der meist unvollkommenen Bewußtseinsstörung, auszugehen haben. Die Unvollkommenheit dieser Störung, bei der es kaum jemals zu einer vollkommenen Unterbrechung, sondern nur zu einem vorübergehenden Stillstand der Denktätigkeit kommt, macht es von vornherein wenig wahrscheinlich, daß es sich dabei um eine corticale Störung handelt. Auch die Tatsache des Ausbleibens intellektueller und psychischer Veränderungen ist kaum mit einer so häufigen, die Hirnrinde selbst in Mitleidenschaft ziehenden Störung in Einklang zu bringen. Daher liegt der Gedanke nahe, daß der vorübergehende Stillstand der geistigen Tätigkeit von einer anderen Stelle des Zentralnervensystems ausgelöst ist. Da in  $\frac{3}{4}$  aller Fälle Blicksymptome im Anfall beobachtet sind, ist anzunehmen, daß die dem Kernsyndrom des pyknoleptischen Anfalls zugrunde liegenden pathogenetischen Mechanismen auf den Hirnstamm, und zwar insbesondere auf den Bereich der Corpora quadrigemina bzw. der Haube der Pedunculi zu beziehen sind. Mit Rücksicht darauf, daß GRUHLE diese bereits früher geäußerte gleiche Anschauung offenbar falsch aufgefaßt hat, muß besonders betont werden, daß dadurch natürlich nicht der „Sitz“ des Leidens erwiesen werden soll; an der betreffenden Stelle wurde auch ausdrücklich nur von dem „Angriffspunkt der irritativen Noxe“ gesprochen. Die pyknoleptische Bewußtseinstrübung würde sich dann durch eine kurze Abdrosselung der der Hirnrinde zuströmenden Impulse vom Hirnstamm, insbesondere vom Mittelhirn, aus erklären lassen. Die gleiche Auffassung äußern RATNER und STARGARDTER. RATNER spricht von einer „cortico-petalen“ Genese der Bewußtseinsstörung durch Abriegelung der Hirnrinde vom Hirnstamm aus, und STARGARDTER nimmt in gleichem Sinne eine „Sperrung“ eines großen Teils der Hirnrinde an.

Die unvollkommene Bewußtseinstrübung des pyknoleptischen Anfalls entspricht weitgehend dem Geisteszustande bei jenem häufig bei Gesunden auftretenden Zustande, der mit einem volkstümlichen Ausdruck als „Schlafen mit offenen Augen“ bezeichnet wird; auch äußerlich besteht weitgehende Übereinstimmung, da das „Schlafen mit offenen Augen“ meist mit „Starren“ verbunden ist, das ja auch beim pyknoleptischen Anfall ein ziemlich häufiges Symptom darstellt. Auch hierbei kommt es zu einem vorübergehenden Stillstande der geistigen Leistungen, ohne daß die Beziehungen zur Umwelt völlig aufgehoben sind. Wie so häufig, so scheint auch hier der volkstümlichen Bezeichnung ein tieferer Sinn innezuwohnen, indem dieses „Schlafen mit offenen Augen“ ursprünglich wohl immer auf dem Boden von Müdigkeit und Erschöpfung entsteht und daher tatsächlich als partieller Schlafzustand aufgefaßt werden kann. Man wird dabei unwillkürlich an die Anschauung von FRIEDMANN erinnert, der den pyknoleptischen Anfall als Ausdruck von „Gehirnmüdigkeit“ aufgefaßt hat. Die Beziehungen zum Schlafmechanismus werden aber bei genauer Betrachtung des pyknoleptischen Kernsyndroms mit seinen Blickbewegungen noch deutlicher. Unter diesen ist bekanntlich der „Blick nach oben“ am häufigsten. Da die Augäpfel im Schlaf meist Divergenzstellung nach oben



(PIETRUSKY u. a.) zeigen, scheint damit der Hinweis gegeben, daß das Kernsyndrom des pyknoleptischen Anfalls nicht nur hinsichtlich seiner psychischen, sondern auch seiner physischen Komponente in Beziehung zum Schlafmechanismus steht und somit weitgehend einem partiellen Schlafzustande entspricht. Nach moderner wissenschaftlicher Anschauung, die sich vor allem auf die Erfahrungen an der Encephalitis epidemica mit ihrer Kombination von Störungen des Schlafmechanismus mit Augenmuskelstörungen stützt, und die sich in erster Linie an den Namen ECONOMO knüpft, sind wichtigste Teile des zentralen Regulationsmechanismus für die Schlaf-Wachperiodik im Hirnstamm und besonders an der Grenze vom Mittel- zum Zwischenhirn lokalisiert zu denken. Eine solche Auffassung vom Wesen des pyknoleptischen Kernsyndroms läßt sich somit völlig mit den vorangegangenen Ausführungen, in denen sowohl die Bewußtseinsveränderung wie die Blickstörungen auf Hirnstammelementen bezogen werden konnten, in Einklang bringen. Im Rahmen der späteren ätiologischen Betrachtungen wird zu prüfen sein, ob auch noch andere Anhaltspunkte dafür vorhanden sind, daß Beziehungen zwischen der Pyknoleptie und dem Schlafmechanismus bestehen.

Zu den soeben hinsichtlich ihrer Pathogenese behandelten Symptomen des kleinen Anfalls treten aber in den meisten Fällen noch eine Reihe anderer Erscheinungen, die in gleicher Weise beim epileptischen Petit mal vorhanden sind. Auf diese Weise bildet die Symptomatologie des kleinen Anfalls ein Gemisch von Erscheinungen des epileptischen Formenkreises mit solchen völlig andersartiger Natur. Die Entlehnung der Symptome aus zwei wesensverschiedenen Formenkreisen gilt aber nicht nur für den Einzelanfall, sondern für den gesamten Krankheitsverlauf, so daß es Aufgabe der nun folgenden ätiologischen Betrachtung sein wird, den Grundlagen dieser ungewöhnlichen Symptomverflechtung nachzugehen.

An den Anfang der Besprechung der *Ätiologie* des Leidens gehört die Feststellung, daß es nicht möglich ist, dieses Nebeneinander von nichtepileptischen und epileptischen Erscheinungen dadurch zu erklären, daß man, wie es wiederholt geschehen ist, je nach dem Verlaufe des Leidens einen Teil der Fälle auf eine neuro- bzw. psychopathische, andere Fälle dagegen auf eine epileptische Grundlage zurückführt. Eine solche Trennung wird den wirklichen Verhältnissen nicht gerecht, weil sich die Symptome unlöslich miteinander verflechten; so gibt es neben den Fällen, die in Heilung ausgehen, obwohl bei ihnen die Symptome des Einzelanfalls oder das Auftreten einzelner großer Anfälle oder die Erblichkeitsverhältnisse unzweifelhafte Hinweise auf eine epileptische Genese zu geben scheinen, solche, die in Epilepsie ausgehen, obwohl sich bei ihnen das gesamte Krankheitsbild völlig harmlos gestaltet.

Aber auch die Annahme einer rein epileptischen Genese, die von einer Reihe von Autoren, von denen nur BOLTEN, FOERSTER und REDLICH genannt seien, vertreten wird, kann nicht befriedigen, da die gesamte Symptomatologie des Leidens unzweifelhaft eine Reihe nichtepileptischer Züge zeigt, und die Prognose des Leidens doch günstiger ist als diejenige der kindlichen Epilepsie. Aus dieser Erkenntnis heraus haben einige Autoren wie MOREAU und HACKEMANN der Pyknoleptie eine Sonderstellung im Rahmen der Epilepsie zugesprochen, und STÖCKER u. a. meinten, daß man die Pyknoleptie in einem erweiterten Epilepsiebegriff aufgehen lassen könne. Wenn HACKEMANN von einer Epilepsie „mit

unbedingt guter Prognose“ spricht, so kommt man dadurch einer Klärung des Problems ebenfalls nicht näher, denn nach dem derzeitigen Stand des Wissens handelt es sich entweder um Epilepsie, dann ist damit die Annahme einer absolut guten Prognose unvereinbar, oder es handelt sich um ein Leiden mit absolut guter Prognose, dann kann es wiederum keine Epilepsie sein. — In diesem Zusammenhange sei auch kurz die Ansicht von HOMBURGER angeführt, der für die gehäuften kleinen Anfälle eine biologisch befristete Anlage annimmt. Da aber bei der Pyknolepsie nicht selten in der zweiten Hälfte des 2. Lebensjahrzehnts, ja sogar noch im 3. Lebensjahrzehnt Übergänge in Epilepsie stattfinden, und da weiterhin Fälle bekannt sind, bei denen noch im 4. Lebensjahrzehnt typische Anfälle vorhanden sind, kann auch dieser Anschauung eine grundsätzliche Bedeutung nicht zugesprochen werden.

Der vorübergehend von FRIEDMANN vertretenen Auffassung, daß die Pyknolepsie auf dem Boden von „Narkolepsie“ entsteht, kommt wohl nur noch historische Bedeutung zu. Eine solche Auffassung konnte wohl auch nur zu einer Zeit aufkommen, in der das Krankheitsbild der „echten Narkolepsie“ kaum bekannt war, und in der kaum größere Erfahrungen darüber vorlagen, daß „Narkolepsie“ im Sinne von Neigung zu echten Schlafzuständen kein selbständiges Krankheitsbild, sondern nur ein bei den verschiedensten, insbesondere organischen Krankheiten auftretendes Symptom darstellt. Auch die Symptomatologie der gehäuften kleinen Anfälle war damals noch wenig bekannt, so daß eine Verwechslung des Anfalls mit einem kurz dauernden echten Schlafzustand verständlich wird. Schließlich hat offenbar der Zufall insofern eine wichtige Rolle gespielt, als FRIEDMANN mehrfach bei seinen Fällen neben den Anfällen echte Schlafzustände feststellte, eine Beobachtung, wie sie späterhin nur noch ganz vereinzelt gemacht werden konnte. Wenn sich demnach auch die Annahme einer narkoleptischen Genese der gehäuften kleinen Anfälle als unzutreffend erwiesen hat, so wird doch zu zeigen sein, daß zwischen dem Krankheitsbild der „echten Narkolepsie“ und der Pyknolepsie enge Beziehungen bestehen.

Bei den bisherigen Betrachtungen sind nur diejenigen Ansichten über die Ätiologie angeführt worden, in denen das Leiden ursächlich auf eine einzige Ursache zurückgeführt wurde. Im folgenden sind nun diejenigen Urteile anzuführen, die eine komplexere Verursachung des Leidens voraussetzen und damit den wirklichen Verhältnissen näherkommen. FRIEDMANN, der sich im Laufe von 10 Jahren 3mal eingehend mit diesem Problem beschäftigt hat, hat unter Aufgabe anderer Anschauungen schließlich angenommen, daß mehrere Faktoren wie Spasmophilie, nervöse Ermüdung, Hysterie und vasomotorische Schwankungen im Gehirn bei der Entstehung des Krankheitsbildes zusammenwirken; ursächlich dachte er dabei an einen „Defekt in den regulativen Faktoren selbst“ und nannte dabei „endokrine Drüsen, Epithelkörper, Thymus, Thyreoidea“. ROHDE sieht in den gehäuften kleinen Anfällen ein Mittelding zwischen Epilepsie, Hysterie und Schlafzuständen; sie träten besonders bei endogenen Nervösen auf, und zwar solchen mit spezieller Beteiligung des Gefäßapparates. Der wichtigste pathogenetische Faktor sei das vasomotorische Moment auf dem Boden einer verminderten Widerstandskraft des Zentralnervensystems, „meist unter Hinzutreten weiterer ätiologischer Faktoren“. Die Erkenntnis, daß der Entstehung des Leidens verschiedene Elemente zugrunde liegen müssen, führte OPPENHEIM dazu, die gehäuften kleinen Anfälle den „intermediären

Krampfarten<sup>44</sup> zuzurechnen; sie ständen gewissermaßen zwischen der Epilepsie und der Psychopathie und übernahmen von beiden Seiten Eigenschaften; er betont, daß kein einziges Merkmal einen grundlegenden Unterschied zwischen der Epilepsie und der Pyknolepsie bildet. In ähnlicher Weise äußert sich ZAPPERT. FRISCH scheint mit seiner der eben vorgetragenen nahestehenden Anschauung, daß die gehäuften kleinen Anfälle nicht mit Epilepsie zu identifizieren seien, daß aber beiden Erkrankungen „unzweifelhaft ein gemeinsames Wurzelmycel“ zugrunde liege, den wirklichen Verhältnissen sehr nahekommen; auch seine Forderung an die spätere Forschung, das Gemeinsame und Trennende dieser Krankheitsformen zu untersuchen, erscheint vollauf berechtigt. Die Anschauung von FRISCH wird aber den wirklichen Bedingungen deshalb nicht völlig gerecht, weil sie das ätiologische Problem nur nach einer Richtung hin zu klären sucht, während es die nichtepileptischen Komponenten unberücksichtigt läßt.

Bei RATNER dagegen, der die Pyknolepsie dem von ihm aufgestellten Krankheitsbegriff der Diencephalosen zuordnet, zu denen er auch die echte Narkolepsie zählt, tritt wiederum die epileptische Komponente zu stark in den Hintergrund. Die Pyknolepsie beruht nach RATNER ebenso wie die anderen Krankheiten dieser Gruppe auf einer Insuffizienz des Hypophyse-Zwischenhirnsystems, der röntgenologisch gewisse Sellavarianten entsprechen sollen. Die subcorticale Genese des Leidens soll auch das Erhaltenbleiben von Intelligenz und Psyche erklären; die Bewußtseinstörung sei „cortico-petaler“ Natur und entstehe durch Abdrosselung der Rinde vom Hirnstamm aus. RATNER erkennt im Sinne unserer früher gemachten Ausführungen auch die Berechtigung an, das Leiden auf eine Epilepsie mit dem Angriffspunkt der irritativen Noxe im Mittelhirn zu beziehen, rechnet aber andererseits Fälle, „die nachher ihre epileptische Natur verrieten, aber das Schicksal der ersteren (Ref.: der gutartigen Verläufe) teilten“, zur Pyknolepsie. Damit sind aber nur diejenigen Fälle berücksichtigt, die in die nicht-demente Form der Epilepsie (BINSWANGER-REDLICH) ausklingen, während die später zur epileptischen Demenz führenden Fälle unberücksichtigt bleiben.

Eine ätiologische Betrachtungsweise, die den beiden Komponenten des Leidens gerecht zu werden versucht, wird einmal von der Frage auszugehen haben, ob Anhaltspunkte dafür vorhanden sind, daß es sich bei den Beziehungen zwischen dem pyknoleptischen Kernsyndrom und einem partiellen Schlafzustand nicht um eine äußere Analogie, sondern um eine wesensmäßige Übereinstimmung handelt. Bei den Pyknoleptikern hatten sich eine Reihe von Symptomen gezeigt, die auf Funktionsanomalien im Bereiche des vegetativen Systems hinwiesen. Schon bei oberflächlicher Betrachtung lassen sich dabei drei Gruppen von Erscheinungen herausheben, nämlich solche, die auf eine allgemeine vasomotorische Labilität, solche, die auf eine besondere Ansprechbarkeit des Vagus, und schließlich solche, die auf Anomalien des Schlafmechanismus hinweisen. Wieweit bei dem Zustandekommen der gehäuften kleinen Anfälle vasomotorische Störungen im Bereiche gewisser zentralnervöser Bezirke eine Rolle spielen, kann nicht sicher entschieden werden. Sicher ist lediglich das nicht seltene Auftreten leichter vasomotorischer Erscheinungen im Anfall. In einer weiteren Reihe von Fällen wurden gewisse Pulsanomalien festgestellt, die ebenso wie die mehrfach beobachtete günstige Wirkung von Atropin und die von BATTIGELLI berichtete Überempfindlichkeit gegen Pilocarpin auf

Vagotonie hinwiesen. Schließlich konnten eine Reihe von Erscheinungen, unter ihnen auch das mehrfach festgestellte nächtliche Einnässen der Pyknoleptiker, auf Anomalien des Schlafmechanismus bezogen werden.

Die Schlaf-Wachperiodik steht als vitale Grundfunktion in engster Beziehung zum vegetativen Gesamtgeschehen im Organismus, dessen wichtigste regulative Zentralstellen sich im Hirnstamm und insbesondere im Mittel- und Zwischenhirn befinden. Unter den modernen Physiologen vertritt vor allem HESS die Auffassung, daß dem Parasympathicus für den Schlafmechanismus insofern besondere Bedeutung zukommt, als die physiologischen Vorgänge während der Schlafphase im wesentlichen seiner Herrschaft unterstehen. Unter Berücksichtigung der eben angeführten vegetativen Symptome liegt der Gedanke nahe, daß der im pyknoleptischen Kernsyndrom zum Ausdruck kommende partielle Schlafzustand auf der Grundlage einer besonderen, der Vagotonie und den zentralen Regulationsmechanismen des Schlafzustandes nahestehenden vegetativen Stigmatisation entsteht. Eine solche Störung wäre dann nach ECONOMO vor allem auf das Grenzgebiet zwischen Mittel- und Zwischenhirn zu beziehen.

Durch eine solche Betrachtungsweise rückt die Pyknolepsie sowohl symptomatologisch wie genetisch in die Nachbarschaft der echten Narkolepsie, deren Kardinalsymptome ebenfalls partielle Schlafzustände allerdings anderer Art, nämlich in Form der „krankhaften Dissoziationszustände“ (C. ROSENTHAL) bilden, und die ebenfalls auf Störungen im Bereich der vegetativen Zentralstellen im Hirnstamm bezogen werden konnten (RATNER, C. ROSENTHAL). Auf enge physiologische Beziehungen zwischen diesen beiden Krankheitsgruppen deutet ferner die Tatsache hin, daß sich auch bei der echten Narkolepsie sehr häufig ausgesprochene Vagotonie findet, worauf erst kürzlich THIELE und BERNHARD hingewiesen haben. Schließlich weist auch der Umstand, daß neben den relativ häufigen Fällen postencephalitischer echter Narkolepsie auch einige wenige Fälle postencephalitischer Pyknolepsie (RATNER, LHERMITTE und NICOLAS), kombiniert mit echter Narkolepsie, bekanntgeworden sind, auf Beziehungen dieser beiden Krankheitsgruppen hin. Es muß unentschieden bleiben und kann nur als Vermutung geäußert werden, daß beiden Leiden eine weitgehend übereinstimmende Pathogenese zugrunde liegt, und daß die symptomatologischen Unterschiede einerseits dadurch bedingt sind, daß die echte Narkolepsie besonders eine Erkrankung männlicher Jugendlicher und Erwachsener, die Pyknolepsie dagegen eine solche kindlicher Individuen mit vorwiegender Beteiligung des weiblichen Geschlechts darstellt; zudem könnte auch der deutliche epileptische Einschlag bei der Pyknolepsie zu der Andersartigkeit der Symptomatologie beitragen.

Auch die psychische Gesamtverfassung der Pyknoleptiker mit ihrer affektiven Labilität und der großen Anzahl temperamentmäßiger Abweichungen vom normalen Durchschnitt ergibt Hinweise auf gewisse Anomalien im Bereiche der vegetativen Zentralstellen im Hirnstamm. Nach EWALD bilden vegetativer Gesamtzustand, Biotonus und Temperament eine biologische Reihe, die in engen Beziehungen zum Zustande der vegetativen Zentralstellen steht. Auf diese Weise lassen sich auch Beziehungen des Zustandes der vegetativen Zentralapparate zum manisch-depressiven Formenkreise aufzeigen. Tatsächlich findet sich ja nicht nur unter den Pyknoleptikern selbst, sondern auch in ihrem Erbkreise eine Reihe von Persönlichkeiten, die durch meist leichte Anomalien aus diesem

Formenkreise charakterisiert sind. Auch RATNER nimmt Beziehungen zwischen der echten Narkolepsie, der Pyknolepsie und dem manisch-depressiven Formenkreise an, indem er letztere auch den Diencephalosen zurechnet.

Die vegetative Komponente im Wesen der Pyknolepsie erklärt zwanglos die starke Abhängigkeit ihres Krankheitsverlaufes von allgemein-körperlichen und seelischen Faktoren. Die besondere „Ich-Nähe“ vegetativer Vorgänge macht es verständlich, daß einem labilen und stark ansprechbaren vegetativen Apparat auch eine starke affektive Ansprechbarkeit entspricht, so daß äußere und insbesondere affektive Momente bei derartigen Persönlichkeiten von besonders starkem Einfluß auch auf physiologische Vorgänge werden sein können. Die vegetative Komponente erklärt weiterhin, daß günstige äußere Bedingungen unter Umständen sogar Heilwirkung haben können, ohne daß deshalb die Annahme einer hysterischen, psychopathischen oder neurotischen Genese des Leidens erforderlich ist.

Auf die zahlreichen Hinweise von Beziehungen der Pyknolepsie zur Epilepsie braucht nicht mehr eingegangen zu werden. Versucht man die unlösliche Verknüpfung epileptischer und nichtepileptischer Wesenszüge zu klären, so kommen vor allem drei Möglichkeiten in Betracht, nämlich einmal könnte eine Anlage zur Epilepsie, über deren Art hier im einzelnen nichts ausgesagt zu werden braucht, mit einer solchen zu der besprochenen besonderen Art vegetativer Stigmatisation zusammentreffen; zum anderen könnte es sich um eine komplexe Anlage zu einer spezifischen zentral-vegetativen Anomalie handeln, in der die Anlage zur Epilepsie eingeschlossen ist, und schließlich könnte in Zusammenfassung der bisher genannten Möglichkeiten ein Zusammentreffen zweier an sich zwar verschiedener, aber auf gleiche oder verwandte Funktionssysteme bezüglicher und sich daher teilweise überschneidender bzw. koppelnder Anlagen vorliegen. Ganz allgemein kommt nach VON PFAUNDLER den Diathesen, insbesondere der „neuropathischen“, bei der es sich ja sehr häufig um eine solche „vegetopathischer“ Art handelt, die Neigung zu, sich mit anderen zu koppeln. Ferner ist der bereits erwähnte Hinweis von FRISCH auf das „gemeinsame Wurzelmycel“ von Epilepsie und Pyknolepsie anzuführen; bei beiden Leiden spielen vegetative Faktoren eine bedeutsame Rolle, wobei nur auf die Stoffwechselanomalien der Epileptiker und die Bedeutung vasomotorischer Vorgänge für die Anfallsentstehung hingewiesen zu werden braucht. Ferner ist bekannt, und VON VERSCHUER hat erst kürzlich wieder darauf hingewiesen, daß beispielsweise eine Erbanlage die Hauptanlage sein kann, auf die andere Erbanlagen in förderndem oder hemmendem Sinne abändernd einzuwirken vermögen. Auf diese Weise können quantitative Unterschiede in der Ausprägung des Merkmals entstehen oder das Erscheinen desselben völlig unterbleiben; nach VON VERSCHUER handelt es sich dann um „unvollkommenen Durchschlag einer Erbanlage durch andere Erbanlagen“. Tierversuche hätten erwiesen, daß dieselbe Anlage in dem einen Körper eine günstige, in dem anderen eine ungünstige Bereitschaft vorfinde, „so daß sie in dem ersteren Falle einen hohen, in dem letzteren Falle einen niedrigen Durchschlag zeigt, oder sich in qualitativ verschiedener Weise äußert“. Ein Beispiel für solche Vorgänge sei z. B. die kongenitale Hüftverrenkung, die beim weiblichen Geschlecht 5—6mal häufiger als beim männlichen Geschlecht aufträte, und bei der die linke Körperhälfte  $1\frac{1}{2}$ mal so häufig befallen sei als die rechte.

Das eigenartige doppelgesichtige Wesen der Pyknolepsie, bei der es sich einmal um eine nach Symptombild und Verlauf harmlose Affektion des Kindesalters, zum anderen um eine letztlich zu schwerster Beeinträchtigung der Persönlichkeit des Trägers führende Krankheit handeln kann, würde dann auf das Zusammentreffen zweier an sich zwar verschiedener, aber teilweise wesensverwandter und gekoppelter Anlagen zurückführbar sein. Die eine dieser Anlagen bedingt eine *spezifische vegetative Stigmatisation*, die zum Vagus, zum zentralen Schlafmechanismus und weiterhin wohl auch zum manisch-depressiven Formenkreise Beziehungen aufweist, während sich die andere Anlage weitgehend mit derjenigen zur *genuinen Epilepsie* deckt. Der Verlauf des Leidens würde dann zwar wesentlich von der Durchschlagkraft der einzelnen Anlagen abhängen, aber die rein vegetative Komponente bedingt, daß auch äußere Faktoren von tiefgreifendem Einfluß auf die Entwicklung des Leidens sein können, so daß unter Umständen günstige Faktoren, die die seelische und körperliche Widerstandskraft erhöhen, von günstiger, ja sogar heilender Wirkung sein können, dagegen ungünstige Einflüsse einer späteren Entwicklung zur Epilepsie werden die Wege ebnen können.

Der Umstand, daß für den vorliegenden Versuch der Klärung eines Krankheitsgeschehens, dessen pathophysiologische Grundlagen äußerst komplizierter Natur sind, nur relativ wenige gesicherte Unterlagen zur Verfügung stehen, zwingt dazu, jede sich bietende Erklärungsmöglichkeit auszunutzen. Aus diesem Grunde soll hier nach Abschluß der ätiologischen Betrachtungen noch auf einen besonderen Punkt hingewiesen werden. Pyknoleptiker und kindliche Epileptiker unterscheiden sich hinsichtlich ihrer körperlich-seelischen Gesamtverfassung nach zwei Richtungen aufs eindringlichste voneinander, nämlich durch das praktisch völlige Fehlen aller Hinweise auf organische Veränderungen im Bereiche des Zentralnervensystems und den sehr hohen Prozentsatz guter und übernormaler Intelligenzen bei den Pyknoleptikern, während die entsprechenden Verhältnisse bei den Epileptikern erheblich ungünstiger liegen. Bei der Entstehung einer Epilepsie spielt bekanntlich die epileptische Krampfbereitschaft des Organismus eine bedeutende Rolle. Die erwähnten Befunde bei der Pyknolepsie weisen auf ein organisch intaktes Zentralnervensystem hin, und die gute intellektuelle Leistungsfähigkeit scheint auf eine besonders funktionstüchtige Großhirnrinde schließen zu lassen. Es ist somit daran zu denken, daß der Ausbildung einer echten Epilepsie beim Pyknoleptiker eine anlagegemäß vorhandene besondere Funktionstüchtigkeit des Großhirns entgegenwirkt, während andererseits gewisse Hirnstammgebiete besonders funktionslabil und angreifbar erscheinen.

### **Nosologische Stellung. — Eugenische Bedeutung. — Schluß.**

Die bisherigen Betrachtungen haben ergeben, daß die Pyknolepsie im wahren Sinne des Wortes ein intermediäres Anfallsleiden darstellt, das Elemente zweier Krankheitsgruppen enthält, sich aber mit keinem dieser Leiden völlig deckt. Somit stellt die Pyknolepsie nosologisch ein durchaus selbständiges, mit keiner bisher bekannten anderen Erkrankung völlig zu identifizierendes Leiden dar, wenn auch seine Grenzen einerseits gegenüber einer spezifischen Vegetopathie, andererseits gegenüber der Epilepsie fließend sind. Hinsichtlich der Nomenklatur liegt kein Anlaß zu einer Änderung vor, da die Bezeichnung „Pyknolepsie“ allen Ansprüchen genügt, zumal in ihr auch die Beziehung zur Epilepsie

sprachlich zum Ausdruck kommt. Gegenüber der ebenfalls durchaus zutreffenden Bezeichnung „gehäuften kleine Anfälle des Kindesalters“ bietet sie den Vorteil, daß sich von ihr ein Adjektiv bilden läßt. Bei Anfällen, die für eine diagnostische Entscheidung zu kurz beobachtet sind, empfiehlt sich die Bezeichnung „pyknoleptischer Anfallstyp“.

Hinsichtlich eugenischer Gesichtspunkte, die ja gerade in unseren Tagen die ihnen zukommende Beachtung und gesetzgeberische Verankerung, in die auch die Epilepsie einbezogen ist, gefunden haben, ist zu sagen, daß die unzweifelhafte Beziehung der Pyknolepsie zur Epilepsie zur Vorsicht mahnt. Nach den bisherigen Erfahrungen kann zwar die Pyknolepsie gesetzlich sicherlich keinesfalls auf die gleiche Stufe mit der Epilepsie gestellt werden, aber auf der anderen Seite wird beim Ehepartner streng darauf geachtet werden müssen, daß sich in seinem Erbkreise keine auf Epilepsiebelastung verdächtigen Erscheinungen nachweisen lassen. Zu diesen gehören naturgemäß in erster Linie große epileptische Anfälle; darüber hinaus aber werden auch alle verdächtigen Anfälle, Trunksucht, organische Nervenleiden und, um sicher zu gehen, Linkshändigkeit und Migräne zu beachten sein. Die eheliche Verbindung eines an chronischer Pyknolepsie leidenden Individuums mit einem Partner, in dessen Erbkreise eine der genannten Erscheinungen nachweisbar ist, muß eugenisch als bedenklich bezeichnet werden. Aber auch bei Personen, die eine geheilte Pyknolepsie hinter sich haben, ist die Ehe mit einem solchen Partner keineswegs unbedenklich, da auch bei diesen Personen das Vorhandensein einer Anlage zur Epilepsie anzunehmen ist, wenn sie auch im Phänotypus nicht zum Ausdruck gekommen ist.

Die nunmehr abgeschlossenen Ausführungen haben ein recht düsteres Bild von einem Leiden aufgezeigt, das lange Zeit hindurch als vollkommen harmlos und gutartig angesehen worden ist. Auf der anderen Seite hat sich aber eine starke Abhängigkeit der Erkrankung von äußeren Faktoren ergeben. Diese beiden Erkenntnisse geben den dringenden Hinweis, keine Möglichkeit therapeutischer Einwirkung bei diesem Leiden außer acht zu lassen. Es besteht dann die Hoffnung, daß manchem der kleinen Kranken das traurige Schicksal eines Epileptikers erspart werden kann.

# III. Das Elektrodermatogramm und die Nahrungsreflexe des Menschen.

Von

HERMANN REGELSBERGER-Erlangen.

Mit 21 Abbildungen.

## Inhalt.

|   | Seite |
|---|-------|
| Literatur . . . . .   | 126   |
| I. Physiologische Vorbemerkungen . . . . .                                  | 128   |
| Die Korrelationen zwischen Zellmembran, elektrischem Potential und Reizung. | 128   |
| Methodik . . . . .  | 130   |
| Das Grundphänomen . . . . .   | 132   |
| Die biologischen Koordinaten . . . . .                                      | 132   |
| II. Die nervöse Steuerung der elektrischen Hautreaktion . . . . .           | 134   |
| Die Kongruenz der elektrischen Hautrhythmen . . . . .                       | 134   |
| Antagonistische Wirkungen . . . . .   | 135   |
| Die Embolie . . . . .   | 136   |
| Morbus RAYNAUD . . . . .  | 137   |
| Die Sklerodermie . . . . .  | 138   |
| Herpes zoster . . . . .   | 138   |
| Die Paraplegien . . . . .   | 138   |
| Die FOERSTERSche Operation . . . . .  | 140   |
| Das Dermatogesez . . . . .  | 141   |
| Die HEADSchen Zonen . . . . .   | 142   |
| III. Die Reflexgesetze der Nahrungsrhythmik . . . . .                       | 142   |
| Nahrungsreflexe der Haut . . . . .  | 142   |
| Nahrungsreflexe der Speicheldrüsen und der Magenschleimhaut . . . . .       | 143   |
| Nahrungsreflexe der Atmung . . . . .  | 144   |
| Die Hemmung der Nahrungsreflexe . . . . .                                   | 146   |
| Schema der bedingten und unbedingten Nahrungsreflexe . . . . .              | 147   |
| Der psycho-galvanische Reflex . . . . .                                     | 148   |
| Psycho-somatische Wechselbeziehungen . . . . .                              | 148   |
| IV. Die Deutung und die Aufgaben der Nahrungsrhythmik . . . . .             | 149   |
| Die Rhythmik der Hautwasserabgabe . . . . .                                 | 149   |
| Die Schweißdrüsen . . . . .   | 150   |
| Tagesrhythmik der Körpertemperatur . . . . .                                | 151   |
| Rhythmik der Wärmeabgabe . . . . .  | 151   |
| Die Nahrungsreflexe der Vasomotoren . . . . .                               | 152   |
| Allgemeine Nahrungsreflexe des Kreislaufes . . . . .                        | 152   |
| V. Die rhythmische Steuerung des Stoffwechsels . . . . .                    | 153   |
| Die rhythmische Tätigkeit der Leber . . . . .                               | 153   |
| Beziehungen zur spezifisch-dynamischen Wirkung . . . . .                    | 154   |
| Die Stoffwechselrhythmik als Regulationsvorgang . . . . .                   | 155   |
| Die spezielle Aufgabe der Nahrungsreflexe . . . . .                         | 156   |
| Die Beziehungen der Nahrungsreflexe zur Wärmeregulation . . . . .           | 157   |
| Die Beziehungen zu Grundumsatz und Gesamtstoffwechsel . . . . .             | 157   |
| Die Dissoziation der Reflexe und die Neurose . . . . .                      | 159   |



|   | Seite |
|---|-------|
| VI. Besondere Anwendungen des Elektrodermatogramms . . . . .          | 160   |
| Die pharmakologische Beeinflussung des Elektrodermatogramms . . . . . | 160   |
| Elektrodermatogramm und Strahlungsreize . . . . .                     | 161   |
| Der Morbus BASEDOW . . . . .  | 162   |
| Das Elektrodermatogramm bei körperlicher Arbeit . . . . .             | 163   |
| Schlußbetrachtung . . . . .   | 164   |

### Literatur.

- BASS, E. u. K. HERR: Untersuchungen über die Erregbarkeit des Atemzentrums im Schlaf (gemessen an der Alveolarspannung der Kohlensäure). *Z. Biol.* **75** (1922).
- BURKMANN, W.: Polarisationsmessungen an der menschlichen Haut bei Hauterkrankungen. Diss. 1932.
- COBET u. LUEG: Über den Einfluß einiger Hautreizmittel auf die Polarisierbarkeit der Haut. *Arch. f. exper. Path.* **125**, H. 5/6.
- DAVID, E.: Über die sekundär elektromotorischen Eigenschaften der Haut. *Pflügers Arch.* **195**, 101 (1922).
- DODDS, E. C.: Variations in alveolar carbon dioxide pressure in relation to meals. *J. of Physiol.* **54**, 342 (1921).
- DOUGLAS, C. G. and HALDANE: The regulation of the general circulation rate in man. *J. of Physiol.* **56**, 69 (1922).
- EBBECKE: Die lokale galvanische Reaktion der Haut. *Pflügers Arch.* **190**, 230 (1921).  
 — Über elektrische Hautreizung. *Pflügers Arch.* **195**, 300 (1922).  
 — Über die elektrische Hautreizung und Elektrotonus. *Pflügers Arch.* **211**, 761 (1926).  
 — Über Reizströme lokale galvanische Reaktion und Gleichrichterwirkung der Froschhaut *Pflügers Arch.* **211**, 773 (1926).
- ENDRES, G.: Über Gesetzmäßigkeiten in der Beziehung zwischen der wahren Harnreaktion und der alveolaren Kohlensäurespannung. *Biochem. Z.* **132** (1922).  
 — Atmungsregulation und Blutreaktion im Schlaf. *Biochem. Z.* **142** (1923).
- EINTHOVEN u. BJITEL: Über Stromleitung durch den menschlichen Körper. *Pflügers Arch.* **198**, 439 (1923).  
 — u. ROOS: Über Widerstand und Potentialdifferenz bei dem psychogalvanischen Reflex. *Pflügers Arch.* **189**, 126 (1920).
- EPPINGER: Versagen des Kreislaufes. Berlin: Julius Springer 1927. Die kardiale Dyspnoe.
- ERDT, H.: Die Tagesschwankungen der Kohlensäurespannung der Alveolarluft und ihre Ursachen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **117** (1914/15).
- FOERSTER, O.: Verh. 37. Kongr. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1925**, 57.  
 — Verh. Ges. dtsh. Nervenärzte **1929**, 251.  
 — Handbuch der Neurologie von LEWANDOWSKY, Bd. 2: Erkrankung der peripheren Nerven.
- FREY, M. v.: H. REINS Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 1 u. 2. 1929: Die Elektrophysiologie der Haut.
- FREUND u. JANNSEN: Über den Sauerstoffverbrauch der Skelettmuskulatur und seine Abhängigkeit von der Wärmeregulation. *Pflügers Arch.* **200** (1923).
- FORSGREN, E. and RAGNAR SCHNELL: On the Rythm. of Metabolism. *Acta med. scand.* (Stockh.) **82**, 155 (1934).
- GAGEL, O.: Zur Histologie und Topographie der vegetativen Zentren im Rückenmark. *Z. Anat.* **85**, H. 1/2.  
 — Zur Frage der Existenz efferenter Fasern in den hinteren Wurzeln des Menschen. *Z. Neur.* **126**, H. 3/4.  
 — Ganglienzellveränderungen im Rückenmarksgrau nach Hinterwurzel durchschneidung. *Z. Neur.* **130**, H. 1/3.
- GELLHORN: Das Permeabilitätsproblem. Berlin: Julius Springer 1928.
- GILDEMEISTER, M.: Über die im tierischen Körper bei elektrischer Durchströmung entstehenden Gegenkräfte. *Pflügers Arch.* **149**, 389 (1913).  
 — Der sog. psycho-galvanische Reflex und seine physikalisch-chemische Deutung. *Pflügers Arch.* **162**, 489 (1915).  
 — Zur Physiologie der menschlichen Haut. *Pflügers Arch.* **200**, 251.

- GILDEMEISTER, M.: Die Elektrizitätserzeugung der Haut und der Drüsen. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Herausgeg. von BETHE-BERGMANN-EMBDEN-ELLINGER, Bd. 8, Teil 2. Berlin 1928. Hier vollständiges Schriftenverzeichnis des Autors. Ausführliche Literatur ferner zitiert im Handbuch für Haut- und Geschlechtskrankheiten. Physiologie der Haut von M. v. FREY und H. REIN, 1929.
- u. ELLINGHAUS: Zur Physiologie der menschlichen Haut. III. Über die Abhängigkeit des galvanischen Hautreflexes von der Temperatur der Haut. Pflügers Arch. **200**, 262 (1923).
- Zur Theorie der sekundär-elektromotorischen Eigenschaften der menschlichen Haut. Nachschrift zu der Arbeit von E. DAVID.
- GRÖER: Die Dermoreaktionen. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von E. ABDERHALDEN 1924, Lief. 137.
- HECHT, A.: Die Haut als Testobjekt. Berlin: Julius Springer 1925.
- HIGGINS, H. L.: The influence of food, posture and other factors on the alveolar carbon dioxide tension in man. Amer. J. Physiol. **34**, 114 (1914).
- and F. G. BENEDICT: A study of prolonged, fasting. Carn. Inst. of Wash. Publ., p. 203. Washington 1915.
- HÖBER: Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe, 6. Aufl. Leipzig: Wilh. Engelmann 1926.
- HOLTHUSEN: Über die Beziehungen zwischen physikalischer und biologischer Dosimetrie. Strahlenther. **17** (1924).
- HESS, W. R.: Die Regulierungen des Blutkreislaufes und der Atmung. Gleichzeitig ein Beitrag zur Physiologie des vegetativen Nervensystems. Leipzig: Georg Thieme 1931.
- ISCHLONDSKY: Der bedingte Reflex, die Neurpsychose. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1930.
- KELLER, PH.: Grund- und Tonuspotentiale der Haut. Arch. f. Dermat. **162**, H. 3.
- Die elektrophysiologischen Veränderungen der mit Ultraviolettlicht bestrahlten Haut. Strahlenther. **39** (1931).
- KURÉ u. Mitarbeiter: Die doppelte tonische und trophische Innervation der willkürlichen Muskeln (Steigerung des sympathischen Tonus und der Sehnenreflexe). Z. exper. Med. **28**.
- Über die trophische Bedeutung der parasympathischen Fasern in den hinteren Rückenmarkswurzeln. I. Mitteilung. Die Veränderungen der parasympathischen Fasern in den hinteren Wurzeln bei Tabes dorsalis mit trophischen Störungen. Z. exper. Med. **65**.
- NITTA, TSUYI, SHIRAIISHI, SUENAGA: Die histologische Darstellung der parasympathischen Fasern in den hinteren Rückenmarkswurzeln der Lumbalsegmente. Pflügers Arch. **218**, H. 5/6 (1928).
- KRASNOROGOSKY: Der Schlaf und die Hemmung. Mschr. Kinderheilk. **25** (1923).
- Die letzten Fortschritte in der Methodik der Erforschung der bedingten Reflexe an Kindern. Kinderheilkunde und innere Medizin, Bd. 64. 1926.
- Über die Wirkung mechanischer und thermischer Reizungen verschiedener Teile der Mundhöhle auf die Tätigkeit der Speicheldrüsen bei Kindern. Jb. Kinderheilk. **1926**.
- Weitere Fortschritte in der Methodik der Erforschung der unbedingten und bedingten Speichelreflexe. Jb. Kinderheilk. **1929**.
- KÖNIGER: Krankenbehandlung durch Umstimmung. Leipzig: Georg Thieme 1929.
- LEDUC: Die Ionen- oder elektrolytische Therapie. Leipzig 1925.
- LIECHTI: Zur Beeinflussung von bioelektrischen Potentialdifferenzen durch die Röntgenstrahlen. Biochem. Z. **1926**, 171.
- LILJESTRAND, D.: Über die Größe der Kohlensäureabgabe bei Verminderung des Kohlensäurepartialdruckes in den Alveolen. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **33** (1916).
- LUEG: Die Polarisationskapazität der Haut und der Gewebe als Fehlerquelle bei der Auswertung klinischer Elektrokardiogramme. Klin. Wschr. **1930** I, 606.
- MIESCHER: Das Röntgenerythem. Strahlenther. **16**.
- PAWLOW: Die höchste Nerventätigkeit (ausführliche Literatur). Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1926.
- PORGES, O., LEIMDÖRFER u. MARKOVICI: Über die Regulation der Atmung in pathologischen Zuständen. Z. klin. Med. **73** (1911). Weitere Literatur vgl. H. STRAUB, l. c.
- REGELBERGER, H.: (1) Über den Galvanismus der menschlichen Haut. Z. exper. Med. **42** (1924).
- (2) Sitzgsber. med.-physik. Ges. Erlangen, 22. Febr. **1924**. — Klin. Wschr. **1924**, Nr 20, 906.

- REGELSBERGER, H.: (3) Die Beurteilung unspezifischer Reaktionen mit Hilfe der alveolaren Kohlensäure. *Z. exper. Med.* **60** (1928).
- (4) Polarisationsmessung und Strahlenreize. *Strahlenther.* **37** (1930).
- (5) Tagesrhythmik und Reaktionstypen im Polarisationswiderstand der menschlichen Haut. 2. Mitt. *Z. exper. Med.* **70** (1930).
- (6) Polarisationsmessungen an der menschlichen Haut. Zur Diagnose der BASEDOWSchen Krankheit und ihrer strahlentherapeutischen Beurteilung. *Fortschr. Röntgenstr.* **41** (1930).
- (7) Wege und Aussichten einer biologischen Strahlendosierung. *Strahlenther.* **37** (1930).
- (8) Apparat zur Polarisationsmessung an der menschlichen Haut. *Fortschr. Röntgenstr.* **42** (1930).
- (9) Polarisationsmessungen an der menschlichen Haut und ihre klinische Bedeutung. *Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1930.*
- (10) Grundsätzliches über die Polarisationsmessungen an der menschlichen Haut. 3. Mitt. *Z. exper. Med.* **76** (1931).
- (11) Das Elektrodermatogramm. Beitrag zur trophischen Hautinnervation. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 1244—1249.
- (12) Zur Methodik des Elektrodermatogramms. 4. Mitt. *Z. exper. Med.* **1932.**
- (13) Über die PAWLOWSchen Reflexe der menschlichen Haut und der Atmung. 5. Mitt. Zur Deutung des Elektrodermatogramms. *Z. exper. Med.* **85** (1932).
- (14) Über die efferenten Bahnen der Hautnahrungsreflexe des Menschen. *Z. Neur.* **146** (1933).
- (15) Die Beziehungen der Hautwasserabgabe und der Körpertemperatur im Elektrodermatogramm. *Z. exper. Med.* **93.**
- (16) Gesetzmäßigkeiten in der Regulation des Stoffwechsels. 7. Mitt. *Z. exper. Med.* **1934.**
- u. STELZNER: Elektrodermatogramm und Dermoreaktionen. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1932.*
- ROGGENBAUER u. LUEG: Über die Polarisationskapazität der Haut bei Psychosen und ihre Funktion zur Schilddrüse. *Mshr. Psychiatr.* **50**, 23 (1929).
- SCHALL, L.: Zur Hauterythemfrage. *Strahlenther.* **23** (1926).
- SCHWENKENBECHER, A.: Die Haut als Excretionsorgan. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie von BETHE-BERGMANN*, Bd. 4. (Siehe auch Literatur über Perspiratio insensibilis usw.)
- SELLE, H.: Sitzgsber. physik.-med. Ges. Erlangen **62** (1930). (Siehe auch Literatur über vegetative Funktionen der vorderen und hinteren Spinalwurzeln.)
- STELZNER, W.: Elektrodermatogramm und pharmakodynamische Dermoreaktionen. *Z. exper. Med.* **83** (1932).
- STRAUB: l. c.: Störungen der physikalisch-chemischen Atmungsregulation, Bd. 25. 1924.
- Über Schwankungen in der Tätigkeit des Atemzentrums, speziell im Schlaf. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **117**, 397 (1914/15).
- BECKMANN, ERDT, METTENLEITNER: Alveolargasanalysen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **117**, 397.
- u. METTENLEITNER: Störungen der physikalischen Atmungsregulation. *Erg. inn. Med.* **25** (1924).
- WATANEBE: *Zit. nach KURÉ u. SAVATARI.*
- WINTZ, H.: Erfahrungen mit der Beeinflussung innersekretorischer Drüsen durch Röntgenstrahlen. *Strahlenther.* **24**, 412.
- WILDER, J.: Ausgangswertgesetz. Ein unbeachtetes biologisches Gesetz; seine Bedeutung für Forschung und Praxis. *Klin. Wschr.* **1931**, Nr 41, 1889.
- Elektrodermatogramm und Lichterythem. *Strahlenther.* **46** (1933).

## I. Physiologische Vorbemerkungen.

**Die Korrelationen zwischen Zellmembran, elektrischem Potential und Reizung.**  
Die elektrophysiologischen Erscheinungen der Haut, bereits von DU BOIS-REYMOND untersucht, haben erst in neuerer Zeit zunehmendes Interesse auch seitens der Klinik gefunden. Insbesondere hat sich die Dermatologie (PH. KELLER

H. REIN) bemüht, einschlägige Fragen für die Klinik nutzbar zu machen. Den genannten Autoren verdanken wir bereits eine weitgehende Klärung der Gesetzmäßigkeiten, welche das Verhalten der *Hautpotentiale* beherrschen. Aus der Größe dieser Potentiale hat man gewisse praktische Schlußfolgerungen zu ziehen versucht, insofern man sie (C. MÜLLER, W. STRAUS) zu Ermüdungserscheinungen des Körpers in Beziehung setzte.

Diese sog. *primär-elektromotorischen* Eigenschaften der Haut (GILDEMEISTER) sind, wie der Ausdruck besagen will, bei Anlegung eines Elektrometers oder, wenn man es zu einer Strombildung kommen läßt, eines feinen Galvanometers *direkt* nachweisbar. Sie sind von einer zweiten Gruppe von elektrischen Äußerungen zu trennen, den sog. *sekundär-elektromotorischen* Erscheinungen der Haut, welche erst bei Einschaltung einer besonderen äußeren Stromquelle auftreten.

Als markanteste Beispiele dieser beiden Gruppen erwähnen wir den *psychogalvanischen Reflex* in der TARCHANOFFSchen und VERAGUTHSchen Form.

Im ersten Fall (primär-elektromotorischer Vorgang) tritt auf psychische Reizung ein Drüsenstrom der Haut auf, welcher sich von zwei geeigneten Hautstellen direkt zum Galvanometer ableiten läßt. Im zweiten Falle wird zwischen Haut und Galvanometer noch eine Gleichstromquelle (z. B. Akkumulator) eingeschaltet; auf psychische Reizung tritt dann in ähnlicher Weise eine meßbare Verstärkung des Stromes *durch Verringerung des Körperwiderstandes* ein.

Solche sekundär-elektromotorische Erscheinungen, mit welchen wir es auch in der vorliegenden Untersuchung zu tun haben, lassen sich aber nicht nur an den Schweißdrüsen, sondern auch am *Hautepithel* im *allgemeinen* nachweisen, und zwar besonders leicht, wie EBBECKE zeigte, wenn eine oder beide Elektrodenstellen der Haut mechanisch, thermisch oder elektrisch gereizt werden.

Eine ähnliche Gesetzmäßigkeit gilt nach REGELSBERGER auch für *Strahlungsreize*. Ohne auf Einzelheiten einzugehen, sei über die physiologischen Vorbedingungen folgendes kurz erwähnt:

Bei Anlegung eines Gleichstromes an die Haut verhält sich diese im wesentlichen wie ein Polarisationselement, d. h. die Zellgrenzen zeigen die Fähigkeit, Strom aufzunehmen und eine entgegengesetzt gerichtete *elektromotorische* Kraft zu entwickeln (DAVID, EINTHOVEN). Dadurch erklärt sich auch der enorme Widerstand, welchen die Haut einem Gleichstrom entgegensetzt.

Aus den physikalisch-chemischen Vorgängen folgt weiterhin als zweites wesentliches Moment der Theorie, daß die Zellgrenzen nach dem Grade ihrer Durchlässigkeit für Ionen eine entsprechend stärkere oder schwächere Ladung aufnehmen; insbesondere ist anzunehmen, daß bei gesteigerter Durchlässigkeit der Zellgrenzen das entgegengesetzt gerichtete Potential sinkt, bei Verfestigung der Grenzen umgekehrt steigt. Im ersten Fall werden wir eine Vergrößerung, im zweiten Fall eine Verkleinerung des Galvanometerauschlages erhalten.

*Wir haben somit in Gestalt der vorerwähnten einfachen Stromanordnung ein bequemes Mittel zur Hand, um die Durchlässigkeit der Hautzellgrenzen zu beurteilen.*

Aus dieser Theorie und aus den Untersuchungen der vorerwähnten Autoren ergibt sich ferner, daß der *Durchlässigkeitsgrad der Zellmembranen durch äußere, aber auch durch innere, d. h. von Nerven oder Hormonen ausgehende Reize beeinflusst wird*. Somit wird auch ein auf die Zelle ausgeübter Reiz und die Erregungslage der Zelle auf ganz dieselbe Weise galvanometrisch faßbar.

Sehr instruktiv ist in diesem Zusammenhang ein von HÖBER angestellter Versuch, wonach Algenzellen, welche in einer gefärbten Flüssigkeit flottieren, die Farbe erst dann in sich aufnehmen, wenn die Zellen durch einen durchgeleiteten elektrischen Strom gereizt

werden. Auch die schon älteren Untersuchungen des englischen Physiologen A. D. WALLER bestätigen die Gültigkeit dieser Zusammenhänge ganz allgemein für tierische und pflanzliche Zellen. Es war dabei gleichgültig, ob es sich um ruhende oder um mobilisierte Stoffwechselenergien, also etwa um die elektrische Reizung eines Samenkorns, einer Fruchtschale oder der Haut des Menschen handelte: Stets beobachtete er als Kennzeichen des noch vorhandenen Lebens einen schnell aufschießenden sog. *Flammstrom*, dessen Entstehung letzten Endes auf die Ladungserscheinungen lebender Membranen zurückgeführt werden mußte. Aber auch im Laufe der Zellentwicklung tritt in Augenblicken gesteigerter vitaler Aktivität z. B. der Befruchtung und Teilung eine Diffusionssteigerung gegenüber bestimmten Elektrolyten ein, so wie andererseits eine entsprechende Änderung der Grenzpotentiale bzw. der ableitbaren elektrischen Ströme damit Hand in Hand geht. Man darf also schließen, daß die Erhöhung der Permeabilität unabhängig von der Reizqualität und der Natur des Reizeffektes ist. In bezug auf dieses Kriterium der Zelldurchlässigkeit gilt der experimentelle wie der natürliche Erregungsvorgang gleich und es gilt auch gleich, ob dadurch Bewegung, Sekretion oder Entwicklungsanregung erzielt wird (GELLHORN). Die Beziehungen, welche dabei zwischen den drei Größen Zellmembran, Zellpotential und Zellreiz bestehen, kann man sich nach GILDEMEISTER etwa durch folgenden einfachen Modellversuch nahebringen. Bei Anlegung eines Gleichstroms verhalten sich die Membranen der Hautzellen ähnlich wie zwei in Schwefelsäure getauchte Platinbleche, d. h. sie bilden eine dem Ladungsstrom entgegengerichtete elektromotorische Kraft aus, welche gleichsam einer enormen Erhöhung des Widerstandes im Stromkreis gleichkommt. Schüttelt man nun in einen Falle die Platinbleche, so entspricht dies mutatis mutandis dem, was der gereizte Nerv durch Auflockerung des kolloiden Gefüges der Zellmembran hervorbringt, nämlich einer Vereinigung der bis dahin elektrolytisch getrennten Ionenladungen, womit auch das elektrische Gegenpotential bzw. der scheinbare Widerstand wieder absinken.

Der eigentliche Ohmsche Widerstand, welcher natürlich wie bei jedem Elektrolyten durch Wechselstrom gemessen werden müßte, bleibt dabei (nach EBBECKE) entweder unverändert oder verändert sich nur in geringem Maße.

**Methodik.** Eine Anordnung wie die oben erwähnten Platinbleche in Schwefelsäure ist bereits als Stromsampler d. h. als Akkumulator im primitiven Sinne aufzufassen, da sie nach Abschaltung des Ladestromes imstande ist, einen entgegengesetzten elektrischen Strom wieder abzugeben. Dasselbe ist nun auch an den Hautzellen zu beobachten, welche von einem Gleichstrom durchflossen wurden, nur daß sich ihre Ladung bereits einige tausendstel Sekunden nach Abschalten des Ladestromes erschöpft. Immerhin ist damit bewiesen, daß auch die Haut eine auf elektrolytischer Dissoziation beruhende Stromaufnahme-fähigkeit, mit andern Worten eine *Polarisationskapazität* besitzt. Für sie gelten ähnliche Gesetze, wie für die statische Kapazität eines Kondensators. Daß neben der Polarisationskapazität auch noch die statische Kapazität eine Rolle spielt, wurde bereits von GARTEN, später von EINTHOVEN hervorgehoben, doch ist ihre Bedeutung für klinische Fragen einstweilen noch gering.

Es ist nun nicht notwendig, die *Polarisationskapazität* der Haut *direkt* zu bestimmen, was etwa durch die Phasenverschiebung eines Wechselstromes bestimmter Frequenz und durch Abgleichung vermittelst passender Selbstinduktionen gelingen würde (GILDEMEISTER, EINTHOVEN, LUEG). Für die Zwecke der medizinischen Praxis genügt eine wesentliche Vereinfachung der Sachlage, es genügt die Beobachtung des elektrischen Zustandes während des Stromflusses. Wie bei der Aufladung eines Akkumulators bildet sich auch an der Haut ein *stationärer Zustand* aus, der so lange bestehen bleibt, als das elektrolytische Gleichgewicht nicht durch einen auf die Zellmembran einwirkenden äußeren oder inneren (Nervenimpuls) Reiz gestört wird. Für diesen Gleichgewichtszustand wird also in dem einfachen Stromkreis: Haut-Ladement-Galvanometer, ein bestimmter konstanter Ausschlag zu verzeichnen sein.

In der einfachen Zusammenstellung dieses Stromkreises ist dann bereits das *Prinzip der von uns angewandten Methodik* enthalten.

Die grundsätzliche *Vorbereitung* zur Darstellung der Polarisationsrhythmen der Haut ist die *Verwendung* möglichst *niedriger Stromstärken*. Es hat sich herausgestellt, daß die von EBBECKE in seinen Versuchen über die lokale galvanische Reaktion der Haut verwendete Größenordnung von  $10^{-6}$  Amp. noch um eine weitere Zehnerpotenz *unterschritten* werden muß, um die nachstehend geschilderten elektrischen Phänomene zu erzielen. Wir verwenden also Ströme in der Größenordnung  $10^{-7}$  bis etwa  $60 \cdot 10^{-7}$  Amp. Mit  $66,7 \cdot 10^{-7}$  Amp. unserer Skala ist bereits der *Kurzschlußwert* erreicht, welcher bei dem von uns verwendeten Vorschaltwiderstand von 300000 Ohm dem OHMSchen Gesetz entspricht, wenn der Hautwiderstand auf 0 sinkt. Denn es ist dann  $E = I \cdot W$ , oder da wir genau 2 Volt durch Spannungsteiler abgreifen:  $2 = x \cdot 3 \cdot 10^5$ , also  $x = 66,7 \cdot 10^{-7}$  Amp.

Die zur Messung dienenden Elektroden sollen nach Möglichkeit unpolarisierbar sein, doch hat sich ergeben, daß die strengen Anforderungen der exakten Elektrophysiologie nicht eingehalten werden müssen. Wir verwenden zu amalgamiertem Zinkblech als Elektrodenmetall nicht mehr die eigentlich vorschriftsmäßige Zinksulfatlösung, sondern einfach physiologische Kochsalzlösung von 0,9%, da die Gefahr einer eventuellen chemischen Reizwirkung durch den Elektrolyten höher zu veranschlagen ist, als der sehr geringe Polarisationsfehler.

Die *Elektroden* bestehen aus zylindrischen Näpfchen, deren Boden durch die Haut selbst gebildet wird. Der Elektrolyt tritt also mit der Haut in innigen Kontakt, so daß Fehler durch Veränderung der Übergangswiderstände ausgeschlossen sind. Die Stromzuführung erfolgt durch einen in halber Höhe auf der Innenseite der Zylinder befestigten Zinkring, welcher mit der Haut nicht in unmittelbaren Kontakt treten darf.

Die Befestigung der Elektroden geschieht in der aus Abb. 1 ohne weiteres erkennbaren Weise durch Gummizügel. Wo zwei Elektroden genügen, kann die eine Elektrode auch durch den Untersucher selbst, die andere vom Patienten oder von einer dritten Person gehalten werden. Nur das Halten *beider* Elektroden durch *eine* Person ist zu vermeiden, da sonst Nebenschlußströme entstehen.

Die zuleitende *Elektrode 0* wird immer an den *Extremitäten* distalwärts, am Rumpf medianwärts aufgesetzt, während die drei eigentlichen Meßelektroden 1, 2 und 3 sich in dieser Reihenfolge von distal nach proximal anschließen und nacheinander mit der O-Elektrode am besten über einen Kurbelkontakt verbunden werden. Der Zweck dieser sog. *Dreipunktmessung* wird im nächsten Kapitel erörtert werden.

Wichtig ist, daß die Elektroden unter dem geringsten Druck, welcher eben noch zur wasserdichten Adaptierung an der Haut ausreicht, angelegt werden, da andernfalls länger nachklingende Reizerscheinungen und damit Fehlmessungen eintreten könnten. Diese Gefahr ist bei Einhaltung der später zu schildernden zeitlichen Bedingungen gering. Dennoch wurden für besondere Zwecke (Untersuchungen im Schlaf) *druckfreie Elektroden* konstruiert.



Abb. 1. Die 3 proximalen Elektroden dienen zur eigentlichen Messung. Die am weitesten distal gelegene als O-Elektrode. Für gewöhnliche Messung genügen 2 Näpfchen. Herstellung des Apparates durch die Firma Siemens-Reiniger, Erlangen.

welche aus einer amalgamierten Zinkplatte bestehen und mit einer Glycerin-Gelatine-mischung auf der Haut festgeklebt werden.

Einzelheiten über unsere besonders konstruierte Apparatur (Herstellung durch die Firma Siemens-Reiniger, Erlangen) müssen in der Originalliteratur nachgelesen werden.

Bevor wir auf die weitere Anwendung und den Ausbau der Methodik eingehen, muß zunächst das im Mittelpunkt aller weiteren Betrachtungen stehende elektrobiologische Phänomen erörtert werden.

**Das Grundphänomen.** Legt man den eben erwähnten einfachen Stromkreis an die Haut an und mißt in etwa stündlichen Intervallen den Ausschlag des Amperemeters, so bemerkt man, daß nach den Mahlzeiten, besonders um 12 Uhr mittags und 6 Uhr abends, ein *sprunghafter Anstieg der Stromwerte* erfolgt. Nach

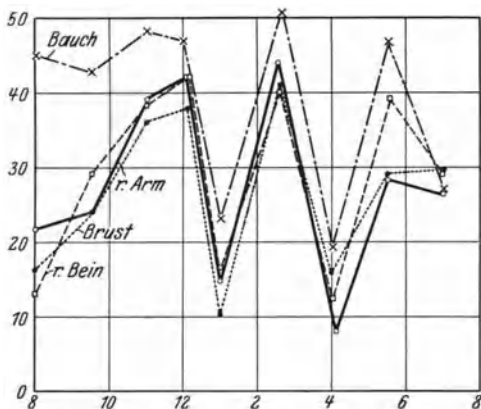


Abb. 2. Fast kongruente Kurven an verschiedenen Körperstellen etwa der Zeit der 3 Hauptmahlzeiten entsprechend. Kurve der Bauchhaut höher liegend (Gürtelzone bei Tabes).

der Hauptmahlzeit kann diese Stromerhöhung plateauartig mehr oder weniger lange andauern und eventuell noch den Gipfel nach der Abendmahlzeit umfassen. In der Regel herrscht jedoch die dreigipfelige Kurve den drei Hauptmahlzeiten des Tages entsprechend vor (Abb. 2). Wir bezeichnen diese Tageskurve des *Polarisationswiderstandes* der menschlichen Haut als *Elektrodermatogramm*.

Dehnt man diese Polarisationsmessungen über die übrige Körperhaut aus, so ergibt sich die zweite grundlegende Beobachtung: Sämtliche in der Umgebung des ersten

Meßpunktes, aber auch die an *symmetrischen Hautstellen* abgeleiteten Kurven sind nicht nur ähnlich, sondern decken sich zu völliger *Kongruenz*. Mögen auch in Einzelfällen zwischen der oberen und der unteren Körperhälfte oder zwischen Rumpf und Extremitäten leichte Abweichungen in der Zackentiefe bestehen, so bleibt doch auch hier die *zeitliche Übereinstimmung in Zackenbeginn und Gipfelhöhe* gewahrt. Wahrscheinlich haben wir aber auch bei diesen kleinen Abweichungen die Grenze des Normalen bereits überschritten, so daß also generell der Satz gilt:

*Das Kurvenbild des Polarisationswiderstandes der menschlichen Haut stimmt an allen Körperstellen überein.*

Eine Ausnahme in bestimmter Weise machen von diesem Gesetz lediglich die *Handflächen*, die *Fußsohlen* und wahrscheinlich noch die behaarten Teile des Körpers, worauf noch später eingegangen werden soll.

**Die biologischen Koordinaten.** Diese Übereinstimmung des elektrischen Ausschlags besonders an symmetrischen Körperstellen gibt uns die Möglichkeit, die lokalen *Veränderungen* der äußeren Hautoberfläche unter der Einwirkung eines Reizes oder auch die Folgen einer Verletzung *gegenüber der unbeschädigten Nachbarschaft elektrisch abzugrenzen* und in ihren Abweichungen nach den jeweiligen Einflüssen der Tageszeit geradezu quantitativ zu erfassen. Wir bezeichnen dieses Vorgehen, wonach die Größe eines Reizeffektes durch Vergleich

mit unbeeinflussten Hautstellen bestimmt wird als die *Methode der biologischen Koordinaten*.

Was hiermit gemeint ist, wird sofort klar, wenn wir nun darangehen, mit Hilfe dieser Methode einige Fragen zu erledigen, welche die Stellung der von uns gefundenen Reaktion zu Phänomenen ähnlicher Art, insbesondere zur *lokalen galvanischen Reaktion* EBBECKES zum Gegenstande haben. In einer früheren Untersuchung<sup>1</sup> wurde in der schon beschriebenen Weise die Hautstelle 2 ebenso wie die benachbarten 1 und 3 wechselseitig mit der zuführenden O-Elektrode verglichen, jedoch so, daß Stelle 2 vor Aufsetzen der Elektroden durch einen kurzen Bürstenstrich gereizt wurde. Wir sehen, daß die beiden Vergleichsstellen die üblichen Tagesschwankungen in bestimmter hier nicht näher zu analysierender Form beibehalten, während die *gereizte Hautstelle* eine dauernde starke *Verminderung ihres Widerstandes* erkennen läßt. Der Eigenrhythmus dieser Hautstelle wird durch die Erhöhung der Membrandurchlässigkeit fast völlig vernichtet. Es wäre nun aber noch möglich, daß der Reiz an Stelle 2 sich in zwar schwächerer aber sonst gleicher Weise auch den Nachbar Elektroden mitgeteilt hätte. Um dies zu entscheiden, brauchen wir nur das Verhalten der *symmetrischen Elektrodenpunkte*, hier also des anderen Arms damit zu vergleichen und finden eine vollkommen *gleichlaufende Tagesrhythmik* dieser Stellen (Abb. 2 l. c.). Es läßt sich also in der Tat beweisen, daß — wie bereits EBBECKE beschrieben hatte, der von außen ausgeübte *Hautreiz* auf das Gebiet seiner Einwirkung *beschränkt geblieben* ist.

Zur Veranschaulichung des hier Gesagten diene Abb. 17, wobei lediglich die *Ausschlagsrichtung* der gereizten Stelle aus den Vergleichskurven *nach oben* heraustretend zu denken wäre.

Man kann den Vergleich durch die *Nachbarpunkte* als *Koordinaten 1. Grades*, den Vergleich durch *symmetrische Punkte* als *Koordinaten 2. Grades* bezeichnen. Das erstgenannte Verfahren stimmt mit der schon früher erwähnten sog. *Dreipunktmethode* überein.

Wie wir aus dem Verhalten der Dermographie wissen, pflegt in der Umgebung der gereizten Hautstelle alsbald eine reflektorisch über das Rückenmark ausgelöste Capillarerweiterung sichtbar zu werden, welche auch hier in geringem Grade vorhanden war, aber offenbar die *elektrische Veränderung nicht beeinflusste*. Es ergibt sich somit, was auch durch andere Erfahrungen bestätigt werden wird, daß die *Polarisationsrhythmik* der Haut *nicht auf Veränderungen der Gefäßinnervation* beruhen kann. Sie verhält sich in dieser Beziehung also ähnlich wie die lokale galvanische Reaktion EBBECKES. Die gleiche Methode gibt uns die Möglichkeit, unsere Art der Messung mit *gleichartigen Elektroden* der sonst üblichen und theoretisch genommen auch wohl korrekteren *einpoligen Stromzufuhr* gegenüberzustellen. Diese macht sich die schon erwähnte Erfahrung zunutze, daß die Handflächen einen sehr geringen und gegenüber der übrigen Haut zu vernachlässigenden Polarisationswiderstand besitzen. Dafür wird bei Eintauchen einer Hand die zweite kleinere Elektrode die polarisatorischen Veränderungen dieser Hautstelle mit nur geringem Fehler anzeigen.

Es stellt sich bei Vergleich der beiden Methoden heraus, daß die aufgezeichneten *Kurvenzüge praktisch übereinstimmen*, so daß die beiden Methoden wohl als gleichwertig zu erachten sind. Dennoch bevorzugen wir die Anwendung gleichartiger Elektroden, da gerade die Summation der elektrischen Ausschläge an beiden Hautstellen bei gleicher Richtung nur von Vorteil sein kann. Außerdem werden sich etwaige Abweichungen der

<sup>1</sup> In Abb. 1 unserer IV. Mitteilung zur Methodik des Elektrodermatogramms. Z. exp. Med. 81, 299.



O-Elektrode auf die Stellen 2 und 3 in gleicher Weise übertragen und daher bei der Besonderheit unserer Dreipunktmessung von selbst eliminieren. Außerdem ist bei *ungleichen* Elektroden zu bedenken, daß mit wachsender Entfernung der zu messenden Hautstelle von der eingetauchten Hand sich die Durchströmungsbedingungen immer unübersichtlicher und unsymmetrischer gestalten.

Bemerkenswert ist, daß das elektrische Hautbild gegenüber erheblichen Temperaturschwankungen des Elektrolyten von  $10^0$  und darüber völlig unempfindlich ist, wie sich gleichfalls beim Vergleich einer anders temperierten Hautstelle mit einer symmetrisch gelegenen normalen Stelle ergab. Wir ziehen daraus den Schluß, daß die *kritische Zellschicht nicht direkt in der Hautoberfläche*, sondern tiefer darunter und von größeren Gefäßnetzen wie von einem Thermostaten umhüllt, also etwa im *Stratum germinativum*, liegen muß. Zu demselben Ergebnis führt die Feststellung, daß auch die *chemische Qualität des Elektrolyten*, sofern nur unmittelbare Reizwirkungen auf die Haut vermieden werden, *keinen* Einfluß auf den Ablauf der Polarisationskurve hat. Das steht zunächst im Widerspruch zu den Befunden GILDEMEISTERS und seiner Schüler, erklärt sich aber wohl so, daß eben die tiefere Lage der kritischen Zellmembranen ein sofortiges Eindringen der immerhin mit meßbarer Zeit wandernden Ionen verhindert.

Weitere wichtige biologische Fehlerquellen sind der *Druck der Elektroden* und die Durchströmungszeit oder besser die damit verbundene *Reizwirkung des angelegten Stromes*. Im ersten Fall bekommt man beim Vergleich mit einer symmetrischen Hautstelle unter sonst gleichen zeitlichen Meßbedingungen (Stromschluß nicht über 1 Minute Dauer und Meßintervallen nicht unter 10 Minuten) eine im Profil leicht eingeebnete, sonst aber im wesentlichen vergleichbare Kurve. Im zweiten Fall bewirkt der Dauerreiz auch des schwächsten Stromes eine annähernd parabolisch zunehmende Verminderung des Polarisationswiderstandes, wobei jede Spur von Rhythmik verschwindet und die Kurve sich asymptotisch einer Horizontalen nähert. Diese *Stromreizkurve*, wie wir sie nennen wollen, stimmt offenbar mit der *Stromzeitkurve* H. REINS oder der „Ruhekurve“ GILDEMEISTERS überein. Sie darf aber keinesfalls mit dem Elektrodermatogramm verwechselt werden.

Auch die PFLÜGERSchen *Gesetze des Elektrotonus* gelten, wie EBBECKE zuerst nachweisen konnte, auch an der Haut. Die größere Erregbarkeit an der Kathode, die geringere an der Anode, läßt sich in Gestalt des schnelleren bzw. langsameren Absinkens des Galvanometerausschlages direkt nachweisen. Doch kommen diese mit der Stromrichtung zusammenhängenden Reizwirkungen erst bei Stromstärken, welche eine Zehnerpotenz höher liegen als die unsrige, ernstlich in Betracht.

## II. Die nervöse Steuerung der elektrischen Hautreaktion.

**Die Kongruenz der elektrischen Hautrhythmen.** Der oft überraschende Gleichlauf der Polarisationskurven an ganz unsymmetrischen Hautstellen läßt unseres Erachtens nur zwei Erklärungsmöglichkeiten zu: Entweder handelt es sich um die nervöse, und zwar *zentral-nervöse Steuerung* irgendeiner noch zu untersuchenden biologischen Funktion der Haut, welche sich in der Änderung der Zelldurchlässigkeit ausdrückt oder um eine *humoral* übertragene Beeinflussung auf dem Blutwege. Im zweiten Fall müßte man jedoch die weitere Hypothese hinzusetzen, daß diese Substanz mit Rücksicht auf den wellenförmigen Verlauf der Kurve in entsprechend schwankender Stärke ausgeschieden würde, wobei wiederum die Annahme einer zentral nervösen Steuerung kaum zu umgehen wäre.

Die gleichartige Rhythmik an der gesamten Hautoberfläche legt ferner den Gedanken nahe, daß es sich um eine vegetative Innervation handelt, welche ähnlich wie die Körpertemperatur nach den Gesetzen einer physiologischen Zweckmäßigkeit gesteuert wird. Der zunächst naheliegenden Vermutung, daß es sich lediglich um eine Begleiterscheinung von Temperaturveränderungen der Haut handeln könnte, widerspricht die einfache Überlegung, daß es sich bei der rectal gemessenen Körpertemperatur um eine Angelegenheit großer Zellgebiete des Körperinnern handeln muß, während das Elektrodermatogramm

doch lediglich eine bestimmte Zellschicht der Haut betrifft. Ohne also zunächst auf die Frage nach der physiologischen Bedeutung der Hautrhythmen weiter einzugehen, begnügen wir uns einstweilen mit der Feststellung, daß es sich dabei um die vegetativ-nervöse Steuerung einer zunächst noch unbekanntem biologischen Funktion der Haut handeln muß.

Angesichts der starken *gegenseitlich gerichteten Ausschläge* muß weiterhin daran gedacht werden, daß diese Innervation der Haut sich in zwei

### antagonistische Wirkungen

trennt. Diese Annahme ist nicht unbedingt erforderlich. Wenn man sich die in Betracht kommenden Möglichkeiten an einem Modell versinnlicht, so führen zwei Wege zum Ziel.

Im einen Falle lassen wir zwei *entgegengesetzte* Kräfte etwa auf einen einarmigen Hebel wirken, welcher ähnlich wie der Zeiger eines Nullpunktgalvanometers in der Ruhelage in der Mitte steht. Die eine Kraft führt dann bei äußerster Entfaltung den Zeiger zum Minimum, die andere zum Maximum der Skala, beide Male gegen die elastischen Gegenkräfte etwa einer am Zeiger angebrachten Spiralfeder. Die Ruhelage ist dann erreicht, wenn entweder *keine Kräfte* oder wenn *beide gleich stark* einwirken. Im anderen Falle denken wir uns den Zeiger ohne Kraftwirkung in einem der Extrempunkte der Skala in Ruhelage (eine am Zeiger angebrachte Feder soll sich dann gleichfalls in Ruhelage befinden). Es wäre dies etwa das Modell eines der

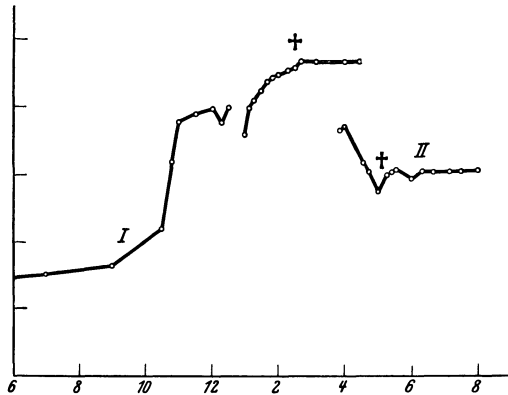


Abb. 3. I Auslauf der Kurve in die „ruhige Horizontale“ im Moment des Todes. II Annäherung an die Ruhelage vom entgegengesetzten Niveau aus.

gebräuchlichen technischen Meßinstrumente. In diesem Fall genügt *eine* Kraft, welche in nur *einer Richtung* den Zeiger über sämtliche Punkte der Skala führt. Der Unterschied des zweiten Modells gegen das erste besteht darin, daß die Mittelstellung von vornherein durch eine dauernde Energieleistung gegen elastische Kräfte erhalten werden muß. Das wäre aber an sich noch kein Grund, die Verwirklichung eines solchen Modells im Körper von vornherein abzulehnen, denn wir wissen, daß der Körper Einrichtungen besitzt, welche einer Energieverschwendung vorbeugen, etwa in Gestalt einer Sperrfunktion, wie sie dem Muskeltonus eigentümlich ist. Die Übertragung der erwähnten Modelle auf Einrichtungen des Körpers ist ohne weiteres verständlich, wenn man sich den Zeigerausschlag etwa durch die Erweiterung oder Verengung eines Blutgefäßes, die Kräfte im ersten Fall durch die Wirkung zweier Antagonisten, im zweiten Falle durch einen einzigen vegetativen Nerven ersetzt denkt.

Eine Entscheidung darüber, welcher der beiden Mechanismen in unserem Falle verwirklicht ist, läßt sich durch Untersuchung der Hautkurve beim Erlöschen der biologischen Funktion also im Tode des Menschen treffen. Mithin war es notwendig, diese Beobachtungen auch an *Sterbenden* durchzuführen, was bei der Besonderheit unserer Technik ohne Verletzung humanitärer Rücksichten möglich war.

Das Ergebnis dieser Untersuchungsreihe ist unseres Erachtens eindeutig. In Abb. 3 I handelt es sich um eine Patientin, die an einer tuberkulösen Hirnhautentzündung verstarb. In den letzten Stunden vor dem Tode bestand völlige Bewußtlosigkeit mit tiefer Einstellung der Hautkurve. In der alsbald eintretenden Agonie steigt sie in dem Maße, wie sich der Puls verschlechtert, an, um im *Augenblick des Todes* in eine völlig ruhige Horizontale überzugehen. Würde sich der Vorgang in immer der gleichen Weise am Sterbenden abspielen, wäre daraus der Schluß zu ziehen, daß der zweite der besprochenen Mechanismen von

der Natur verwirklicht ist. Denn es scheint das Maximum der biologischen Funktion erreicht, welches zugleich eine Ruhelage darstellt. Wir fanden indessen auch den entgegengesetzten Vorgang, nämlich die Annäherung an die Ruhelage von der entgegengesetzten Seite, d. h. von hoher Kurvenlage aus. Wie Abb. 3 II zeigt, geht auch dabei die Hautkurve in eine zackelose Horizontale über.

Man sieht also, daß die *Ruhelage von zwei entgegengesetzten Seiten aus erreicht* werden kann, und daß mithin eine *antagonistische Kräfteverteilung* im Sinne des ersten Modells d. h. vermutlich eine gegensätzliche Innervation bestehen muß. Die völlige über Stunden hinaus anhaltende Gleichförmigkeit der Horizontalen gibt uns außerdem den untrüglichen Beweis, daß es sich bei den von uns beobachteten Schwankungen der elektrischen Hautkurve tatsächlich um eine Lebenserscheinung, um eine *biologische Funktion* der Haut handelt, und nicht etwa bloß um den Ausdruck rein physikalischer Veränderungen.

Angesichts dieser Beobachtungen taucht bereits ein Problem auf, welches im Fortgang dieser Erörterungen noch mehrfach angeschnitten wird. Sollte diese schlagartige Abbiegung der Kurve im Moment des Todes nicht auf dem Erlöschen einer *cerebral gesteuerten Funktion* beruhen, welche *in Gemeinschaft mit dem Blutkreislauf den Zellstoffwechsel regelt*? Zwar ist der Puls meist schon einige Zeit vor der kritischen Knickbildung der Kurve unfühbar, doch spricht dies nicht gegen eine entsprechende Verringerung des Blutstroms und damit noch vorhandene Zellatmung.

Bei diesen Untersuchungen fiel übrigens auf, daß die eigentlichen elektrischen Hautrhythmen bereits lange vorher auf jeden Fall aber mit eintretender *Bewußtseinstrübung erloschen* waren. Was sich im elektrischen Bilde noch antagonistisch verändert, ist lediglich die *Niveaulinie*, auf der sich die elektrischen Rhythmen sonst aufzusetzen pflegen.

**Die Embolie.** Diese Beobachtungen werden von anderer Seite her ergänzt, wenn auch durchaus noch nicht zu einem lückenlosen Gesamtbild geschlossen. Es zeigt sich nämlich ganz allgemein, daß im Falle schwerer *Beeinträchtigung des arteriellen Blutstromes die Rhythmen ausbleiben* und bei partieller Drosselung der arteriellen Versorgung zum mindesten erheblich schwächer und weniger markant erscheinen.

Im Falle der Abb. 4 (rechts) handelte es sich um einen durch Sektion bestätigten embolischen Verschluß der Bauchorta. Die weitere Thrombosierung hatte sich noch in die Teilung der beiden Iliacae fortgesetzt. Auch der venöse Abfluß des Blutes war teilweise mit einbezogen. Klinisch war der Femoralispuls noch tastbar, nicht aber der Puls in der Poplitea und der Dorsalis pedis. Die Demarkationslinie hatte sich nach brandiger Nekrotisierung beider Füße in Form dunkelblauer Fleckenbildung etwa im oberen Drittel besonders am linken Unterschenkel gebildet. Die Haut des Oberschenkels schien makroskopisch kaum verändert. Um so bemerkenswerter ist es, daß die elektrische Störung sich im Bereich der Oberschenkelhaut fast ebenso stark ausprägt als am Unterschenkel im Bereich der sichtbaren Veränderungen. Das ergibt sich ohne weiteres beim Vergleich mit den Normalkurven der beiden Arme (Abb. 4 rechts oben). Wie die nachträgliche Untersuchung des Amputationsstumpfes und die im ganzen befriedigende Wundheilung zeigte, war die Absetzung etwa im unteren Drittel des Oberschenkels ausreichend gewesen.

Es hat also in diesen oberen Teilen der Extremität ein noch zulänglicher Blutstrom zirkuliert. Offenbar bedingt nicht die Drosselung des Blutstromes allein die Veränderung der Hautkurve — in diesem Falle den *Tiefstand des Niveaus* —, sondern die Störung eines weiteren Faktors. Das könnten aber die *periarteriellen Nerven* sein, welche durch die Embolie mitbetroffen werden. An der Kurve erkennen wir sofort den grundsätzlichen Unterschied, welchen die schwache Durchblutung des sterbenden Organismus (l. c.) gegenüber der Embolie

aufweist. Dort die ruhende *Mittellage*, hier der nie ganz gleichmäßige *Tiefstand* des *Niveaus*.

Wenn es zutrifft, daß die *Mittellage* durch den *Tonusnachlaß zweier Antagonisten* zustande kommt (s. oben), so wäre der einseitige Tiefstand durch isolierten Ausfall des periarteriell verlaufenden einen Agonisten zu erklären. Wir hätten dann für den anderen Gegenspieler einen durch die Embolie ungestörten Verlauf, d. h. also über den *Spinalnerven* anzunehmen. Sein jetzt überwiegender Anteil wäre für die Niveausenkung verantwortlich zu machen. Es soll weiter unten untersucht werden, wieweit sich für eine solche Ansicht anderwärts stichhaltige Gründe beibringen lassen. Die Frage wäre übrigens auf einfache Weise zu entscheiden, nämlich durch Prüfung der Hautkurve nach LERICHSCHER Operation, wofür sich leider noch keine Gelegenheit geboten hatte. Der Erfolg derselben müßte ebenfalls in einer Senkung des Kurvenniveaus bestehen.

Die Messung des elektrischen Hautwiderstandes hat hier auch eine unmittelbar *klinisch-praktische Bedeutung*. Nach unseren bisherigen Erfahrungen ist nämlich die Feststellung von besonderem Wert, ob an der elektrischen Kurve noch *Rhythmen* zu sehen sind oder nicht. Im letzten Falle ist die Prognose ungünstig und eine entsprechend höhere Absetzung des Gliedes notwendig. Wo aber selbst bei schwerer Gangrän eines Gliedes, und zwar gilt das sowohl für die diabetische als auch für die arteriosklerotisch bedingte Nekrose, das elektrische Bild der angrenzenden Hautstellen mit der Normalkurve übereinstimmt oder zum mindesten noch die Hauptrhythmen zeigt, bleibt der Prozeß auf das makroskopisch sichtbar erkrankte Gebiet beschränkt.

Man kann somit auf Grund der elektrischen Reflexuntersuchungen dem Chirurgen Anhaltspunkte geben, wieweit etwa die Absetzung eines Gliedes sich empfiehlt oder, was nicht minder wichtig ist, die Indikation zum Abwarten stellen, wo die Entscheidung klinisch noch unsicher ist.

**MORBUS RAYNAUD.** Von besonderem Interesse wären in diesem Zusammenhang Beobachtungen der Hautkurve beim *Morbus Raynaud*. Leider steht uns da nur ein Fall zur Verfügung, welcher vor der endgültigen Ausbildung unserer Methode untersucht wurde. Danach ist die Störung der Reflexrhythmen bei dieser Krankheit sicher, doch ist die Niveauschiebung nicht eindeutig, jedenfalls nicht ohne weiteres mit dem Tiefstand bei Embolie zu vergleichen. Das ist auch zu erwarten, da *neben* einem sicher vorhandenen *periarteriellen* Anteil — wir erinnern an manche, wenigstens vorübergehend günstigen Ergebnisse der periarteriellen Sympathektomie —, sicherlich auch eine Störung bestimmter in den

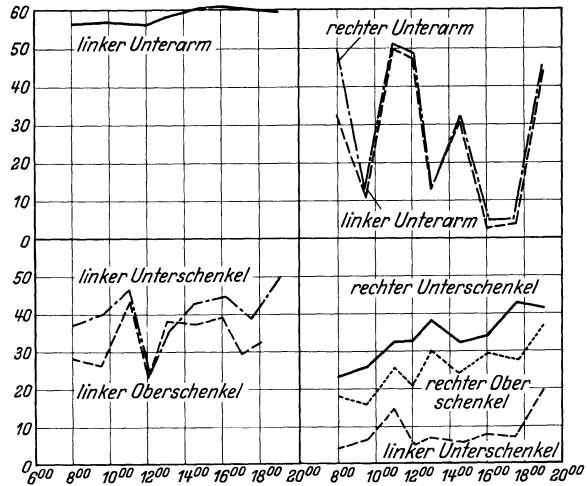


Abb. 4. Links: Sklerodermie beider Hände. Die Kurve der makroskopisch intakten Unterarmhaut zeigt die hohe „ruhige“ Horizontale. An den nichterkrankten Beinen Rhythmen auf mittlerem Niveau. (Die nichtgezeichnete rechte Seite verhält sich analog.) Rechts: Embolie. An der Haut der gesunden Arme fast kongruente Rhythmen. Tieflage der Kurven an der Haut der Beine um so stärker, je näher dem Herd.

Hinterwurzeln ziehender Fasern anzunehmen ist (GAGEL), welche sich dem Spinalnerven anschließen. Wenn die hier angedeuteten Unterschiede der RAYNAUDSchen Krankheit gegenüber anders gearteten Gefäßerkrankungen sich weiterhin bestätigen, so wäre auch hier in Gestalt der elektrischen Hautmessung ein in zweifelhaften Fällen differentialdiagnostisch wichtiges Verfahren gegeben.

Die einstweiligen Ergebnisse beim Raynaud, vor allem aber die eindeutigen Veränderungen des Elektrodermatogramms im noch durchbluteten Bezirk der Embolie, hatten den Gedanken einer schweren Blockierung periarterieller Nerven nahegelegt. Da diese nach bisheriger Anschauung sympathischer Natur sind, so würde der *Tiefstand* der Kurven auf ein Versagen dieses Agonisten mit andern Worten auf ein Überwiegen des Parasympathicus zu beziehen sein. Diese Schlußfolgerungen sind aber infolge der erwähnten Mängel noch nicht zuverlässig. Es wäre wichtig, die Gegenprobe durch Prüfung des Elektrodermatogramms in jenen Fällen zu machen, bei welchen die Störung einen definierten neurologischen Ausfall mit gesichertem histologischen Befund umfaßt.

**Die Sklerodermie.** Hier hatten wir nun Gelegenheit, mehrere Fälle von Sklerodermie zu untersuchen. Das Meßresultat war stets eindeutig und ergab einen maximalen Hochstand des Kurvenniveaus stets bei weitgehendem oder vollständigem Verlust der Rhythmen (Abb. 4 links). Bemerkenswerterweise war dieser Befund, ähnlich wie bei der Embolie, auch im Gebiet scheinbar gesunder Haut, etwa bei Lokalisation der Erkrankung an Finger und Händen noch weit proximal davon an der Haut des Unterarms oder sogar des Oberarms zu erheben.

Nun wissen wir aus den Forschungen KEN KURÉ'S und seiner Schüler, daß bei der Sklerodermie die Anzahl der parasympathischen Seitenhorn ganglien erheblich verringert und auch die Zahl der kleinen Markfasern in den hinteren Wurzeln reduziert ist. Wir dürfen also vermuten, daß das Versagen bestimmter in den *Hinterwurzeln verlaufender Fasern* an der Gestaltung des Elektrodermatogramms beteiligt ist, und daß ein Versagen dieser Fasern das Kurvenniveau hochsteigen läßt. Eine *Reizung* oder — bei antagonistischer Betrachtung — ein Übergewicht dieser Fasern muß somit der *Tiefstellung des Kurvenniveaus* zugeordnet werden.

**Herpes zoster.** Die Hauteruptionen beruhen bei dieser Krankheit auf einer Erkrankung der Zellen im Spinalganglion. Wenn wir von den eigentlichen sensiblen Fasern absehen, sind es also in erster Linie trophische Ganglien afferenter vegetativer Fasern, während die für uns hier in erster Linie wichtigen efferenten vegetativen Bahnen wohl nur sekundär bei hochgradigen entzündlichen Reaktionen affiziert werden. Dementsprechend verhalten sich auch die elektrischen Erscheinungen zwar im Sinne einer Affektion der hinteren Wurzeln, d. h. es ist eine deutliche *Höhenverschiebung des Kurvenniveaus* zu erkennen, jedoch nicht so maximal wie bei der Sklerodermie. Die Störung ist hier erwartungsgemäß streng gürtelförmig begrenzt. Sie geht aber meist deutlich über das rein klinisch erkrankte Gebiet hinaus, verhält sich also ähnlich wie das bei den vorerwähnten Störungen bemerkt wurde.

**Die Paraplegien.** Das wichtigste Ergebnis der vorstehenden Untersuchungen an vegetativen Trophoneurosen besteht in der Feststellung eines — vermutlich tonischen — Einflusses der Hinterwurzeln auf das Niveau der Hautkurve und zwar in der Weise, daß bei der Zerstörung der betreffenden Fasern das Niveau steigt, bei Reizung derselben extrem tief gestellt wird. Derselbe Effekt müßte sich natürlich auch durch direkte Schädigung bzw. Reizung der Leitungsbahnen

erzielen lassen, ein Vorgang, der bei entsprechend lokalisierter Querschnittsläsion des Rückenmarks hervortreten müßte. Dahingehende Untersuchungen

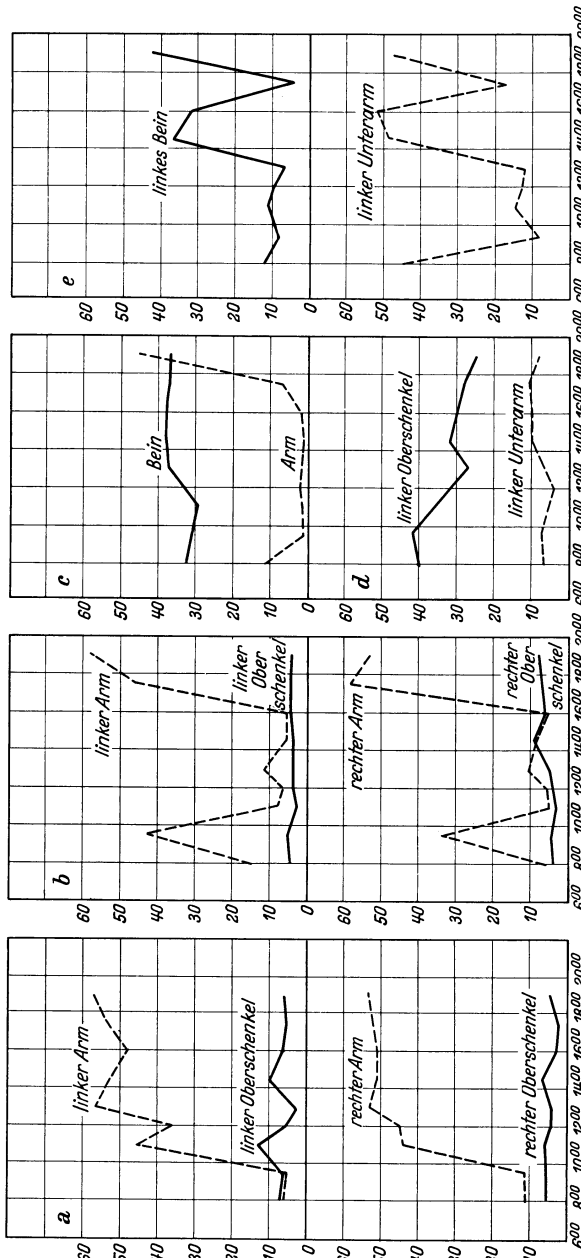


Abb. 5. Verschiedene Typen von Kurvenanomalien bei Paraplegikern. a Diagnose: Tumor des 3.—4. Brustwirbels, Kompressionsmyelitis, Sensib.: Obere Körperhälfte bis D<sub>5</sub> normal, D<sub>5</sub>—D<sub>6</sub> unsicher für „spitz“ und stumpf, D<sub>7</sub>—D<sub>8</sub> Hypästhesie für Berührung, Schmerz, Temperatur. Von da ab (Bereich der Beine) Analgeste, Motor: Vollständige Lähmung beider Beine; Hypertonie, Patellarreflex +, Achillesreflex ++, Babinski +, Bauchdecken links oben +, sonst —. b Diagnose: Hypernephrom, Metastase: 10. Brustwirbel, Sensib.: des linken Beines für alle Qualitäten  $\emptyset$ , am rechten Bein stark herabgesetzt, Motor: Schläffe Lähmung beider Beine, Blase: Ischuria paradoxa, d Diagnose: Bruch des 8. Brustwirbels, Sensib.: Von D<sub>5</sub> ab für Schmerz und Temperatur  $\emptyset$ , in D<sub>7</sub> leichte Hyperästhesie; Tiefensensibilität und Lagensensibilität teils erhalten, Motor: Spontanentleerung, c Diagnose: Bruch und Luxation des 12. Brustwirbels, Sensib.: Von D<sub>4</sub> ab für alle Qualitäten  $\emptyset$ , Nur Vibrationsgefühl teils erhalten, Darüber schmale hyperästhetische Zone, Motor: Oberer und mittlerer Bauchdeckenreflex erhalten, Von da ab Reflex der unteren Körperhälfte aufgehoben. Großer Decubitus über dem oberen Kreuzbein, c Diagnose: Tumor des 2. Lendenwirbels, Paraplegie, Sensib.: Starke Wurzelschmerzen in beiden Beinen, Hyperästhesie der Haut und der Beine, Motor: Schläffe Lähmung beider Beine, Patellarreflex  $\emptyset$ , Achillesreflex  $\emptyset$ , Babinski

ergaben nun folgendes: Am häufigsten findet sich sowohl bei *schlaffer* wie bei *spastischer Lähmung* ein extremer Tiefstand der Hautkurve mit fehlenden oder doch nur schwach angedeuteten Rhythmen. Aber auch das Gegenstück, der

horizontale Hochstand, gleichfalls mit Verlust der Rhythmen kommt vor; wie andererseits endlich das Erhaltenbleiben des Normalrhythmus im gelähmten und asensiblen Hautgebiet. Die hier bestehenden Varianten ersieht man am besten aus der beigegebenen Figur.

Man sieht, die Dinge liegen hier noch keineswegs eindeutig, da offenbar bei den Rückenmarkerkrankungen selten ein System *allein*, also die Vorderwurzeln

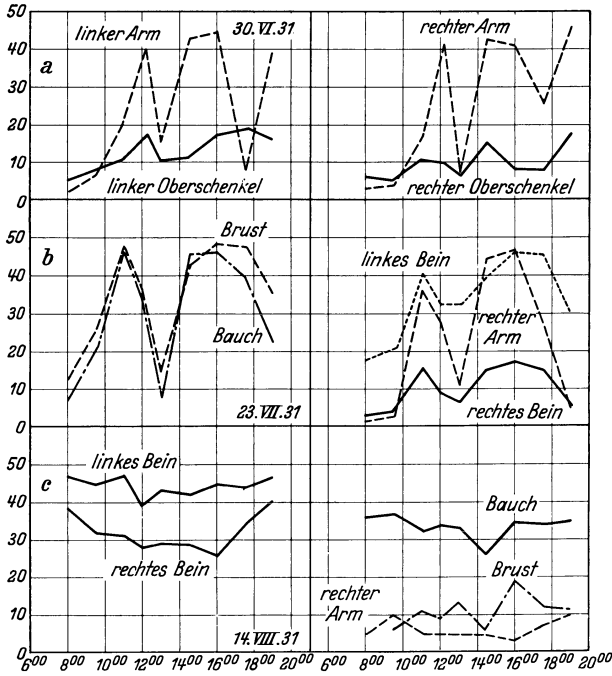


Abb. 6. Ko. Diagnose: Multiple Sklerose. Schwerste Kontraktur beider Beine (besonders links) in Knie und Hüftgelenk. Spastische Lähmung, Sensibilität o. B. *a* Vor der Hinterwurzel durchschneidung: Im Vergleich zu den beiderseitigen gleichen Normalrhythmen der Arme liegen die Beincurven tief. *b* Etwa 8 Tage nach der FOERSTERschen Operation: Kurven im Bereich der Brust- und Bauchhaut mit den Armcuren noch übereinstimmend. An den Beincurven dagegen Höhenverschiebung des Niveaus (besonders links) und Wiederauftreten ähnlicher Rhythmen wie an der Armhaut. *c* Weitere 3 Wochen später: Die Höhenverschiebung an den Beinen ist deutlicher geworden und hat auch an der Bauchhaut begonnen. Rhythmen verschwunden. An der normal gebliebenen Brust- und Armhaut im Gegensatz dazu: Tieflage des Niveaus. (vikar. Regulation.)

Abb. 6 zeigt, über einen Fall, wo wegen stärkster spastischer Kontrakturen in Knie und Hüftgelenk die Durchschneidung der hinteren Wurzeln im Bereich von  $D_{11}$ — $L_3$  vorgenommen werden mußte.

Vor der Operation bestand, wie Abb. 6a zeigt, extremes *Kurventief* der Beine bei gleichbleibender Rhythmik an Arm-, Brust- und Bauchhaut. Nach der Operation sehen wir in den letztgenannten Bereichen die Polarisationskurven noch fast unverändert und unter sich kongruent. An den Beinen dagegen hat sich das *Niveau* bereits deutlich *gehoben*. Besonders auf der linken Seite sind wiederum dem Normalrhythmus durchaus synchrone und nur in der Tiefe der Profilierung etwas verwaschene Rhythmen wieder aufgetreten.

oder die Hinterwurzeln bzw. deren vegetative Bahnen, für sich betroffen sind. Es kommt hinzu, daß eine antagonistische Ordnung der Innervation durchaus möglich ist, so daß z. B. eine tiefe Niveaulage ebensogut durch eine *Reizung* der Hinterwurzeln, wie durch ein Versagen des Vorderwurzeltonus, alles natürlich unter dem Gesichtspunkt der hierin enthaltenen vegetativen Anteile, zustande gekommen sein könnte. Es wäre kaum zu hoffen, über diesen Stand der Dinge ohne Anstellung von Tierversuchen hinauszukommen, wenn nicht die Möglichkeit bestände, auf operativ-therapeutischem Wege eine Entscheidung zu fällen. Dieses Experimentum crucis unserer Anschauung ist die *Durchschneidung der hinteren Wurzeln*.

**Die FOERSTERsche Operation.** Wir verfügen, wie

Dieses Ergebnis ist entscheidend, denn es zeigt, daß in der Tat der völlige *Ausfall* der *hinteren Wurzeln* die *Kurve* ganz ähnlich wie bei der Sklerodermie *hochsteigen* läßt. Aber Abb. 6b gestattete noch einen weiteren sehr wichtigen Schluß: Wenn nach Durchschneidung der hinteren Wurzeln die Rhythmen erhalten bleiben und eher stärker hervortreten, so können die kurzen Ausschläge des Elektrodermatogramms nur über Bahnen geleitet werden, welche den *Vorderwurzeln* und damit wahrscheinlich dem *Grenzstrang* des *Sympathicus* angehören. Die antagonistische Innervation gilt dann also nur für das *Niveau*, nicht aber für die kürzeren mit der Nahrungsaufnahme synchronen Ausschläge in Übereinstimmung mit unseren Darlegungen auf S. 136.

In einer Beziehung wird allerdings auch bei der FOERSTERschen Operation die Erwartung enttäuscht. Die Kurve verliert nicht sofort nach der Durchschneidung die tiefe Tonus-einstellung, sondern nähert sich sehr allmählich und in verschieden starkem Grade der hohen Horizontalen. Man hat den Eindruck, daß am peripheren Stumpf auch nach der Durchschneidung oder infolge dieser ein gewisser tonischer Reiz nachklingt oder daß sich (vgl. Abb. 6c) bereits ein vikariierender Gegenimpuls über andere Leitungsbahnen geltend macht. In der Tat lehren ja die Erfahrungen der Neurologie immer wieder, daß der starre Antagonismus von Sympathicus und Vagus und damit auch der Arbeitsteilung von vorderen und hinteren Wurzeln nicht aufrechtzuerhalten ist, daß vielmehr für jede dieser Funktionen eine doppelte oder sogar mehrfache Sicherung besteht. Es muß also auch bei der Niveauverschiebung daran gedacht werden, daß gewisse Vorderwurzelbahnen für den Funktionsausfall der Gegenseite eintreten können.

**Das Dermatomgesetz.** Der Nachweis des spinalen Ursprungs unserer Nerven führt sofort auf die Frage ihrer Zuordnung zu den einzelnen Wurzelgebieten. Wie alle vegetativen Nerven in mehr oder weniger starker Ausprägung die regionären Beziehungen zu den einzelnen Dermatomen bewahren, so sollten wir es auch hier erwarten. Erst dann kann unsere Beweisführung Anspruch auf Vollständigkeit erheben.

Es läßt sich nun in der Tat zeigen, daß die nervöse Übertragung des Elektrodermatogramms dem Dermatomgesetz folgt, und zwar trifft das überall dort zu, wo es sich auch klinisch um definierte Störungen der hinteren Wurzeln und nächstverwandter Fasergebiete handelt. Das gilt in erster Linie für die *Tabes*, und zwar besonders für jene Fälle, welche mit gastrischen Krisen einhergehen. Man findet dann eine extrem *hohe Niveauverschiebung* des *Elektrodermatogramms* im *Bereich* des *Gürtelschmerzes*. In dieser Zone sind meist auch Veränderungen

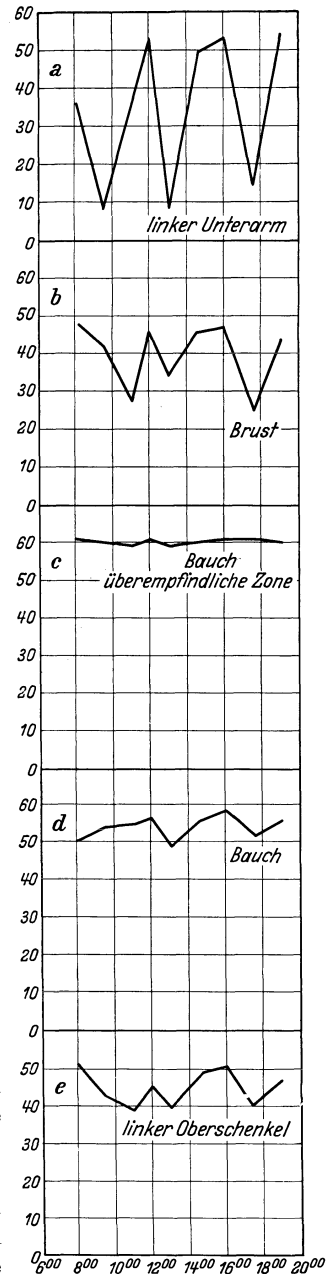


Abb. 7. Tabes dorsalis mit gastrischen Krisen. Im Bereich der Gürtelzone: hochliegende Horizontale und Verschwinden der Rhythmen.



der Sensibilität im Sinne der Hyper- oder Hypästhesie, sowie Störungen der Schweißsekretion nachweisbar. Die Rhythmik ist dabei meist eingeebnet, aber doch noch deutlich erkennbar, in schweren Fällen aber auch ganz fehlend, so daß die hohe *Horizontale* wie bei der Sklerodermie erscheint. Nach den obigen Darlegungen würde das mit einem *Versagen* der Hinterwurzelbahnen im Einklang stehen. Abb. 7 zeigt diese Aussparung der Gürtelzone sehr deutlich. Die Aufwärtsverschiebung des Niveaus und die Einebnung der Rhythmik ist aber auch an der Haut von Brust, Unterbauch und Beinen angedeutet, entsprechend einer auch klinisch nachweisbaren Unsicherheit der Sensibilität in diesem Bereiche.

Für die *praktische Verwertung des Elektrodermatogramms* besagt dieser Befund, daß es in vielen Fällen von Tabes gelingt, die *Ausdehnung des Krankheitsprozesses* über das Rückenmark und sogar seine *stärkste Lokalisation* mit großer Genauigkeit zu umschreiben, und zwar häufig noch dann, wenn andere klinische Anhaltspunkte, z. B. Störungen der Sensibilität oder der Motorik fehlen.

**Die HEADSchen Zonen.** Auch die Messungen beim *Herpes zoster* hatten, wie bereits oben mitgeteilt, die dermatome Begrenzung des elektrischen Hauteffektes ergeben. Ebenso wie die Reizung des Spinalganglions kann natürlich jede afferente Erregung, welche über die visceral-sensible Leitung von einem inneren Organ aus in das Rückenmark gelangt, eine Übererregbarkeit im zugehörigen sensiblen Segment erzeugen und somit auch die beschriebene efferente Innervation der elektrischen Hautkurve erfassen. Ein ähnlicher Mechanismus dürfte neben den schon erwähnten tabisch-gastrischen Krisen auch den beim *Herpes zoster* öfter zu beobachtenden *Magenstörungen* zugrunde liegen. Aber auch die typischen regionalen Sensibilitätszonen bei organischen Erkrankungen des Magens, des Duodenums, der Gallenblase und des Herzens dürften sich prinzipiell ähnlich verhalten. Allerdings sind die hier in der Literatur gelegentlich beschriebenen Befunde über Veränderungen des Hautwiderstandes so lange wertlos, als sich diese nur auf einmalige lokale Messung stützen. Zuverlässige Werte gibt auch hier, aus den bereits mitgeteilten Gründen, nur die *Tageskurve* im Vergleich zur normalen Haut.

### III. Die Reflexgesetze der Nahrungsrhythmik.

**Die Nahrungsreflexe der menschlichen Haut.** Es war bereits in den ersten Untersuchungen aufgefallen, daß ein Gipfel der Stromkurve nicht nur unmittelbar nach der Mahlzeit, sondern auch noch an einem der nächsten Tage in völlig gleicher Weise, und zwar *zur gleichen Zeit* auftrat, *wenn nicht gegessen worden war*. Es besteht also dann kein unmittelbarer, sondern lediglich ein *mittelbarer* Zusammenhang zwischen Nahrungsaufnahme und Hautkurve. Der Vorgang selbst ist offenbar *cerebral fixiert* worden. Bedenkt man aber nun, daß doch auf alle Fälle bestimmte, mit der Nahrungsaufnahme verbundene Reize den Hauteffekt hervorgebracht haben müssen, so drängt sich ohne weiteres der Gedanke auf, daß es sich hier um *reflektorische Vorgänge* handeln muß. Es ist naheliegend, daß die Gewohnheit des 12-Uhr-Essens mit allen mehr oder weniger auffällig hinzutretenden Reizen der täglichen Umgebung — wir wollen sie einmal kurz als *Zeitreize* bezeichnen — dabei eine wesentliche, vielleicht ausschlaggebende Rolle spielt. Wir hätten mit anderen Worten bei dieser Betrachtung *Nahrungsreflexe* im Sinne PAWLOWS vor uns, wie sie dieser Forscher in seinen klassischen

Hundeversuchen beschrieben hat. Wir wollen, da wir die Kenntnis dieser Dinge nicht allgemein voraussetzen, die entsprechende Versuchsanordnung kurz referieren.

Durch Kauen von Nahrung oder durch einen adäquaten Reiz, z. B. durch Eingießen von Säure in das Maul des Hundes, erfolgt alsbald eine starke Sekretion der Speichel- und der Magendrüsen. Dieser Reflex ist angeboren, erfolgt in diesem Zusammenhange immer, ist also *unbedingt*. Kombiniert man mit diesem ersten natürlichen Reiz einen zweiten beliebigen Reiz, z. B. das Aufleuchten einer Lampe od. dgl., so bemerkt man, daß die Drüsenabsonderung auch dann eintritt, wenn dieser zweite Reiz für sich allein ohne nachfolgende Fütterung gegeben wird. Es hat sich ein sog. *bedingter* Reflex ausgebildet.

Wenn somit in unserem Falle die Gewohnheit des 12-Uhr-Essens, besser gesagt das *Zeitgefühl*, einen solchen bedingten Reiz darstellt, welcher gewöhnlich mit dem unbedingten d. h. der Nahrungsaufnahme, gekoppelt ist, so müßte es durch passende Versuchsanordnung gelingen, eben diesen bedingten Reflex auch beim erwachsenen Menschen auszulösen.

Diese Erwartung hat sich durchaus bestätigt. Die Versuchsanordnung muß folgerichtig einfach darin bestehen, den bedingten *Zeitreiz isoliert* ohne die Unterstützung der unbedingten Nahrungsreize einwirken zu lassen. Man hatte lediglich nötig, das Mittagessen nicht wie gewöhnlich um 12 Uhr, sondern zu einer späteren Zeit, etwa um 1/2 oder 2 Uhr zu reichen.

Abb. 8b zeigt nun in durchaus eindeutiger Weise, besonders im Vergleich mit der Kurve eines vorhergehenden Tages (Abb. 8a), das *isolierte* Aufschließen der *Mittagszacke* im Elektrodermatogramm zur *gewohnten Essenszeit*. Eine *zweite Erhebung* folgte der realen *Nahrungsaufnahme* zur verschobenen Zeit unmittelbar auf dem Fuße. Wir haben somit den Effekt des bedingten und unbedingten Reizes getrennt vor uns. Es folgt daraus, daß die Veränderung des elektrischen Hautwiderstandes beim erwachsenen Menschen gleichfalls eine Äußerungsform *PAWLOWSCHER* Reflexe darstellt, ganz ähnlich wie im Hundeversuch die Sekretion der Drüsen des oberen Verdauungstractus.

**Nahrungsreflexe der Speicheldrüsen und der Magenschleimhaut.** Die Nahrungsreflexe der Speicheldrüsen konnte KRASNOGORSKI in einer dem Hundeversuch

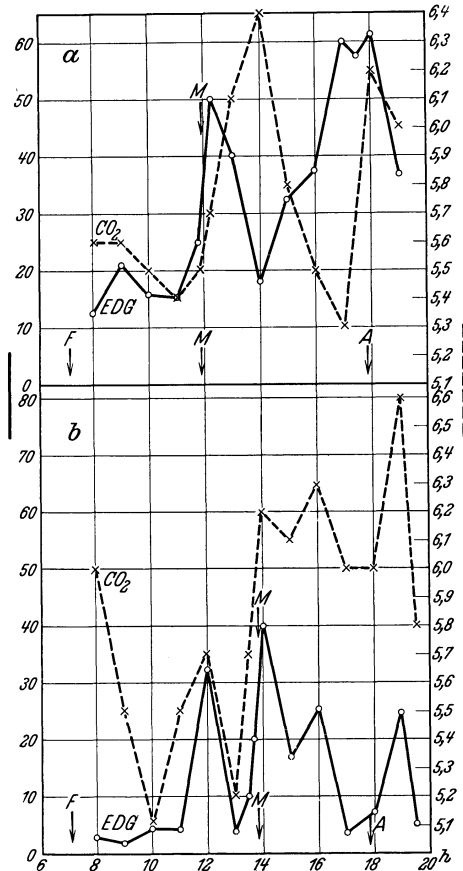


Abb. 8. Der in 8a auftretende Mittagsgipfel im Elektrodermatogramm bleibt auch nach Verschiebung des Essens in 8b bestehen. Es tritt jetzt außerdem ein neuer dem Essen unmittelbar folgender Gipfel auf. Dasselbe gilt auch für die Alveolarkurve. Man beachte den Gleichlauf der Zacken im Elektrodermatogramm und in der Alveolarkurve in 8b.

nachgebildeten Weise auch am *Kleinkind* erzielen. Er maß die Tropfenzahl, welche sich jeweils auf den bedingten oder unbedingten Reiz hin entleerte, indem er den Speichel in einem kleinen der inneren Wangenschleimhaut adaptierten Glastrichter auffing. Dieser Versuch ist einstweilen am Erwachsenen noch nicht wiederholt worden, doch haben wir wenigstens für die *Magendrüsen* des Erwachsenen in gemeinsamen Arbeiten mit W. STELZNER dieselben Gesetzmäßigkeiten feststellen können. Man hat dazu nur nötig, eine Sonde in den Magen zu legen und nun in bestimmten zeitlichen Zwischenräumen die Sekretion nach Saftmenge und Stärke der Säurevalenzen zu untersuchen. Gibt man nun Speise in den Magen, so erhält man selbstverständlich die unbedingt reflektorische

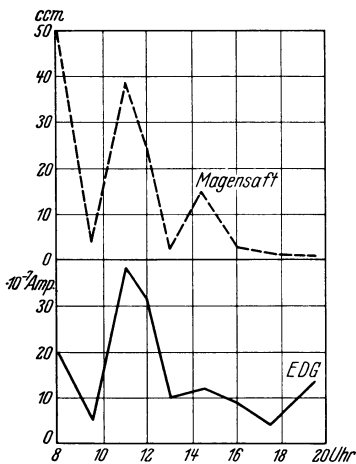


Abb. 9. Bedingter Reflex der Magenschleimhaut am nüchternen Patienten. Beachte den Gleichlauf mit dem Elektrodermatogramm.

Absonderung der Sekrete. Verschiebt man aber nun in der schon erwähnten Weise die Mahlzeit oder läßt sie ganz ausfallen, so wird zur Zeit der gewohnten Nahrungsaufnahme plötzlich eine starke Vermehrung der Sekretion eintreten. Dieser nervöse Impuls auf die Magenschleimhaut oder wie wir nun besser sagen werden, dieser bedingte Nahrungsreflex geht aber einem durchaus gleichartigen bedingt reflektorischen Ausschlag im elektrischen Bilde der *Außenhaut* parallel. Wir finden also die interessante Tatsache, daß man umgekehrt aus den elektrischen Vorgängen an der Haut auf die Vorgänge der Magenschleimhaut Rückschlüsse ziehen kann, Zusammenhänge, welche sich gegebenenfalls klinisch auswerten lassen.

**Die Nahrungsreflexe der Atmung.** Schon früher hatte ein Vergleich der verschiedenen Elektrodermatogrammformen eine weitgehende Ähnlichkeit mit anderen Tagesrhythmen bekannter Regulationen, vor allen Dingen der Temperatur und der Atmung erkennen lassen (Abb. 8b). Besonders die Gipfelbildungen in der Tageskurve der alveolaren  $\text{CO}_2$ , welche nach Untersuchungen von STRAUB, ERDT und METTENLEITNER, PORGES, LEIMDÖRFER und MARCOVICI im Anschluß an die drei Hauptmahlzeiten des Tages auftreten, zeigen unter Umständen einen mit dem Elektrodermatogramm fast kongruenten Verlauf.

Für diese Gipfelbildungen in der Tageskurve der alveolaren  $\text{CO}_2$  gab es bisher zwei einander widerstreitende Erklärungen. Nach der einen (HIGGINS) ist der Anstieg der alveolaren Kohlensäure nach dem Essen Ausdruck einer Erregbarkeitsverminderung des Atemzentrums. Er führt unter anderem das bekannte nachmittägliche Schlafbedürfnis als Stütze seiner Ansicht an.

Bekanntlich haben wir ja den stärksten Anstieg der alveolaren Kohlensäure gerade während des Nachtschlafs. Er beruht hier auf einer Hemmung des Atemzentrums (H. STRAUB, BASS und HERR, REGELSBERGER).

Die anderen Untersucher sehen in dem Hochtreten der Alveolarwerte nach dem Essen lediglich eine Regulation des Atemzentrums auf das durch Abströmen von sauren Valenzen in den Magen alkalischer gewordene Blut. Durch Zurückhalten von Kohlensäure wird die aktuelle H-Ionenkonzentration auf unverändertem Niveau gehalten.

Weiterhin hatte sich in einer großen Anzahl von Untersuchungen gezeigt, daß der *postdigestive Alveolargipfel* durchaus nicht immer der Nahrungsaufnahme folgt, sondern häufig bereits eine beträchtliche Zeit vorher ansteigt. Dies Verhalten

schien um so beachtlicher, als wir auch im Elektrodermatogramm wiederholt den vorzeitigen Anstieg des Mittagsgipfels gesehen hatten. Wir notieren hier lediglich das Faktum dieser überraschenden Übereinstimmung und verschieben die Erklärung auf das folgende Kapitel. Der Parallelismus beider Funktionen ist aber auch in jeder anderen Beziehung vollkommen. So ließ sich bei Verschiebung des Mittagessens auf eine spätere Zeit ein dem bedingten Reflex im Elektrodermatogramm genau synchroner Gipfel in der Alveolarkurve etwa um 12 Uhr und ein zweiter der Nahrungsaufnahme unmittelbar folgender Gipfel, welcher also dem unbedingten Reflex entspricht, nachweisen. Ja

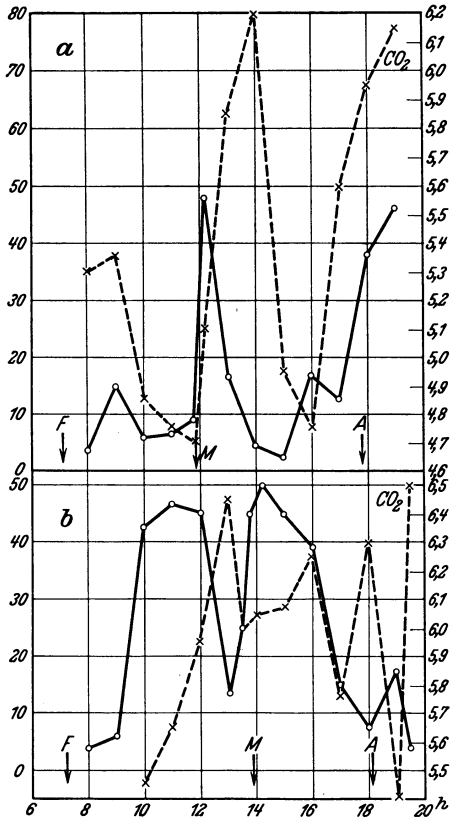


Abb. 10. In 10 b erscheint der alte Rhythmus auch nach Verschiebung der Mahlzeit, besonders in der CO<sub>2</sub>-Kurve festgehalten (besonders deutlich bei Vergleich der CO<sub>2</sub>-Kurve in 10 b mit dem Elektrodermatogramm in 10 a). Der neue „Nahrungsrhythmus“ interferiert mit dem früheren Gipfel um 16 Uhr und 18 Uhr (vgl. außerdem Text).

verschieben des Mittagessens auf eine spätere Zeit ein dem bedingten Reflex im Elektrodermatogramm genau synchroner Gipfel in der Alveolarkurve etwa um 12 Uhr und ein zweiter der Nahrungsaufnahme unmittelbar folgender Gipfel, welcher also dem unbedingten Reflex entspricht, nachweisen. Ja

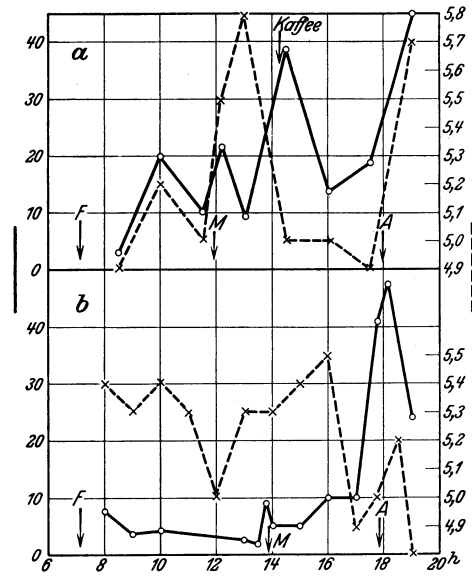


Abb. 11. In 11 b „äußere Hemmung“ der Nahrungsreflexe im Elektrodermatogramm, welche erst gegen 17 Uhr durchbrochen wird (vgl. Text). Die Alveolarkurve wiederholt unabhängig davon die Elektrodermatogramm-Rhythmen des Vortages (11 a) neben den neuen Nahrungsgipfeln. Im oberen Bild 11 a außerdem „Kaffeezacke“.

dies Verhalten schien in der Tageskurve der alveolaren CO<sub>2</sub> noch viel zuverlässiger ausgeprägt als im Elektrodermatogramm, wo die Reaktion gelegentlich fehlen konnte (Abb. 8b).

Man kann sogar noch weiterhin zeigen, daß bei einer derartigen Verschiebung der Mahlzeiten, wenn die Intervalle nur groß genug gewählt werden, sich der gesamte Rhythmus eines Vortages (vgl. Abb. 10 u. 11) im neuen Bilde wiederfindet, während gleichzeitig die eigentlichen Nahrungsgipfel der neuen Mahlzeiten hervortreten. Es ist also zur Überlagerung zweier Rhythmen gekommen, welche — physikalisch gesprochen — sehr wohl als Interferenz zweier Schwingungsvorgänge angesprochen werden kann. Aus einzelnen Kurven ist zu ersehen, daß sogar die Gewohnheit des zweiten Frühstücks wie übrigens auch die des Nachmittagskaffees (vgl. Abb. 11) ähnliche Nahrungsreflexe auslösen kann, welche aber noch leichter in der gleich zu besprechenden Weise gehemmt werden können.

Zur Erklärung des postdigestiven Alveolargipfels sei hier noch so viel gesagt, daß darin nicht nur eine Erregbarkeitsverminderung des Atemzentrums, sondern auch eine tatsächliche vorübergehende *Anstauung von Kohlensäure infolge gesteigerter Bildung* derselben zum Ausdruck kommt.

**Die Hemmung der Nahrungsreflexe.** Wenn es sich in unseren Beispielen wirklich um Nahrungsreflexe handelt, denen ähnlich, welche PAWLOW in seinen Versuchen beschrieben hat, so muß sich an diesen noch eine weitere wichtige Eigenschaft zeigen lassen, nämlich die *Hemmung der Reflexe*. Wir greifen hier ein Beispiel heraus, welches nach der PAWLOWSchen Nomenklatur zum Mechanismus der sog. *inneren Hemmung* gehören würde, nämlich die *Verschiebungshemmung*.

Wir geben wiederum zur besseren Illustration der hier obwaltenden Gesetzmäßigkeiten ein Beispiel aus den PAWLOWSchen Versuchen:

Wir nehmen an, daß bei einem Versuchshund ein bedingter Reflex ausgearbeitet worden sei, welcher nach etwa 30 Sekunden durch den unbedingten Reflex, d. h. durch die Nahrungsaufnahme „gestützt“ werde. Reicht man nun die Nahrung nicht nach dieser Zeit, sondern vielleicht erst nach 3 Minuten, so bemerkt man, daß der Speichel jetzt nicht mehr sofort, sondern erst gegen Ende dieser Pause, also mit etwa 2 Minuten Verspätung zu fließen beginnt. Es ist eine *Hemmung* durch die *Verspätung* eingetreten. Wird aber nun innerhalb dieser Latenzzeit ein ganz beliebiger, bis dahin noch unbekannter Reiz gegeben, vielleicht in Gestalt eines akustischen Signals od. dgl., so setzt der Speichelfluß augenblicklich ein. Die Hemmung ist also entfernt, d. h. der bedingte Reflex *enthemmt* worden.

Diese *Verspätungshemmung*, wie sie im PAWLOWSchen Versuch geschildert wurde, spielt auch bei den Nahrungsreflexen des erwachsenen Menschen eine wesentliche Rolle, in erster Linie dort, wo es zu einer *Umstellung der gewohnten Nahrungszeiten* gekommen ist. Angenommen, daß durch die Klinikaufnahme eines Patienten die etwa gewöhnlich um  $\frac{1}{2}$ 12 Uhr liegende Mittagszeit auf  $\frac{1}{2}$ 1 Uhr verlegt wurde, so wird der bedingte Nahrungsreflex in Gestalt der Verschiebungszacke zunächst noch auftreten, um *allmählich zu erlöschen*. Nach den eben erwähnten PAWLOWSchen Versuchen ist dann klar, daß zunächst innerhalb dieser Latenzzeit jeder beliebige Reiz, besonders aber dann, wenn er entsprechende Vorstellungen weckt, den Mittagsgipfel auslösen kann. In dieser Weise ist der in Abb. 8 a, 17 Uhr aufschießende Vorgipfel zu erklären, welcher hier auf eine *psychische* Erregung hin auftrat. Der reelle Gipfel der Abendmahlzeit ist von diesem Ereignis in Gestalt einer zweiten Erhöhung um 18 Uhr auch auf der Kurve leicht zu unterscheiden.

Neben der *inneren Hemmung*, welche durch das besondere *Verhältnis der bedingten Reflexe zu den unbedingten* gegeben ist, wirkt auch jeder starke *äußere Reiz* auf die Reflexbildung ein, indem er die *Erregungslage des Gehirns* verändert. Bei den PAWLOWSchen Versuchshunden waren durch das Erlebnis einer besonders bedrohlichen Überschwemmung in Petersburg sämtliche mühsam ausgearbeiteten bedingten Reflexe größtenteils zum Verschwinden gebracht worden. Auch andere, zunächst weniger brutale Formen solcher *äußeren Hemmung* können dann eine Depression erzeugen, während bei Wegfall der Hemmung die alten Reflexe wieder auslösbar werden können.

In dieser Weise werden Kurven ohne weiteres deutbar, welche wie in Abb. 11 b eine *dauernd tiefe Lage ohne Rhythmen* zeigen.

So hatte sich z. B. eine im Versuch geflissentlich getroffene Vorsichtsmaßregel als Fehler erwiesen. Die betreffende Patientin war zum Zwecke der Untersuchung und um

möglichst alle äußeren Reize fernzuhalten, in ein leeres Zimmer verlegt worden, während gleichzeitig als zweiter Untersucher, ein ausländischer Kollege tätig war, den sie nicht verstand. Die Kurve zeigte unter der Einwirkung der ungewohnten Umgebung einen vollständigen Verlust aller bedingten und eine starke Höhenreduzierung auch der unbedingten Nahrungsreflexe. Erst als sich gegen Abend der fremde Untersucher entfernt hatte, wurde die Hemmung, übrigens zusammenfallend mit einem körperlichen Unbehagen, durchbrochen und der Reflexgipfel trat zur Zeit der Abendmahlzeit auf (Abb. 11 b, 18 Uhr).

**Das Schema der bedingten und unbedingten Nahrungsreflexe.** Die vorstehenden Darlegungen geben die Möglichkeit, in Anlehnung an PAWLOW das Schema des Reflexbogens der Nahrungsrythmen zu zeichnen. Wir hätten dann unter *a* den afferenten Schenkel des unbedingten Reflexes zu verstehen, welcher vorwiegend durch die Geschmacksnerven des *Glossopharyngeus* und *Lingualis* gebildet wird. Die Schaltstelle ist das im verlängerten Mark, zum Teil wohl auch im Zwischenhirn zu suchende *Nahrungszentrum* (PAWLOW), welches sämtliche an der Nahrungsaufnahme beteiligten Impulse und Reflexe in gehöriger Reihenfolge umfaßt. Dabei gilt uns dies hypothetische Nahrungszentrum lediglich als *funktionelle Einheit* gewisser zusammengehöriger Zellen oder Zellgebiete, soll also keinerlei anatomische Lokalisation präjudizieren. Immerhin haben die Arbeiten von GRAFE und STRIECK bereits deutliche experimentelle Anhaltspunkte für eine solche allgemeine Lokalisation cerebraler Steuerungsmechanismen für den Stoffwechsel in der Wandung des 3. Ventrikels ergeben.

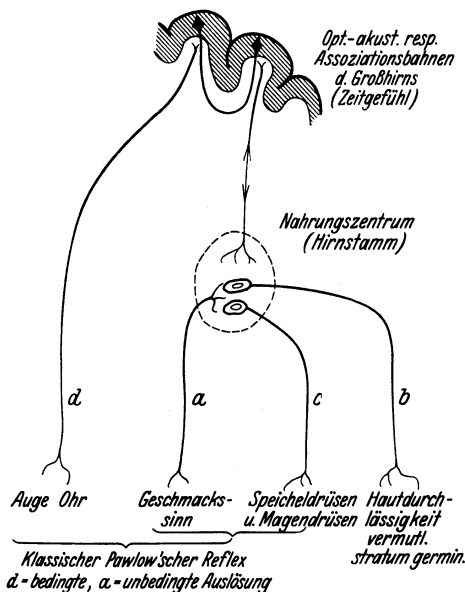


Abb. 12. Schema der bedingten und unbedingten Reflexverbindungen in Beziehung zu Speichelsekretion und Hautwiderstand (Elektrodermatogramm).

Von diesen Stätten einer zentralen Umschaltung aus geht der efferente Schenkel *b* über das Rückenmark zur Peripherie, wobei sich zwei deutlich getrennte Bahnen vermutlich sympathischer Natur über die Vorderwurzeln und den Grenzstrang und parasympathischer Natur über die Hinterwurzeln abtrennen lassen.

Ihre Wirkung ist eine im elektrischen Bild faßbare Erhöhung der Zelldurchlässigkeit, und zwar sprungartig und meist *kurz* im Falle der sympathischen Wirkung und andauernd *tonisch* im Falle der parasympathischen Wirkung. Für die letztgenannten Bahnen scheint ein Antagonismus gleichfalls tonischer Art seitens der vorderen Wurzeln zu bestehen, während für die eigentlichen Reflexrythmen nur der schon erwähnte sympathische Einfluß nachgewiesen werden konnte.

Die kurzen Reflexrythmen gehen der Sekretion der Speicheldrüsen und, wie sich zeigen wird, auch der Magendrüsensinn und der Leberinnervation parallel, weshalb wir die Leitung *b* in derselben Weise an das Nahrungszentrum

angeschlossen denken, wie die bereits bekannte Leitung *e* für die Speichelsekretion (Chorda tympani).

Die Leitungsbahn des *bedingten Reflexes* überlagert sich diesem Schema insofern, als der — im wesentlichen über optische und akustische Bahnen geleitete afferente Schenkel *d* zunächst mit den entsprechenden *Großhirnganglien* dieser Sphäre in Verbindung tritt und von hier aus eine lösbare Beziehung zum Nahrungszentrum gewinnt. Welche biologische Funktion sich hinter diesem Ausschlag verbirgt, soll im weiteren untersucht werden.

Es sei aber gleich hier darauf hingewiesen, daß die kurzen Reflexrhythmen und die tonischen Niveauverschiebungen offenbar getrennte Aufgaben zu erfüllen haben und daß auch der zunächst einheitlich wirkende elektrische Reflexvorgang sicherlich komplexer Natur ist und mindestens zwei verschiedene Funktionen, wenn auch im gleichen Rhythmus eingefügt, in sich enthält.

**Der psycho-galvanische Reflex.** Wir hatten schon oben hervorgehoben, daß auch psychische Reize befähigt sind, die Nahrungsreflexe sowohl zu hemmen als auch zu enthemmen. Im Begriff der *Entthemmung* liegt aber bereits beschlossen, daß diese Reize nicht eigentlich befähigt sind, die Reaktion hervorzurufen. Darin liegt ein Hauptunterschied der Nahrungsreflexe gegenüber einer bereits länger bekannten elektrischen Hautreaktion dem psycho-galvanischen Reflex. Psychoreflexe können bei unvorsichtiger Handhabung allerdings auch bei unserer Apparatur gelegentlich auftreten, doch erreichen sie niemals, da wir ja gerade die für jene wichtigen drüsenreichen Gebiete vermeiden, die Ausschlagsgröße der Nahrungsreflexe. Nur wenn der *psychische Reiz* in die *kritische Zone* kurz vor Einnahme einer Mahlzeit trifft, kann er den bedingten *Nahrungsreflex enthemmen* und sich zum Ausschlag desselben hinzuaddieren. In dieser Weise muß man sich Bilder wie in Nr. 8a, 17 Uhr entstanden denken. Bei gleichzeitiger Beachtung der Alveolarkurve ist übrigens jedes Mißverständnis ausgeschlossen, denn man bemerkt z. B. in Abb. 11 b, 18 Uhr, daß die *Kohlensäurewerte ansteigen*, während sie doch bei rein psychischer Alteration des Individuums, nach den Untersuchungen von STRAUB und BECKMANN, *abfallen* müßten.

Hier ist zu bemerken, daß ISCHLONDSKY in Erweiterung der PAWLOWSCHEN Hunderversuche auch die elektrischen Reaktionen ins Bereich der Untersuchung gezogen hat. Er gibt an, daß er den Psychoreflex des Hundes quantitativ als Test einer Nahrungsreaktion verwenden konnte, wie den von PAWLOW benutzten Speichelreflex. Wenn dem so ist, dann hätte diese elektrische Reaktion am Hunde eigentlich schon nicht mehr die Bedeutung eines Psychoreflexes, sondern die einer Nahrungsreaktion, wie wir sie beim Menschen beschrieben haben. Es deutet also auch der Tierversuch darauf hin, daß eine *schärfere Unterscheidung* zwischen den *einzelnen Hautreflexen* nicht nur möglich ist, sondern geflissentlich gemacht werden muß.

**Psycho-somatische Wechselbeziehungen.** Es wurde bereits gesagt, daß es sich bei den PAWLOWSCHEN Reflexen der unbedingten Form um angeborene Zusammenhänge handelt, welche supraspinale Nervenapparate der Medulla oblongata und sehr wahrscheinlich auch des Zwischenhirns umfassen. Sie bilden im wesentlichen die von L. R. MÜLLER beschriebene *Innervation des niederen Trieblebens*. In Gestalt der bedingten Reflexe treten bereits *seelische Assoziationen* höherer Stufe hinzu, da ja der bedingte Reiz stets den Weg über die sensorischen Zentren der *Hirnrinde* nehmen muß. Was vorliegt ist also nichts Geringeres als das *Leib-Seele-Problem* in seiner ersten primitiven Gestalt. Die Wichtigkeit der

neuen Methodik liegt also eben darin, daß dadurch eine erste Analyse *psychisch-somatischer* Wechselbeziehungen ermöglicht wird, wodurch die rein *subjektiv* gerichtete Psychologie ihr objektiv faßbares Gegenstück erhält. In der Tat besteht kein anderer Weg zu einer *Physiologie des Großhirns* zu gelangen, als über die Beobachtung der bedingten Reflexe.

Indem wir späteren Erörterungen vorgreifen, fassen wir die Nahrungsreflexe der Haut und der Atmung als Teilvorgänge der Nahrungsregulation auf. Ähnlich wie das Atemzentrum durch einen spezifischen Blutreiz, nämlich durch die Spannung der H-Ionen in Gang gesetzt und erhalten, weiterhin aber durch periphere, sensorische und sensible Eindrücke dauernd kontrolliert wird, dürfte auch für das „Nahrungszentrum“ die Konzentration bestimmter Nahrungsstoffe im Blut wirksam sein. Die feinen Unterscheidungen der Geschmacksnerven spielen dabei eine ähnliche Rolle, wie die Vagusreflexe der Lunge für die Anpassung der Atmung an die Bedürfnisse des Organismus. In beiden Fällen, sowohl bei der Nahrungsaufnahme als auch bei der Atmung, es gilt dies aber auch für jede andere vegetative Regulation, sind es also umfassende Reflexverbindungen, welche teleologisch als *Trieb* aufgefaßt, den Zweck haben, *die Lebensbedürfnisse des Körpers zur Außenwelt in Beziehung zu setzen*. Alle diese Reflexverbindungen oder besser gesagt Regulationen haben aber auch ihre subjektive Seite, d. h. es gehen ihnen bestimmte *Allgemeingefühle* parallel, welche Lust- oder Unlustbetont sein können, je nachdem der Trieb befriedigt wird oder unbefriedigt bleibt.

Auch den Ausschlägen des Elektrodermatogramms gehen solche Änderungen der Allgemeingefühle in Form von *Hunger* und Sättigungsempfindungen oder auch von Appetitstörungen parallel, wie sich wenigstens in Einzelfällen einwandfrei zeigen ließ. Die systematische Durcharbeitung solcher Zuordnungen wird erst die klinische Verwendbarkeit der Nahrungsreflexe für die klinische Psychologie begründen.

#### IV. Die Deutung und die Aufgaben der Nahrungsrythmik.

Es war im vorhergehenden geflissentlich vermieden worden, über den eigentlichen Sinn der elektrischen Widerstandsveränderungen irgendeine Hypothesen aufzustellen, zumal die klinische Auswertung der neuen Methode an mancherlei Möglichkeiten denken läßt. Insbesondere sind die *Trophik* der Haut, der *Stoffwechsel* und die *Wärmeregulation* als beteiligte Faktoren in Betracht zu ziehen. Bei der Wärmeregulation sind die beiden wichtigsten Formen der Energieabgabe nämlich die durch *Wasserverdunstung* und durch *strahlende Wärme* in ihrem Verhältnis zur Temperaturbewegung des Gesamtkörpers zu würdigen. Die prinzipielle *Methodik* bestand wiederum darin, an Hand des uns nun geläufig gewordenen elektrischen Reflexbildes der Haut die *Einordnung* der genannten anderen vegetativen Funktionen zu prüfen.

**Die Rhythmik der Hautwasserabgabe.** Um die Beziehungen der Hautwasserabgabe zur elektrischen Hautkurve zu prüfen, wurden die von einer Hautstelle von elektrodengleicher Grundfläche abgegebenen Wassermengen quantitativ erfaßt und den jeweiligen Meßpunkten der elektrischen Kurve zugeordnet. Es ergab sich so eine dem Elektrodermatogramm vergleichbare *Tageskurve der Wasserbewegungen* des Körpers.



Im einzelnen wurde die Methode so gehandhabt, daß kleine mit  $P_2O_5$  beschickte Wägelchen in exsiccatorartig luftdichtschließende Glasgefäße von der angegebenen Grundfläche eingeschlossen wurden. Der Boden dieser Exsiccatoren wurde von der Haut selbst gebildet. Die Adaption der gefetteten Ränder geschah luftdicht durch Leukoplast.

Der Zeitraum der Wasserabsorption soll dabei eine Viertelstunde nicht überschreiten, wobei Sorge zu tragen ist, daß die elektrische Messung in die mittleren 5 Minuten dieses Intervalles trifft.

Trägt man nun, wie in Abb. 13 geschehen, die in Zehntelmilligramm gemessenen Wassermengen zu den entsprechenden Tagwerten des Elektrodermatogramms auf, so kann man

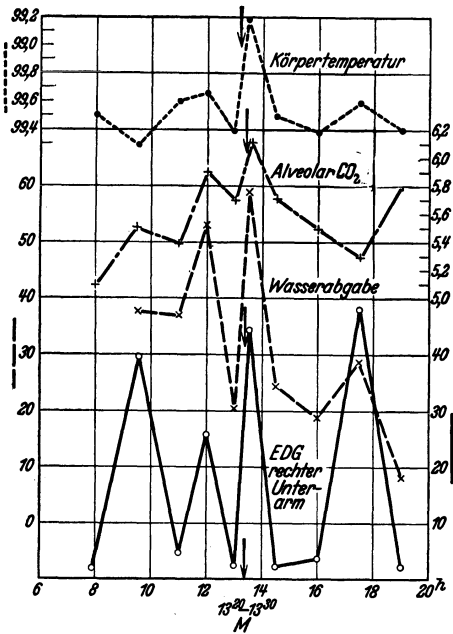


Abb. 13. Nach Verschiebung der Mahlzeit auf 1 Uhr 30 Minuten bleiben die Nahrungsreflexe vom Vortage zur gewohnten Essenszeit (12 Uhr) bestehen (bedingte Nahrungsreflexe). Außerdem treten die unbedingten Reflexausschläge – wie zu erwarten – nach der realen Nahrung um 1 Uhr 30 Minuten auf. Diese Gesetzmäßigkeiten gelten in gleicher Weise für die vier betrachteten Funktionen: Elektrodermatogramm,  $H_2O$ ,  $CO_2$  und Körpertemperatur.

sich in den meisten Fällen von einer auffallenden Parallelität beider Kurven überzeugen. Wir werden daraus den Schluß ziehen dürfen, daß die Wasserbewegungen durch die Hautzellmembranen eine gesetzmäßige Begleiterscheinung der elektrischen Widerstandsveränderungen sind.

**Die Schweißdrüsen.** Damit ist jedoch noch nicht gesagt, daß diese Wasserabgabe der Haut die letzte und eigentliche Ursache der elektrischen Hautrhythmen, also des Elektrodermatogramms ist. Diese ist sicherlich eine sehr wichtige und außerordentlich konstante Funktion der gesteuerten Zelldurchlässigkeit und dem Elektrodermatogramm so ähnlich im Verlauf, daß man versucht ist, geradezu quantitative Beziehungen aufzustellen. In dessen kommen doch auch entschiedene Diskrepanzen zwischen beiden Kurven vor. So kann man vor allen Dingen an Paraplegikern im anästhetischen und schweißtroffenen Gebiet genau dieselbe Elektrodermatogrammkurve

finden, wie in der vikariierend stark schwitzenden normalen Zone. Auch sagten wir bereits, daß das Elektrodermatogramm an allen Hautstellen, gleichgültig ob diese arm oder reich an Schweißdrüsen sind, kongruent ist, und daß die elektrischen Hautrhythmen sich gerade an den Handtellern, wo man sie am stärksten erwarten sollte, verwischen. Pilocarpininjektion erzeugt zwar einen gewaltigen Anstieg der elektrischen Kurve, zerstört aber die Rhythmik im übrigen vollkommen. Es scheint also, daß die Schweißdrüsen besonders bei stärkerer Erregung eher ein störendes Moment im Bilde der elektrischen Reflexe darstellen, und daß sie an der Bildung der normalen Rhythmik zwar beteiligt, aber dazu nicht unerlässlich sind.

Wie spätere Betrachtungen zeigen werden, ist die im Rhythmus der Nahrungsreflexe erfolgende Hautwasserabgabe ein besonderes Ding, welches von der grobsichtbaren und fühlbaren Schweißabsonderung getrennt werden muß. Wir

werden sie daher mit Recht unter die sog. *Perspiratio insensibilis* einreihen, für die auch bereits *Schwenkenbecher* eine postdigestive Erhöhung konstatiert hatte. Dabei scheint die Wasserabgabe nicht einheitlicher Natur zu sein, d. h. es dürfte sich sowohl ein *rhythmisch gesteuerter Anteil der Schweißdrüsen als auch ein zweiter direkt durch das Epithel abgepreßter Wasseranteil* daran beteiligen. Letzterer wird vielleicht unmittelbar im Stoffwechsel nahegelegener Hautzellen gebildet.

**Tagesrhythmik der Körpertemperatur.** Auch die Tageskurve der Körpertemperatur läßt, zu gleichen Zeiten mit dem Elektrodermatogramm und der Wasserabgabe gemessen, einen mit diesen Funktionen übereinstimmenden Rhythmus erkennen. Die Körpertemperatur pflegt dabei meist deutlich früher anzusteigen als jene beiden, was nicht zu verwundern ist, da die *wärmebildenden Prozesse* den *wärmeabführenden Prozessen* vorausgehen.

Die mit der Nahrungsaufnahme also mit dem unbedingten Nahrungsreflex zusammenfallenden Ausschläge der Wasserabgabe und Körpertemperatur bedeuten zunächst nichts grundsätzlich Neues, sondern bestätigen nur eine teilweise schon bekannte klinische Erfahrung. Die Dinge erscheinen aber sofort in anderem Lichte, wenn wir nun sehen, daß auch nach Verschiebung der Mahlzeit die *bedingt reflektorischen Ausschläge* in der Tageskurve der *Körpertemperatur und der Hautwasserabgabe* bestehen bleiben. Nehmen wir die schon

bekannteren Reaktionen der alveolaren Kohlensäure hinzu, so ergibt sich ein äußerst instruktives Bild gleichlaufender Reaktionen (vgl. Abb. 13). Zum ersten Male gewinnen auch die täglich am Krankenbette beobachteten, aber seit *LIEBERMEISTER* kaum mehr genauer gewürdigten *kleinen Zacken in der Tageskurve der Körpertemperatur* einen besonderen Inhalt. Nun lassen sich in Abb. 13 die vier Kurvenzüge zu zwei Gruppen zusammenfassen, indem die beiden oberen und die beiden unteren jeweils zusammengehören. Jene entsprechen einem *Verbrennungsprozeß mit Wärmebildung und CO<sub>2</sub>-Abgabe*, diese sind ihnen auf Grund gleichartiger Rhythmik zugesellt und stellen die entsprechenden *energieausführenden Maßnahmen* der Haut dar. Die hier obwaltenden Beziehungen gewinnen weiter an Übersichtlichkeit, wenn wir nun sehen, daß auch die

**Rhythmik der Wärmeabgabe** sich den gleichen Reflexgesetzen fügt und damit unsere Vermutung eines *reflektorisch gesteuerten Stoffwechselimpulses* vollauf bestätigt. In Abb. 14 sind die unter der Zunge gemessenen Temperaturschwankungen zusammen mit dem Elektrodermatogramm und der *direkten Calorienabgabe* einer Hautstelle von Elektrodengröße in Parallele gestellt. Die Übereinstimmung ist in allen wesentlichen Zügen evident. Sogar die geringe zeitliche Verschiebung der Wärmeabgabe entspricht der Voraussage, welche wir über eine die Stoffwechselsteigerung kompensierende Funktion machen müssen.

Über die Methodik der Wärmemessung sei hier nur soviel mitgeteilt, daß nicht mit einem gewöhnlichen Hautthermometer, sondern mit einem empfindlichen *Kompensations-calorimeter* etwa vom Typ des *RUBNERSCHEN* Mikrocalorimeters gearbeitet wurde. Einzelheiten müssen in der ausführlichen Veröffentlichung über den betreffenden Gegenstand nachgelesen werden. Mit dem Nachweis einer *rhythmisch gesteuerten Wärmeabgabe* ist ein weiteres wichtiges Regulationsgebiet in den Kreis unserer Betrachtungen gezogen, das sind

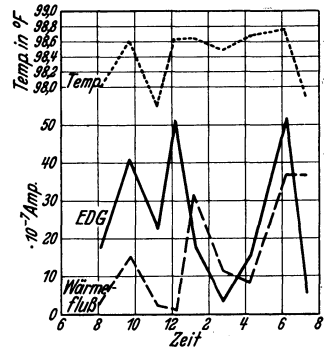


Abb. 14. Gleichlauf von Elektrodermatogramm, „Wärme Fluß“ der Haut und Temperaturkurve.

Die Nahrungsreflexe der Vasomotoren oder genauer gesagt der Arteriolen. Denn diese sind die eigentlichen Träger der Reaktion, während die Capillaren selbst sich mangels eigener Innervation der nervösen Reaktion entziehen oder höchstens sekundär daran teilnehmen können. Wir verstehen nunmehr die anfänglich rätselhafte Tatsache, daß eine *isolierte Beeinflussung der Capillarweite ohne Einfluß auf den Ablauf der elektrischen Hautreaktion* war und sein mußte. Die Capillaren stehen offenbar in einer engeren Beziehung zum Zellstoffwechsel und ihre Erweiterung oder Verengung tritt nur dann in die elektrische Reaktion ein, wenn dieser eine entsprechende Alteration im positiven oder negativen Sinne erfahren hat. Das geschieht aber unter Einwirkung auf

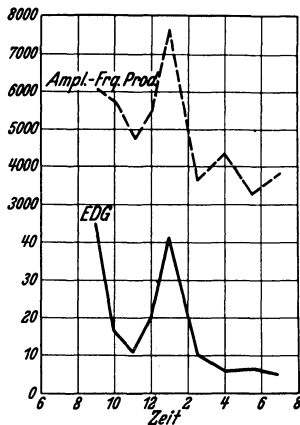


Abb. 15. Das Herzminutenvolumen folgt den unbedingten und bedingten Reflexausschlägen des Elektrodermatogramms.

die Zellmembranen auf dem Wege einer zentralnervösen Steuerung. Diejenigen Mittel, welche eine lokal sichtbare Reaktion der Capillaren erzeugen, setzen nur dann gleichzeitig auch eine Veränderung der elektrischen Reaktion, wenn sie gleichzeitig auch die Lebenstätigkeit des Protoplasmas affizieren.

**Allgemeine Nahrungsreflexe des Kreislaufs.** Jede Stoffwechselerhöhung in einem größeren Zellgebiet des Körpers bedingt zwangsläufig eine Steigerung des Sauerstoffangebots bzw. der Kohlensäureabgabe und damit eine *Erhöhung des geförderten Blutvolumens*. Dieselben Erfordernisse bestehen für die erwähnte vermehrte Wärmeabgabe in der Peripherie. Wenn also unsere frühere Annahme eines rhythmisch gesteuerten Stoffwechselprozesses richtig ist, muß sie sich am Verhalten des Kreislaufs prüfen lassen. Es muß sich mit anderen Worten auch eine in gleicher Weise wie der Stoffwechsel und die Wärmeabgabe schwankende *Rhythmik des Herzminutenvolumens* finden lassen.

Wir haben diese Annahme in Gemeinschaft mit W. HICKL experimentell geprüft und bestätigt. Es ist dabei nicht erforderlich, da es sich ja nur um die Feststellung von Korrelationen handelt, die absolute Größe des Herzminutenvolumens zu bestimmen, es genügt der Nachweis gleichartiger rhythmischer Bewegungen in einer dem HMV proportionalen Größe, nämlich dem *Amplitudenfrequenzprodukt*.

Methodisch ist allerdings wichtig, die dabei erforderlichen Messungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks mit einer besonders feinen und möglichst masselosen Apparatur vorzunehmen. Wir bedienen uns daher des *Membranmanometers* und der *Differentialkapsel* von FRANK-BRÖMSER.

Das Resultat ist aus Abb. 15 zu ersehen. Es handelt sich in der Abbildung zunächst zwar um den unbedingten, also zwangsläufig nach der Nahrungsaufnahme einsetzenden Reflex, doch läßt sich in ganz derselben Weise wie früher, d. h. bei verschobener Nahrungszeit *am nüchternen Menschen*, ganz derselbe, *mit dem Elektrodermatogramm übereinstimmende, bedingte Reflexausschlag* hervorbringen.

Allerdings sind wir hier nicht berechtigt, ohne weiteres aus dem bedingten Reflex auf die zentrale Steuerung des Vorganges zu schließen, da es sich ebenso wie beim Anstieg der Körpertemperatur zunächst um eine *sekundäre Ingang-*

setzung der Blutdruckzügler handeln könnte, welche in der von H. HERING und W. R. HESS genauer untersuchten Weise auf das Herz zurückwirken. Die Eindrücke der Außenwelt bzw. das daran geknüpfte *Zeitgefühl* dürften im vorliegenden Fall sicherlich einen nur *mittelbaren Einfluß*, d. h. über die Stoffwechsellmobilisierung, auf den Kreislauf ausüben.

Wahrscheinlich gilt der bedingte Reflex mit seinen über das Großhirn beeinflussbaren Bahnen in reiner Form nur für den Stoffwechsel und die Energie ausführende Innervation der Haut, während die anderen Funktionen diesen beiden Gruppen mehr oder weniger *sekundär untergeordnet* sind.

## V. Die rhythmische Steuerung des Stoffwechsels.

**Die rhythmische Tätigkeit der Leber.** Wir sind somit über die Rhythmik der energieausführenden Funktionen der Haut ziemlich gut orientiert. Wo aber sind die *wärmebildenden Prozesse* zu suchen, welche dieser rhythmisch gesteuerten Energieausfuhr gegenüberstehen? Es müssen dieselben sein, welche die jedem Arzt bekannten *kleinen Schwankungen der Temperaturkurve* hervorbringen. Diese können nicht durch Schwankungen der physikalischen Wärmeregulation hervorgerufen sein, da ja eine entsprechende *Erhöhung der Wärmeabgabe* vorhanden ist. Daß diese Wärmemengen etwa in den Hautzellen allein gebildet werden, ist unwahrscheinlich. Dazu sind sie in Anbetracht der sich über den *gesamten Blutkreislauf*, also auch über den *gesamten Körper* ausdehnenden Erwärmung zu groß. Es müssen zum mindesten *außerdem* noch erhebliche Zellkomplexe des *Körperinnern*, und zwar wiederum im Rhythmus der Nahrungsreflexe daran beteiligt sein. Wäre dies nicht der Fall, so müßte irgendwo durch Berührung mit anders temperierten Zellbezirken oder einem in anderem Rhythmus gesteuerten Organstoffwechsel ein Ausgleich der Temperaturzacken stattfinden. Die wichtigste und *stärkste Wärmequelle* innerhalb des Körpers aber ist *die Leber*, und es ist in der Tat auch von anderer Seite auf eine derartige rhythmische Steuerung ihres Stoffwechsels hingewiesen worden.

So fand FORSGREN, daß das bei der Glykogenspeicherung *aufgenommene Wasser* beim Abbau dieses Stoffes wieder abgegeben wird, und zwar im *rhythmischen Zusammenhang* mit den erwähnten kleinen Zacken der *Körpertemperatur*. Dasselbe Verhalten zeigen noch andere dissimilatorische Produkte der Leber, nämlich der Gesamt- und der *Harnstoffstickstoff* und ferner gewisse Farbstoffe wie das Urobilin.

Andererseits wiesen unsere eigenen Versuche bereits darauf hin, daß, wo Kohlensäure und Wasser als Endprodukte der Zersetzung ausgeschieden werden, wohl vor allen Dingen Kohlehydrate als Wärmebildner in Betracht kommen dürften. Sei es nun, daß diese Verbrennung mehr in der *Peripherie* oder als Energiequelle beim Abbau der Eiweißkörper in der Leber vor sich geht: Es muß auf jeden Fall zur Zeit der dissimilatorischen Rhythmen auch mehr Glykogen abgebaut werden und damit auch mehr Zucker im Blut erscheinen. Das heißt mit anderen Worten, es müssen sich auch *periodische Schwankungen des Blutzuckerspiegels* in einem den bisher betrachteten vegetativen Funktionen (Abb. 16) analogen Rhythmus finden lassen.

Diese Annahme hat sich nun durchaus bestätigt, und zwar liegt der Beweis für unsere These wiederum nicht so sehr in der Tatsache eines unmittelbar *postdigestiven Blutzuckeranstiegs*, dieses Phänomen entspräche nur einer bekannten klinischen Erfahrung, als in dem Auftreten einer *bedingt reflektorischen Blutzuckererhöhung* auch beim *nüchternen* Patienten, und zwar in Übereinstimmung mit

den Rhythmen des Elektrodermatogramms, der Wärmeabgabe und der Körpertemperatur zur Zeit der *gewohnten Nahrungsaufnahme*. Hier im Hauptbrennpunkt der energiebildenden Prozesse haben wir folgerichtig auch den *Taktgeber der reflektorisch gesteuerten Nahrungsrhythmik* zu suchen. Wie beim Elektrodermatogramm sind neben den unbedingten auch die bedingten Reize des gesamten äußeren und inneren Milieus einschließlich des sehr exakt arbeitenden Zeitgefühls maßgebend.

Die periodische Wasserbindung und Wasserabgabe der Leber kann, wie FORSGREN zeigte, bei der VOLHARDSchen Wasserbelastung der Nieren zu einer beachtlichen Störungs-

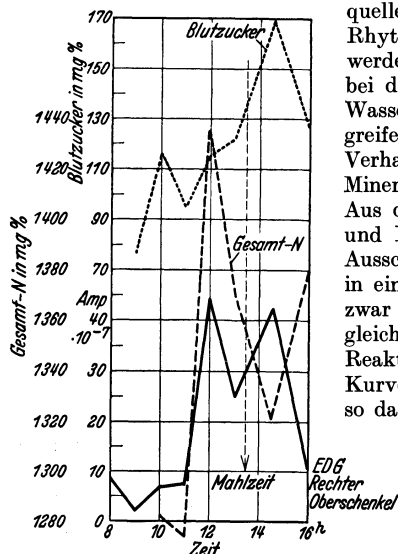


Abb. 16. Bedingt reflektorischer Ausschlag des Gesamt-N und des Blutzuckers. Unbedingter Reflexausschlag in allen 3 Kurven.

im vorliegenden Falle die Arbeitsleistung der Nieren lediglich durch das Angebot der Stoffe im Blut bestimmt sein.

**Beziehungen zur spezifisch-dynamischen Wirkung.** Die rhythmische Wärmebildung unmittelbar *nach* oder doch zur *Zeit* der *gewohnten* Mahlzeit widerspricht der haushälterischen Verwaltung, welcher sonst der Körper seiner Energieverteilung auferlegt. Sie belastet lediglich den Mechanismus der Wärmeregulation und erinnert damit an eine andere bekannte Form der *Luxuskonsumption*, die sog. *spezifisch-dynamische Wirkung* der Nahrungsstoffe. Auch hier ist ja die Wärmebildung zur einen Hälfte auf die Desamidierung der Eiweißstoffe und auf die Bildung von Harnstoff aus Amoniak zurückzuführen, während die restliche Hälfte nach GRAFE wohl auf dem dynamischen Effekt der Kohlehydrate allein beruht bzw. auf ihrer *plethorischen Wirkung*, d. h. ihrer zunehmenden Menge, wonach sie bereits nach dem Gesetz der chemischen Massenwirkung die Verbrennung in der Peripherie anregen müßten. Diese rein physikalisch-chemische Erklärung der peripheren Stoffwechselsteigerung ist schon früher auf Widerspruch gestoßen, und auch nach unseren Versuchen muß offenbar noch ein besonderer Anlaß dazukommen, um die Zelle zur Steigerung ihres Umsatzes anzuregen. Das ist sehr wahrscheinlich *ein Nervenreiz des vegetativen*

quelle werden, da je nach der Bewegungstendenz der Rhythmik zu wenig oder zu viel Wasser ausgeschieden werden kann. Dabei ist angenommen, daß sich die Nieren bei der Ausscheidungsmenge in der Zeit dem jeweiligen Wasserangebot anpassen, ohne sie durch eine aktiv eingreifende Regulation zu verändern. Dieses mehr passive Verhalten der Nieren dürfte auch für die Regulation des Mineralhaushaltes und der Isoionie des Blutes gelten. Aus den Untersuchungen von ENDRES, ferner von VEIEL und HEYLMIEIER wissen wir, daß die kompensatorische Ausscheidung der sauren oder basischen Valenzen im Urin in einem der Alveolarcurve parallelen Zuge erfolgt, und zwar so, daß nach den Mahlzeiten die Basizität des Urins gleichfalls ihren Gipfel erreicht. Eine entsprechende Reaktionsschwankung des Urins scheint nach unseren Kurven sogar dem bedingten Nahrungsreflex zu folgen, so daß also auch für diesen dieselben Blutreaktionsverschiebungen gelten wie für die reelle Nahrungsaufnahme. Wir sind aber nicht berechtigt, aus diesem Verhalten der Nierenausscheidung beim bedingten Reflex auf eine zentralnervöse Steuerung zu schließen. Wenn auch eine vegetativ nervöse Beeinflussung der Nieren sicher besteht und somit ein reflektorisches Zusammenarbeiten mit den übrigen gleichschwingenden Regulationsvorgängen nicht ausgeschlossen ist, dürfte doch

*Systems.* Wir sagten bereits, daß dem Ausschlag der elektrischen Hautkurve ein Innervationseffekt, und zwar wahrscheinlich auf die sehr aktive *Keimschicht* der Haut zugrunde liegt. Die Zellmembran wird dabei für den Austausch der Stoffe durchlässiger, während gleichzeitig das Protoplasma, was ja gleichbedeutend mit dieser Reizwirkung ist, eine gesteigerte Tätigkeit entfaltet. Es ist sicherlich kein Zufall, sondern ein *planmäßiger* innerer *Zusammenhang* der Dinge, wenn dieser nervöse Impuls in der Peripherie mit einer Steigerung des Blutzuckerumlaufs, wie oben gezeigt wurde, zusammenfällt. Der Zusammenklang der Leberhythmen mit der Innervation der Peripherie entspricht also offenbar einer *Korrelation* aufeinander abgestimmter zweckmäßiger Vorgänge. Es ist zwar einstweilen noch nicht möglich, die Innervation der Leber in ihrer Tätigkeit so unmittelbar zu greifen, wie dies in Gestalt des Elektrodermatogramms für die Haut gelingt, doch ergibt sich der Beweis auch hier wieder indirekt aus der Eigenschaft der bedingten Reflexe und aus der *Analogie* zu gleichartigen Vorgängen in anderen Nervengebieten des Verdauungstrakts in erster Linie zur *Sekretion des Magensaftes* und der Speicheldrüsen. Denn der bedingte Reiz ist offenbar so wie dort auch an der Leber wirksam und es ist auch für sie kein anderer Überträger der rhythmischen Impulse denkbar als ein Nervenreiz. Auch hier muß der zunächst sensorisch über das Großhirn perzipierte Reiz vor der effektorischen Leistung gewisse *höhere Schaltstellen des Zwischenhirns* berührt haben, die mit den von GRAFE und STRIECK beschriebenen Stoffwechselzentren identisch sein dürften. Wir nehmen also an, daß ein wohl an die spezifischen Enzyme der Leberzelle geknüpfter Oxydationsreiz unter reflektorisch gesteuerten Nervenimpulsen rhythmisch verstärkt wird.

**Die Stoffwechselrhythmik als Regulationsvorgang.** Schon FORSGREN hatte angenommen, daß die Stoffwechselrhythmen nicht auf die Leber beschränkt sind, sondern auch für andere Körperzellen, besonders die Muskulatur, in ähnlicher Periodik gelten. Wir hatten derartige *trophische* Impulse vor allem für die Haut wahrscheinlich gemacht. Das ergab sich aus dem Fortfall der Elektrodermatogramm-Rhythmen bei der Sklerodermie und anderen Trophoneurosen der Haut. Dabei haben wir allerdings die schwer zu kontrollierende Annahme gemacht, daß diese *trophischen Impulse im Rhythmus der energieausführenden Prozesse, d. h. im komplexen Ausschlag des Elektrodermatogramms enthalten* seien, daß dieses also kein einheitlicher, sondern ein *komplexer Vorgang* sei.

Den physiologischen Grundlagen der Erscheinung würde das nicht widersprechen, da in den Polarisationschwankungen zunächst nicht die Festlegung irgendeiner bestimmten Funktion, sondern lediglich die Tatsache einer *Membranöffnung* und eines *Membranabschlusses* zutage tritt, welche ebensowohl für die beim Stoffwechsel aufgenommenen wie für die abgegebenen Stoffe gültig sein kann.

Im ganzen gesehen, gibt es also nicht nur einen Gleichlauf der energiebildenden und energieausführenden Rhythmen, sondern auch einen Gleichlauf der Stoffwechselrhythmen in Leber, Speicheldrüsen, Magenschleimhaut und vermutlich noch anderen der Nahrungsbereitung dienenden inneren Organen einerseits und den peripheren energieaufnehmenden Zellkomplexen andererseits. Erst durch diese *Wechselwirkung zwischen Verdauungstrakt und Peripherie* gewinnt das harmonische Spiel der Nahrungsreflexe einen biologischen Sinn. Als ordnendes Prinzip in diesen nervösen Beziehungen erkannten wir die

PAWLOWSchen Gesetze über bedingte und unbedingte Reflexe, so wie sie in einfachster Form am Speichelfluß des Hundes studiert werden können. Bei der überragenden Bedeutung und Allgemeingültigkeit der PAWLOWSchen Gesetze wäre es zweckmäßiger umgekehrt zu formulieren:

Die Speichelreflexe *sind nur ein Teilstück einer allgemeineren Gesetzmäßigkeit, welche sämtliche an der Innervation des Nahrungstriebes beteiligten Regulationen beherrscht.*

**Die spezielle Aufgabe der Nahrungsreflexe.** Um nicht mißverstanden zu werden, müssen wir gleich hier bemerken, daß die von uns näher betrachtete *rhythmische Innervation* nicht den ganzen, sondern nur einen *Teil des Stoffwechsels* umfaßt. Es sind *kurze Perioden* der *Dissimilationsphase* der Leber. Ihnen steht eine weiter gespannte Stoffwechselrhythmik gegenüber, welche mit dem Wechsel von Tag und Nacht, in dieser überwiegen natürlich die assimilatorischen Prozesse, zusammenfällt. Dieses allgemeine *Stoffwechsellniveau* stellt gewissermaßen die große Grundschwingung dar, auf welcher sich die kurzen Rhythmen als Obertöne aufsetzen. Die Verhältnisse sind hier grundsätzlich dieselben wie bei der Körpertemperatur und der Elektrodermatogrammkurve, ohne daß man aus dieser äußeren Ähnlichkeit ohne weiteres auf eine prinzipielle Zusammengehörigkeit der Dinge schließen dürfte.

Ein erhöhtes *Niveau* der *Körpertemperatur* geht wohl auch immer mit einer dauernden Erhöhung des Stoffwechsels einher, das erhöhte Niveau des Elektrodermatogramms mit gesteigerter Wasserabgabe, die ihrerseits wieder (vgl. BENDICT ROORSches Gesetz) auf einen erhöhten Umsatz schließen läßt. Indessen sind die Dinge doch nicht generell vergleichbar und stehen jedenfalls zueinander in keiner eindeutigen funktionalen Beziehung. Das *Stoffwechsellniveau* ist, wie das ja klinisch bekannt ist, vorwiegend *inkretorischer Beeinflussung* unterworfen. Wieweit das Nervensystem hier eingreift und zumal in der Regulation der Tag- und Nachtperiodik einen langsam bewegten *tonischen Dauerimpuls* abgibt, bedarf noch der Untersuchung. Es scheint, daß in dieser Abhängigkeit von allgemeineren kosmischen Bedingungen ebenfalls ein zentral gesteuerter Vorgang steckt, welcher im weiteren Sinne gleichfalls als *bedingter Reflex* nur *langsamerer Wirkungsdauer* aufgefaßt werden kann. Beim *Niveau des Elektrodermatogramms* sahen wir ja eine zweifellose nervöse Beeinflussung durch Fasern der *hinteren Wurzeln* und glaubten auch gewisse *Beziehungen zu trophischen Zuständen* der Haut daraus ablesen zu können. Obwohl der in der großen Schwingung enthaltene Anteil des Stoffwechsels sicherlich der bedeutendere und wohl auch klinisch wichtigere ist, muß doch darauf hingewiesen werden, daß die kurzen Reflexrhythmen gegebenenfalls bis zu 30% davon betragen können. Daraus folgt, daß der kurzweilige Anteil des Stoffwechsels auch in der Klinik keinesfalls übersehen werden darf. Ja es ist wohl so gut wie sicher, daß ein großer Teil widersprechender Ergebnisse in der Literatur und im täglichen klinischen Gebrauch auf die Nichtbeachtung der von uns aufgedeckten elementaren Beziehungen zurückzuführen ist.

Man muß nun die Frage stellen, warum der Organismus neben den langwelligen Rhythmen noch die kurzfristigen, reflektorischen Nahrungsrythmen benötigt, die doch von qualitativ gleicher Leistung sind. Wir glauben, daß eben im zeitlichen Vorzug der *schnellen Anpassung* an plötzlich geänderte Bedingungen der Außenwelt ihre Bedeutung liegt. Bei jeder Verschiebung der Nahrungszeit, wie sie der Alltag mit sich bringt, tritt zunächst der bedingte Reflex kompensierend ein; erst recht aber bei größeren Ortsveränderungen, welche eine *Akklimatisation* des Organismus nötig machen. Die Erfahrung lehrt, daß das Gefühl des Hungers zunächst verschwindet, wenn die gewohnte Essenszeit um einiges überschritten wurde. Auf den bedingten Reiz ist der bedingte Reflex gefolgt und hat durch die gezeigten katabolen Reaktionen,

insbesondere durch die Ausschüttung von Blutzucker, einen *realen Ausgleich* allerdings *auf Kosten der vorhandenen Depots* geschaffen. Dieser bedingte Reflex bleibt noch mehr oder weniger lange bestehen, bis die „Eingewöhnung“ an eine neue Nahrungszeit vollzogen ist. In derselben Weise erfolgt bei grundsätzlich veränderter Lebensweise auch auf anderen Gebieten der vegetativen Regulation die „*Akklimatisation*“ des Körpers an die neue Außenwelt.

Die *doppelte Sicherung* einer lebenswichtigen Funktion durch eine tonisch-langwellige und eine kurzschwingende rhythmische Komponente ist offenbar ein allgemeineres Gesetz des Organismus, das z. B. sehr deutlich in der Innervation der Skelettmuskulatur hervortritt. Ob zwischen dem Niveau des Elektrodermatogramms und der Hautwasserabgabe die gleichen einfachen Beziehungen bestehen wie zwischen den rhythmischen Anteilen beider Funktionen, ist fraglich. Aber sicherlich entspricht einer höheren *Stoffwechsellage* des Körpers auch eine höhere Einregulierung der *Perspiratio insensibilis*. Jedoch läuft diese Zuordnung nicht einfach proportional und muß daher noch eingehender untersucht werden.

Die doppelte Periodik der Körpertemperatur ist jedem Arzt geläufig. Sie bleibt sogar noch im *Fieber* erhalten, so daß Veranlassung besteht, auf

Die Beziehungen der Nahrungsreflexe zur **Wärmeregulation** noch kurz einzugehen, zumal sich hier bei einer zwangsläufig geänderten Belastung einzelner Regulationen, die Zusammengehörigkeit der die Nahrungsreflexe bildenden Innervationen um so deutlicher abhebt. So läßt sich zunächst feststellen, daß auch beim *Fieberanstieg* trotz steil aufstrebenden Niveaus der Temperaturkurve die Reflexzacken noch kenntlich bleiben und die Rhythmen in Elektrodermatogramm und Wasserabgabe sogar stärker hervortreten (Abb. 17). Es scheint, daß hier ein Reiz auf die energieausführenden Funktionen der Nahrungsrythmik eine allerdings ungenügende Kompensation des Fiebers zu bilden versucht. Dasselbe sehen wir häufig auch in der Zeit des *Fieberabfalls*. Auch hier wird die Wärmeausfuhr oft nur durch eine Steigerung der normalen Hautrythmik besorgt.

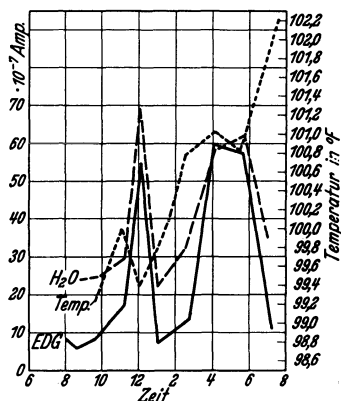


Abb. 17. Nahrungsrythmik auch im Fieberanstieg erhalten. Beachte Größe und Gleichlauf von Elektrodermatogramm und H<sub>2</sub>O-Abgabe.

Daneben sehen wir einen anderen Verlauf der regulierenden Funktionen, der sich von der Nahrungsrythmik grundsätzlich unterscheidet. Bei ihm stehen Temperatursenkung und Calorienabgabe oder auch Wasserabgabe von vornherein im umgekehrten Verhältnis. Die beiden letzten sind übrigens nicht immer im gleichen Maße und wie es scheint auch individuell verschieden beteiligt. Diese Art der Temperaturbekämpfung entspricht unseren eigentlichen Vorstellungen über den Ablauf der Wärmeregulation und ist bei *lang dauerndem Fieber* wohl auch immer die Regel. Die erstgeschilderte Art der Wärmeregulation läßt sich dagegen fast immer bei künstlichem, d. h. *therapeutisch* vorgenommenem, *kurz dauerndem Fieber* feststellen. Man hat durchaus den Eindruck, daß auch das *subjektive Empfinden* in beiden Fällen der Wärmeregulation ein *anderes* ist. Beim kurzen therapeutischen Fieber besteht häufig gar keine oder nur eine sehr geringe Alteration des Allgemeinbefindens, während im Falle der eigentlichen Wärmeregulation ein deutliches Krankheitsgefühl zu bestehen pflegt.

Die Beziehungen der Nahrungsreflexe zu **Grundsatz und Gesamtstoffwechsel**. Wir haben gesehen, daß sich die Nahrungsreflexe in der bedingten Form auch am nüchternen Menschen auswirken. Somit gelten die oben aufgestellten Gesetze auch für den rhythmischen Teil des Grundsatzes. Es



ergibt sich übrigens bereits aus dieser Formulierung, daß die gegenwärtig klinisch gebräuchliche *Untersuchungsmethodik des Grundumsatzes* nicht der physiologischen Formulierung entspricht, welche ohne weiteres mit einem unbewegten Stoffwechselliveau rechnet. Wollte man wirklich den *Bedarf* der völlig *ruhenden Zelle* bestimmen, wäre nicht nur wie bisher die körperliche Arbeit, sondern auch die *Möglichkeit zur bedingten Reflexbildung fernzuhalten*, was nur im Schlafe gelingen dürfte. Diese Überlegung zeigt also, daß zum mindesten die kurzfristigen klinischen Umsatzbestimmungen eventuell erheblich differieren können und zu wissenschaftlichen Kontroversen Anlaß geben müssen, je nachdem die betreffenden Untersucher in der Phase der *Reflexhöhe* oder der *Reflextiefe* untersuchten. Für lang dauernde Bestimmungen etwa mit dem GRAFESCHEN Kastenapparat gilt der Einwand nicht, da sich hier die Unregelmäßigkeiten von selbst auf einen gewissen Durchschnitt einstellen, der, aufs Ganze berechnet, im allgemeinen keine allzu großen Abweichungen zeigen wird.

Ähnliche kritische Betrachtungen gelten, wie oben bereits mitgeteilt, auch für die übliche Methodik der spezifisch-dynamischen Wirkung.

Vor Fehlern der erwähnten Art kann man sich schützen, wenn man bei jeder Stoffwechselprüfung grundsätzlich den Verlauf des Elektrodermatogramms mitbestimmt, womöglich unter gleichzeitiger Aufzeichnung der (am besten im Mund gemessenen) Körpertemperatur. Der Vergleich beider Kurven gibt einen praktisch genügenden Anhalt über Vorhandensein und Größe etwa vorhandener Nahrungsreflexe, und erlaubt somit bei Abweichungen verschiedener Untersucher die Nachprüfung, ob Gleichheit der Vorbedingungen bestand.

Die theoretisch korrekteste Bestimmung des Energieumsatzes beruht auf der Messung der abgegebenen Wärme. Diese Methode ist aus technischen Gründen zwar leicht an kleinen Tieren, sehr schwer aber am Menschen durchzuführen, besonders wenn es sich um *kurzfristige Bestimmungen* der Calorienproduktion handelt. Da wir nun mit unserem *Hautcalorimeter* bereits die in kurzen Zeiträumen abgegebenen Wärmemengen bestimmen können, und zwar unter Erfassung aller biologischen Schwankungen, so ist klar, daß damit eine ideale Stoffwechselbestimmung durchführbar sein muß, sobald wir die Möglichkeit bzw. die Berechtigung haben, von der einzelnen gemessenen Hautstelle aus über den Gesamtkörper zu summieren. Diese Voraussetzung ist nur dann gegeben, wenn die *Ausschläge des Elektrodermatogramms* über der gesamten Körperoberfläche *kongruent* sind. In diesem und nur in diesem Falle dürfen wir auch die Wasserabgabe überall gleichsetzen. Ist dies der Fall, so dürfen wir die von BENEDICT und ROOT aufgestellte formale Beziehung zwischen Grundumsatz und Wasserabgabe als gültig ansehen also nach Berechnung der Hautoberfläche, etwa nach der Kondensatormethode BOHNENKAMPS die lokal gefundene Hautwasserabgabe der Gesamtrechnung zugrunde legen. Für diese Fälle, welche eine geradezu quantitative Beziehung zwischen Elektrodermatogramm und Wasserkurve ergeben, wäre sogar daran zu denken, die Umsatzwerte aus der Ausmessung der Elektrodermatogrammfläche allein zu berechnen.

In jedem Fall aber gilt die Formel des Energiegleichgewichts auch für die einzelne Hautstelle, nämlich daß die im Stoffwechsel umgewandelte Energie gleich der als Wasserdampf und strahlende Wärme abgegebenen Energie sein muß

$$E = w_{\text{str}} + W_{\text{H}_2\text{O}}.$$

Im Falle der Gültigkeit der BENEDICT-ROOTSchen Beziehung ist der Strahlungsfaktor praktisch konstant gesetzt. Erkennt man die Zulässigkeit dieses Verfahrens nicht an,

so wäre bei gleichmäßigen Elektrodermatogrammen die *Summe* beider rechts der Gleichung stehenden Faktoren zu bestimmen. Denn *gleichstarke Innervation*, wie sie im kongruenten Elektrodermatogramm zum Ausdruck kommt, verlangt auch notwendigerweise gleich starke Leistung der wärmeabgebenden Mechanismen, da andernfalls eine Stauung und Störung des Wärmegleichgewichtes mit entsprechender Rückwirkung auf die Zellmembran eintreten müßte. Dieser Vorgang wäre aber seinerseits wieder durch Veränderung der elektrischen Kurve unschwer festzustellen.

**Die Dissoziation der Reflexe und die Neurose.** Wir hatten oben ausgeführt, daß zwischen Darmtractus und Haut eine Wechselbeziehung besteht, die man als *Resonanz* bezeichnen könnte, wenn man die Rhythmik der Einzelregulationen als Schwingungskreise auffaßt. Damit ist gesagt, daß nicht ein einfacher Kausalnexus zwischen den Energie bildenden und ausführenden Prozessen besteht, etwa so wie die Erhöhung der Temperatur und Kohlen-säureabgabe noch unmittelbare Folge der Stoffwechselrhythmik ist, sondern daß Blutkreislauf und Atmung, noch mehr aber Schweißdrüsen und Vasomotoren auf dem Umweg über eine nervöse, vermutlich in den vegetativen Zentren des Zentralnervensystems geschlossene *Koppelung* in den gleichen Rhythmus eingefügt werden. Eine solche Koppelung aber ist lösbar.

Daß dem so ist, erkennen wir daraus, daß der bedingte Nahrungsreflex *nicht* in allen Funktionen *gleichzeitig* und gleich stark *erlischt*. In Abb. 11 b sehen wir z. B., daß sämtliche Rhythmen im Elektrodermatogramm bereits gehemmt sind, während die Schwankungen der Alveolarkurve, offenbar unter Beibehaltung sogar älterer bedingter Reflexe noch weiter bestehen. Ähnliche Diskrepanzen kann man auch zwischen den Ausschlägen der Temperatur und dem Elektrodermatogramm bzw. der Atmungskurve finden usw. Offenbar haben die ständig wiederholten periodischen Reize eine Impression in der Substanz der Hirnrinde oder vegetativer Zentren hinterlassen, so daß die *Eigenschwingungen* des betreffenden Regulationssystems noch eine Weile als leere Form weiterbestehen, während die reale Ursache bereits aufgehört hat zu wirken.

Es ist zur *Dissoziation der einzelnen Komponenten eines Regulationskomplexes* gekommen, welcher die nervöse Grundlage einer höheren vegetativen Einheit bildet und, von psychologischer Seite gesehen, als *Trieb* bezeichnet werden kann. Die Dissoziation ist also eine *Störung des Trieblebens* und als solche durchaus nicht auf das hier betrachtete Beispiel des Nahrungstriebes beschränkt. Man kann sie bei jeder Art Triebstörung beobachten und sie entspricht dann klinisch dem, was wir unter den Begriff der *Neurose* zu ordnen pflegen. Am leichtesten zu übersehen sind solche Dissoziationen im Bereich des Fortpflanzungstriebes, d. h. bei den Sexualneurosen.

In gleicher Weise sind manche Anomalien besonders in der Sekretion und im Tonus des Magen-Darmkanals in diesem Sinne *Dissoziationen des Nahrungstriebes*, wenn auch diese Benennung hier einstweilen noch ungebräuchlich ist. Der Ausdruck wurde erstmalig von ECONOMO für eine besondere Art vegetativer Triebstörungen gebraucht, nämlich für die Störungen des Schlafes.

Die Dissoziation tritt hier in der besonderen Form der Trennung von Hirn- und Körperschlaf auf und kann dann sehr leicht aus der Gegensätzlichkeit der vegetativen Schlafkurve und dem Verhalten des Wachbewußtseins erkannt werden, welches in diesen Fällen trotz schlafmäßigem Anstieg der alveolaren Kohlen-säure erhalten bleibt. Wie aber nun die durch den Schlaf zu erreichende *Trieberfüllung* nur dann in dem Gefühl der Erholung ausklingt, wenn *objektiv* auch der *Gleichlauf* der *Schlafkomponenten* nachweisbar war, so sehen wir die normale Färbung der Nahrungsempfindungen gleichfalls *objektiv* an den

Gleichlauf sämtlicher beteiligter Regulationen geknüpft. Wir pflegen diese Zusammenhänge auch bereits bei der üblichen klinischen Untersuchung und Behandlung, wenn auch mehr *intuitiv*, zu würdigen. Der Vorteil der Reflexuntersuchung besteht aber darin, daß diese sonst nur *intuitiv* erfaßte *psychische Komponente* ein *bildmäßig darstellbares Gegenstück* erhält.

## VI. Besondere Anwendungen des Elektrodermatogramms.

**Die pharmakologische Beeinflussung des Elektrodermatogramms.** Eine generelle Beeinflussung des Elektrodermatogramms durch per os gegebene Mittel ist sicherlich möglich, aber aus den schon eingangs erwähnten Gründen, d. h. mangels zuverlässiger Vergleichsmöglichkeiten, schwer zu prüfen. Nur dort, wo *unmittelbar* nach Einnahme des Mittels eine starke Reaktion erfolgt, welche erfahrungsgemäß nicht auf einen Nahrungsreflex bezogen werden kann, ist man sicher, die Arzneimittelwirkung vor sich zu haben. Das trifft z. B. zu für die *Salicylsäure* und deren Abkömmlinge und von den vegetativ wirksamen Präparaten für das *Pilocarpin*. Bei beiden Medikamenten fällt die *schweißtreibende Komponente* auf, welche hier in Betracht kommen könnte, zumal der Effekt in einem mehr oder weniger *plötzlichen* Emporschnellen der Kurve besteht.

Leicht zu beobachten, wenn auch durchaus noch nicht befriedigend zu deuten, ist dagegen die Wirkung *intradermal* eingespritzter pharmakodynamischer Substanzen, wie dies in Anlehnung an die v. GRÖERSchen Arbeiten W. STELZNER auf unsere Anregung durchgeführt hat.

Bedient man sich wiederum der bereits eingangs geschilderten Methode der *biologischen Koordinaten*, d. h. legt man etwa am Unterarm der einen Seite eine intradermale Quaddel mit dem zu prüfenden Pharmakon, und zwar an *Stelle 2* unserer 3-Punkt-Anordnung, und an symmetrischer Stelle des anderen Unterarms die gleiche Quaddel mit einer reizlosen Substanz am besten mit physiologischer Kochsalzlösung oder noch besser mit frischem Eigenserum an, so läßt sich sowohl der elektrische Effekt der isolierten Stelle als auch der seiner *Ausbreitung* in die Umgebung nach Größe und Verlaufsrichtung verfolgen.

Es wäre zu erwarten, daß auf diese Weise z. B. die Einwirkung vegetativ wirksamer Pharmaca auf die Nervenendorgane hervorträte, indem die sympathicotropen Mittel eine Steigerung, die vagotropen eine Senkung der Kurve hervorbringen müßten. Diese Erwartung wird aber nur für die ersten, nämlich für *Adrenalin* und besonders für das *Cocain*, erfüllt, während die vagotropen Mittel, und zwar sowohl das vaguslähmende Atropin als auch das vagusreizende *Cholin*, völlig versagen und das *Atropin* sogar einen gegensätzlichen Ausschlag hervorbringt. Bemerkenswerterweise versagen auch die stark *gefäßaktiven* Pharmaca wie das *Coffein* bei dieser Applikationsweise völlig, was wiederum die Erfahrung bestätigt, daß zum mindesten die oberen *Hautgefäße mit der elektrischen Reaktion nichts zu tun haben*. Das sonst so außerordentlich diffusionsfördernde *Histamin* gibt im Bereich der Quaddel selbst nur einen verhältnismäßig geringen vagusartigen, d. h. vegetativen Ausschlag, während im Bereich des sich meist proximal von der Injektionsstelle ausdehnenden *Reflexerythems* eine *überraschend starke Depression der Kurve* Platz greift. Hier stimmt also der vagotrope Effekt des Histamins mit der gleichlaufenden Hinterwurzelreizung, welche oben erwähnt wurde, überein.

Gleichzeitig bemerken wir auch in diesem Falle die Unabhängigkeit des (negativen) elektrischen Ausschlags von der Gefäßerweiterung und von der Schweißdrüsentätigkeit. Gerade der elektrische Effekt im Gebiet des Reflexerythems muß für die Erklärung der

hier obwaltenden besonderen Verhältnisse herangezogen werden. Offenbar liegt ein Reiz auf sensible Bahnen seitens des Histamins vor, welcher im Rückenmark oder in einer mehr peripheren Synapse auf parasympathische Fasern der von uns angenommenen Art überspringt. Andererseits sahen wir gerade bei der Lähmung der sensiblen Enden durch Cocain ein auffallendes Emporschnellen der Kurve. Es liegt also nahe, für unsere parasympathischen Fasern eine tonische Dauererregung durch sensible Nervenimpulse der Peripherie anzunehmen, welche durch eine Lähmung afferenter Fasern im betreffenden Gebiet aufgehoben werden kann. Ein Wirkungsprinzip dieser Art hätten wir z. B. bei der Dauerspannung der Skelettmuskulatur in Gestalt des BRONDGEESTSchen Tonus vor uns. Es dürfte auch bei der Einstellung der Mittellage der Lungenatmung eine Rolle spielen. Wenn also ein solcher besonderer Mechanismus der Niveaueinstellung vermutlich *neben* der zentralen Regulierung bestehen sollte, wären die eigenartigen Zusammenhänge der Trophik mit der

Sensibilität der Haut dem Verständnis nähergebracht. Wir erinnern in diesem Zusammenhang nochmals daran, daß wir gerade bei den Trophoneurosen der Haut die Anomalien des Elektrodermatogrammniveaus besonders hervortreten sahen, so daß sich aus dem Verhalten der Kurveneinstellung Anhaltspunkte für eine ernährnde Funktion gewisser Hinterwurzelfasern ergeben hatten. Wir verhehlen uns allerdings nicht, daß dieser Erklärung gewichtige Einwände entgegenstehen, so z. B. die Tatsache, daß nicht immer im Bereich sensibler Lähmungen auch das Elektrodermatogramm verändert sein muß, und daß der erwähnte Cocaineffekt auffallend

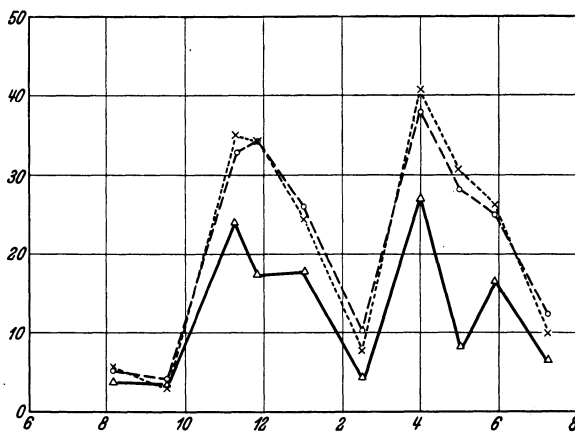


Abb. 18. Negative Reaktion bei einer zweigipfligen Kurve. Bestrahlung von Stelle 2 mit Höhensonne. Die ausgezogene Linie (= bestrahlte Stelle) folgt den Vergleichskurven, d. h. den biologischen Koordinaten (vgl. S. 133) auf tieferem Niveau, aber im gleichen Rhythmus.

lokalisiert bleibt, während man doch die Wirkung des sensiblen Ausfalls in einem größeren segmentären Bezirk davon betroffener efferenter Fasern müßte feststellen können.

Läßt man die Reflexnatur des Histaminerythems nicht gelten, so bleibt nur die Erklärung einer lokalisierten Reizwirkung des Histamins auf parasympathische Nervenendigungen übrig. Dem Cocain wäre dann eine Steigerung der Membrandurchlässigkeit direkt an der Injektionsstelle zuzuschreiben. Das Histamin müßte im ersteren Fall auf dem Lymphwege an die Stätten der Wirkung gekommen sein.

**Elektrodermatogramm und Strahlungsreize.** An jeder Hautstelle läßt sich durch mechanischen, thermischen oder elektrischen Reiz nach EBEBECKE eine streng lokalisiert bleibende *Widerstandsverminderung* im Kreise eines polarisierenden Gleichstroms feststellen. Dieses gesetzmäßige Verhalten der Haut, das wir gleichfalls bestätigen konnten, hat uns seinerzeit veranlaßt, eine *biologische Dosierung* von *Strahlungsreizen* darauf zu gründen. Doch stellte sich alsbald heraus, daß hier die *Dinge grundsätzlich anders liegen*: Man findet nicht nur die *Widerstandsverminderung*, sondern ebenso häufig auch eine *Widerstandserhöhung*, die unter Umständen bis zur totalen Tiefstellung einer Kurve gehen kann. Es ist dies sogar das sicherste Mittel, um auf experimentellem Wege eine maximale Tiefstellung des Kurvenniveaus bis zum *Erlöschen der Reflexrhythmen* zu erzielen.

Dieser Befund ist später von anderen Autoren (PH. KELLER) bestätigt worden. Der doppelseitige elektrische Ausschlag gilt für Röntgenlicht, Höhensonne, Weichstrahlung

und, soviel sich sagen läßt, auch für das sichtbare Licht in gleicher Weise, scheint dagegen im *langwelligen Teil* des Spektrums, also bei den Wärmestrahlen, zu versagen, da *EBBECKE* hier nur die einseitige Widerstandsverminderung wie bei den mechanischen Reizen gefunden hat.

Die Erklärung dafür, daß sich die Strahlungsreize gegenüber den mechanischen Reizen so grundsätzlich verschieden verhalten, ist noch nicht einwandfrei zu geben. Ein Zusammenhang der elektrischen Reaktion, ob positiv (nach oben gerichtet) oder negativ (nach unten gerichtet) mit dem biologischen Zustand der Zelle ist sicher, da physikalische Veränderungen der Hautoberfläche, wie z. B. Abschuppung oder Follikelbildung von keinerlei Einfluß sind. Aber es läßt sich auch keine allgemeingültige Zuordnung der Ausschlagsrichtung zu irgendeinem makroskopisch abgrenzbaren biologischen Zustand, etwa dem Rötungsgrad des Erythems oder den sensiblen Empfindungen wie Juckreiz und Brennen feststellen. Die elektrische Reaktion kann z. B. bei geringerer Dosis am einen Arm negativ sein, während

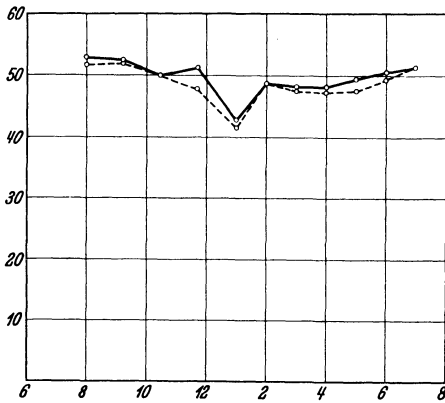


Abb. 19. Basedowkurve, „hohe Horizontale“. Gefüpfelte Kurve = symmetrische Stelle der anderen Seite.

sie an der symmetrischen und stärker bestrahlten Stelle des anderen Arms positiv ausfällt. Sogar an der gleichen Hautstelle kann die Ausschlagsrichtung im Zuge der fortschreitenden Heilung plötzlich in die andere Richtung umschlagen. Eine Abhängigkeit von der Strahlendosis ist insofern vorhanden, als die *Größe* des Ausschlags, gleichgültig ob dieser positiv oder negativ gerichtet ist, auf der Seite der *schwächeren* Reize *stärker* ausfällt als auf der stärker gereizten Vergleichsseite. Eine gewisse *Alteration* auch der Nachbarstellen ist besonders bei Röntgenbestrahlung stets zu bemerken, insofern als der Verlauf der Vergleichs- bzw. Koordinatenkurven niemals so streng parallel erfolgt, wie dies bei rein mechanischer Reizung im allgemeinen zu beobachten ist.

Auch hier hat die elektrische Reaktion offenbar nichts mit der Weite, zum mindesten nicht der tiefen Gefäße, zu tun, auf denen das Erythem beruht. Die Beteiligung der oberflächlichen Haargefäße konnte bei der mangelnden pharmakologischen Beeinflussung (vgl. das vorstehende Kapitel) durch gefäßaktive Mittel bereits ausgeschlossen werden. Trotzdem bleibt die Wahrscheinlichkeit einer *Reizung* oder auch *Lähmung* antagonistisch tätiger *Nervenendorgane* mit *besonderen Aufgaben* für die wechselnde Membrantätigkeit auch unter den vorliegenden Erfahrungen weiterhin bestehen.

**Morbus BASEDOW.** Die Kenntnis eines verminderten Gleichstromwiderstandes bei dieser Krankheit ist schon älteren Datums, doch hat diese Tatsache bisher im ganzen noch wenig praktisch-klinische Anwendung gefunden. Nach unserer Auffassung erklärt sich dies daraus, daß auch hier auf *Einzelmessungen* nicht viel zu geben ist, da besonders bei veralteten Fällen trotz ausgeprägter klinischer Symptome und sogar hoher Grundumsatzwerte *regelrechte Nahrungsreflexe* gefunden werden können. Es müssen also, je nachdem zwei Untersucher auf der Gipfelhöhe oder in einer Senke der Reflexausschläge messen, eventuell sehr abweichende Polarisationswerte zutage kommen. Lediglich die den *Normalbereich* meist erheblich *überschreitende Zackenhöhe* kann hier, als Kennzeichen der vorhandenen Inkretstörung im elektrischen Bilde gewertet werden.

Anders verhalten sich die *jugendlichen Basedow-Fälle*. Hier findet sich geradezu als *Charakteristikum* dieser Erkrankung ein ausgesprochen *hochliegendes, zackenloses Niveau*, welches ohne den normalerweise üblichen morgendlichen Anstieg und abendlichen Abstieg der Kurve dauernd bestehen bleibt. Das Elektrodermatogramm verhält sich also hier gewissermaßen wie die *Kontinua*

der Temperaturkurve im Falle der *Pneumonie*. Da dies besondere Verhalten der elektrischen Hautkurve auch bei *niedrigem Grundumsatz* hervortritt, ist also bei derartigen frischen Basedowfällen die elektrische Hautmessung sogar der *Grundumsatzmessung überlegen*.

Der Vergleich der *ruhigen Horizontalen* des Morbus BASEDOW mit ähnlichen Befunden bei der Sklerodermie und anderen trophisch-vegetativen Hautstörungen liegt zwar nahe, ist aber doch anders zu erklären, da es sich bei diesen um Ausfallserscheinungen spinalnervöser Art und hier um eine rein lokale Wirkung des Thyroxins auf die Hautzellmembranen handeln dürfte. Für diese diffusionssteigernde Wirkung des Thyroxins bestehen sichere experimentelle und klinische Erfahrungen, vor allem die Mitteilungen EPPINGERS über die *ödembeseitigenden* und diuretischen Fähigkeiten des Thyroxins, ferner die Versuche GELLHORNS über die Durchlässigkeitssteigerung isolierter Hautstücke unter Einwirkung von Thyroxin in kleinsten Dosen.

Allerdings muß auch hier die andere Möglichkeit eines gesteigerten Sympathicustonus mit entsprechend gesteigerter *Schweißdrüsentätigkeit* in Betracht gezogen werden, so daß dann das elektrische Bild einfach als *Niveauerhöhung* im Sinne kompensatorisch gesteigerter Wärmeabgabe bei erhöhtem Stoffwechsel zu deuten wäre. Eine experimentelle Entscheidung zwischen diesen verschiedenen Möglichkeiten bleibt noch abzuwarten.

Der Vollständigkeit halber muß nachgetragen werden, daß eine ähnliche Niveauerhöhung der Kurve wie beim *Basedow* auch bei *Hirntumoren* und bei PARKINSONScher Krankheit gefunden werden kann. Sie dürfte hier gleichfalls auf zentraler Reizung der energieausführenden Apparate beruhen.

**Das Elektrodermatogramm bei körperlicher Arbeit.** Wir hatten wiederholt darauf hingewiesen, daß die Stoffwechselrhythmik wohl nicht eine isolierte Eigentümlichkeit der Leber allein ist, sondern daß auch für andere Zellbereiche eine ähnlich gesteuerte Innervation bestehen dürfte. Die Rhythmik eines einzelnen Organs könnte wohl kaum so markant zum Ausdruck kommen, wenn diese nicht seitens anderer Organe gleichsinnig gestützt würde. Die parallele Rhythmik des Blutkreislaufs, auf welcher zum mindesten ein Teil der gleichsinnigen Schwankungen des Elektrodermatogramms basiert, entsprach dieser Auffassung.

Da die Beziehungen zwischen Kreislauf und Elektrodermatogramm besonders bei körperlicher Anstrengung hervortreten müssen, war es von Wert, das Verhalten beider Funktionen im *dosierten Arbeitsversuch* zu verfolgen, zumal ja hier für den Stoffwechsel eine gleichsinnige Belastung zu erwarten war.

Während nun kleinere Anstrengungen, welche zum Programm des Alltagslebens gehören, keine nachweisbaren Ausschläge hervorbrachten, so wie sie auch dem gesunden Menschen weiter nicht auffallen, erzeugte eine ungewöhnliche Steigerung der Leistung eine *erhebliche Verminderung* des *Polarisationswiderstandes*. Für gewöhnlich kehrten aber, wenigstens bei jugendlichen und herzgesunden Personen, die Ausschläge wieder zu einem Ausgangswert zurück, welcher etwa dem Niveau der durchschnittlichen Tageskurve entsprach. Erst in den Abendstunden wurden diese Rekursionen geringer, d. h. auch die Gesamtkurve näherte sich schließlich dem durch die Anstrengung erreichten hohen Niveau. Sie läßt dabei den abendlich eintretenden Kurvenabstieg vermissen, ein Verhalten, welches wir im Hinblick auf ähnliche Erfahrungen wohl als Ermüdungserscheinung deuten dürfen. Es ist interessant festzustellen, daß die so gewonnene Arbeitskurve — vgl. die obere Linie in Abb. 20 — eine große Annäherung an die einförmige Horizontale des Basedowkranken zeigt. Auch bei dieser Erkrankung ist ja die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes ebenso wie hier im

Arbeitsversuch erhöht, woraus sich eben wiederum die nahen Beziehungen zwischen Elektrodermatogramm und Kreislauf ergeben.

Das wird noch deutlicher, wenn man die Wirkung einer einmaligen stärkeren Arbeitsleistung, z. B. von 50 Kniebeugen, isoliert betrachtet und mit dem Ablauf der alveolaren Kohlensäure vergleicht. Wie Abb. 21 zeigt, ergibt sich ein interessanter Gleichlauf beider Kurven. Dabei ist der erste schnelle Anstieg in beiden Fällen nach STRAUB und METTENLEITNER wohl durch Kohlensäurestauung trotz erhöhter Kreislaufgeschwindigkeit zu deuten. Der tiefere Fall der  $\text{CO}_2$ -Kurve noch unter die Nulllinie als eine Anpassung und Überkompensation der Atmungsregulation an die Zunahme saurer Stoffwechselprodukte, wobei bemerkenswerterweise die Kreislaufbeschleunigung noch andauert. Schließlich die neue Einregulierung beider Funktionen auf einer wiederum anfänglichen Niveaulage. Bei untrainierten Versuchspersonen sowie bei leicht Kreislaufinsuffizienten bleiben beide Kurven

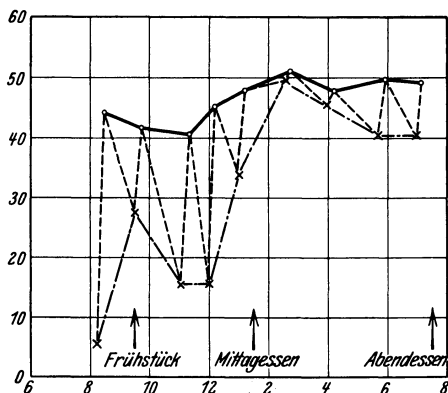


Abb. 20. Obere Kurve Verbindungslinie der nach jeder Arbeit erreichten Maximalwerte. Fußpunktlinie Tagesrhythmik.

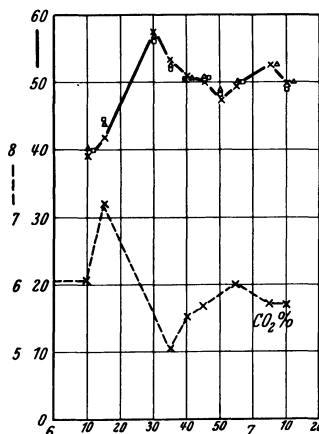


Abb. 21. Elektrische Hautkurve (oben) zeigt deutlichen Gleichlauf mit der Arbeitskurve der alveolaren  $\text{CO}_2$ .

auf höherem Niveau längere Zeit bestehen, ein Verhalten, welches ja auch beim üblichen klinischen Herzfunktionsprüfen Beachtung findet. Es braucht darin weniger ein Bestehenbleiben erhöhter Kreislaufgeschwindigkeit als das von HILL beschriebene *Sauerstoffdebit* zum Ausdruck kommen, welches besonders für die Physiologie der Ermüdung charakteristisch ist.

**Schlußbetrachtungen.** Die Rhythmik des Polarisationswiderstandes der menschlichen Haut, die wir als *Elektrodermatogramm* bezeichneten, ist von allen kurzperiodigen Vorgängen des menschlichen Körpers bei weitem der regelmäßigste. Eben auf dieser Eigenschaft und auf der Möglichkeit einfacher und exakter Erfassung beruht seine klinische Brauchbarkeit. Ein elektrophysiologisches Neuland wie hier wird sowohl in der Methodik als auch in der Deutung von Einzelheiten noch mancherlei Wandlungen erfahren. Von besonderem Vorteil wäre es, wenn es gelänge, auch die Nahrungsreflexe des erwachsenen Menschen unter so störungsfreien Bedingungen zu untersuchen, wie dies PAWLOW für seine Versuchshunde und KRASNORGOSKY für die Untersuchungen am Kleinkinde erreicht hat. Vor allem wäre zu begrüßen, wenn die Nachprüfung unserer neurologisch wichtigen Ergebnisse an einem größeren und vielseitigeren Krankenmaterial durchgeführt würde, als uns zur Verfügung stand. Auch für den inneren Mediziner ergab sich eine vielseitige Anwendung der Nahrungsreflexe vor allem in der bedingten Form, zumal die im Lauf der klinischen Untersuchung so wichtigen psychisch-somatischen Wechselwirkungen in vielen

Fällen eine wesentlich greifbarere Grundlage gewinnen als dies bisher möglich war. Das gilt vor allen Dingen für die Neurosen des Magen-Darmkanals. Aber auch jede therapeutische Handlung, insbesondere die Anwendung von Reizkörpern und anderen umstimmenden Maßnahmen, muß auf die spontanen Änderungen im vegetativen Getriebe des Körpers Rücksicht nehmen, da das erstrebte Resultat dadurch sowohl unterstützt als auch gehemmt werden kann. Wir haben dies vor einigen Jahren in besonderen Untersuchungen dargetan. Über die Fehler, welche der Stoffwechselformung bei einer Vernachlässigung der Nahrungsrythmik erwachsen können, wurde oben bereits berichtet. Die gleiche Vorsicht ist aber auch bei Funktionsprüfungen des Herzens und der Leber, sowie bei der Wasserbelastung der Nieren angebracht. Ja man muß die Frage stellen, ob es nicht zweckmäßiger wäre, eine Funktionsprüfung dieser Organe auf eine systematische Ausnützung ihrer periodischen Tätigkeit zu gründen. Auch bei Erkrankungen der innersekretorischen Drüsen wird man ähnlich wie beim Basedow Störungen der Nahrungsrythmik erwarten dürfen, wenn auch die Dinge zur Zeit noch wenig übersichtlich liegen.

Es konnten hier nur die ersten groben Umrißlinien eines neuartigen klinischen Verfahrens gezeichnet werden. Die detaillierte Ausführung übersteigt die Arbeitsmöglichkeiten des einzelnen. Wie die Temperaturkurve erst durch die Zusammenarbeit vieler Untersucher zum klinisch verwendbaren Werkzeug wurde, so kann auch hier die endgültige Form erst durch die Beteiligung weitester ärztlicher Kreise gefunden werden.



# IV. Das Problem des menschlichen Wachstums in physiologisch-pathologischer Beziehung.

Von

L. v. GORDON-Berlin.

## Inhalt.

|  | Seite |
|--|-------|
| Literatur . . . . .  | 167   |
| 1. Einleitung . . . . .  | 172   |
| 2. Definition des Begriffes „Wachstum“. Wachstum und Differenzierung. Selbststeuerung des Wachstums . . . . .  | 174   |
| 3. Biochemie des Wachstums. Innere Veränderungen im Organismus während der Wachstumszeit . . . . .   | 177   |
| 4. Untersuchungsmethoden. Komponenten des Wachstums. — Tagesschwankungen von Länge und Gewicht. Wachstum und Schlaf. — Altersberechnung . . . . .  | 180   |
| 5. Vermehrung des Gewichtes und der Länge bei Knaben und Mädchen. Einteilung des Kindesalters in Wachstumsperioden der Fülle und der Streckung . . . . .   | 184   |
| 6. Körperindices: der LIVISCHE, der ROHRERSCHE und der PIQUETSCHES Index „Pelidisi“ . . . . .  | 186   |
| 7. Tabellenmethode. Maßtabellen zur vergleichenden Orientierung . . . . .  | 188   |
| 8. Bedeutung richtiger Statistik. — Wachstum der Neugeborenen und Säuglinge, der Klein- und Schulkinder. — Verlauf der Wachstumskurve. — Das Woodsche Gesetz . . . . .   | 190   |
| 9. Höhenlagen der Wachstumskurven bei den Kindern wohlhabender und ärmerer Klassen. Unterschied im Körperbau zwischen der Jugend der Großstadt und den Kindern der Landbevölkerung. — Einteilung des Gesamtwachstums in Perioden . . . . . | 193   |
| 10. Besonderheiten des kindlichen Organismus. — Die vier großen Wachstums- und Entwicklungsperioden. — Ablauf des Wachstums . . . . .  | 195   |
| 11. Einfluß der Jahreszeit auf das Wachstum. — Bedeutung des Geburtsmonats . . . . .   | 197   |
| 12. Wachstum jugendlicher Herzen und Sport . . . . .   | 200   |
| 13. Beschleunigung des Wachstumsvorganges. Einseitiges Wachstum. Einflüsse schwerer Infektionskrankheiten, der Rekonvaleszenz, der angestrengten Muskel-tätigkeit, des freien Gehenlernens und des Arsens . . . . .                        | 201   |
| 14. Wachstumszunahme der Jugend in der Nachkriegszeit . . . . .  | 204   |
| 15. Frühgeburten. — Zwillinge . . . . .  | 209   |
| 16. Ursache des Wachstums. Quellen der Wachstumsförderung und der Wachstumsstörungen. — Exogene Faktoren: I. Ernährung . . . . .   | 211   |
| 17. Ernährung (Fortsetzung): Vitamine — Ungesättigte Fettsäuren . . . . .  | 215   |
| 18. Andere exogene Faktoren: Reine Luft, Licht, soziales Milieu, zufällige Krankheiten. — Rotes Licht. — Mitogenetische Strahlen . . . . .   | 219   |
| 19. Endogen bedingte Faktoren: I. Geschlecht, Konstitution und Rasse . . . . .   | 221   |
| 20. Endogen bedingte Faktoren: II. Innersekretorische Drüsen . . . . .   | 225   |
| 21. Keimdrüsen und ihr Einfluß auf das Wachstum. . . . .   | 233   |
| 22. Wechselbeziehungen von Epiphyse, Keimdrüsen und Thymus in bezug auf das Wachstum. — Nebennieren . . . . .  | 234   |
| 23. Einfluß des hormonhaltigen Knochenmarks auf das Wachstum. — Bedeutung der Lymphocytose und Milzvergrößerung . . . . .  | 236   |

|   | Seite |
|---|-------|
| 24. Extremformen des menschlichen Wachstums. — Partieller Riesenwuchs . . . . . | 238   |
| 25. Primäre Wachstumshemmungen . . . . .  | 242   |
| 26. Nachwort . . . . .  | 246   |

### Literatur<sup>1</sup>.

ABDERHALDEN, EMIL: Lehrbuch der Physiologie, Teil I. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1925.

— Über die Ursachen der Alterserscheinungen. *Med. Klin.* **1934**, Nr 37.

ADAM, ALFRED: Ultraviolettlicht- und D-Vitaminforschung. Leipzig: Georg Thieme 1930.

ARON, H.: Untersuchungen über die Beeinflussung des Wachstums durch die Ernährung. *Mschr. Kinderheilk.* **11** (1912).

— Die Stoffverluste des Säuglings im Hunger. *Jb. Kinderheilk.* **86** (III. F. **36**), 128 (1917).

— Aus der Pathologie des Wachstums im Kindesalter. *Jb. Kinderheilk.* **87** (1918); *Klin. Wschr.* **1923**, Nr 8, 333.

— Körperbau und Wachstum von Stadt- und Landkindern. *Berl. klin. Wschr.* **1919**, Nr 31, 742.

— Biochemie des Wachstums der Menschen und der höheren Tiere. *Handbuch der Biochemie*, 2. Aufl., Bd. 7. 1927.

BAAR, H. (Wien): Mikrogenitosomia praecox — Zirkeltumor. *Z. Kinderheilk.* **27**, 143 (1921).

BACHAUER: Kinderwägungen und -messungen in den Volksschulen Augsburgs. *Münch. med. Wschr.* **1920**, Nr 3, 72.

— Körpermessungen von Augsburger Volksschulkindern vor und nach dem Kriege. *Z. Schulgesdh.pfl.* **34** (1921).

— Die Personenwaage als schulärztliches Instrument. *Schul- u. Fürs.arzt* **20** (1922).

BALDWIN, B. F.: Wachstum der Kinder von der Geburt bis zur Reife. *Indextafeln für die Gesundheit und Ernährung. J. amer. med. Assoc.* **82** (1924). Tabelle im „Deutschen Zentralausschuß“, S. 72 und „Anthrop. Anz.“ **1925**, 164.

BALTZ, H.: Beitrag zur Variation der Körpermasse gleichlanger Neugeborener. *Z. Kinderheilk.* **26** (1920).

BENJAMIN, K.: Pathogenese der Wachstumsblässe. *Jb. Kinderheilk.* **99** (1922).

BERGER, J.: Das relative mittlere Gewicht der Kinder als Index ihres Ernährungszustandes. *Z. Gesdh.fürs. u. Schulgesdh.pfl.* **36** (1923).

BESSAU, E.: Über Wachstumserscheinungen. *Med. Klin.* **1932**, Nr 18, 605.

BEUMER, HANS: Pathologie der Hypophyse. *M. v. PFAUNDLER-SCHLOSSMANN'S Handbuch der Kinderheilkunde*, 4. Aufl., Bd. I, S. 1062. 1931.

BIEDL, O.: Innere Sekretion. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1916.

BLEYER, A.: Einfluß der Jahreszeit auf das Wachstum der Säuglinge. *Arch. of Pediatr.* **34** (1917).

BRANDT, WALTER: Grundzüge der Konstitutionsanatomie. Berlin: Julius Springer 1931.

— Die Entwicklung des Typus und der Konstitution des Menschen, ein biologisches Problem. *Erg. Anat.* **28** (1929).

BROCK, JOACHIM: Biologische Daten für den Kinderarzt. *Grundzüge einer Biologie des Kindesalters*, Bd. I. Berlin: Julius Springer 1933.

BRUGSCH-LEWY: Die Biologie der Person. Berlin-Wien 1926.

BRÜNING, H. (Rostock): Einseitiger Riesenwuchs. *Med. Welt* **1934**, Nr 9, 315.

— Über angeborenen halbseitigen Riesenwuchs. *Münch. med. Wschr.* **1904**, Nr 9, 385.

BUCH-ANDERSEN, E. u. A. FISCHER: Über die Wachstums- und Hemmungsfunktion bei Gewebekulturen in vitro. *Roux' Arch.* **114**, 26—53 (1929).

<sup>1</sup> Wegen Raumangels müssen wir uns auf die angeführte Literatur beschränken; dies um so mehr, als bei nicht wenigen der hier zitierten Autoren ausführliche Literaturangaben angeführt sind. Aus gleichem Grunde sahen wir uns leider gezwungen, von der Wiedergabe von „Tabellen“, wie wichtig sie auch sein mögen, Abstand zu nehmen. Wir haben uns aber bemüht, die Fragen in möglichst klarer Form zu behandeln, so daß man hier hoffentlich diesen Mangel nicht sehr fühlen wird.

- BURCKHARDT, FRIEDR.: Günstige Beeinflussung des Carcinoms durch Einpflanzung menschlichen Schilddrüsengewebes. *Med. Welt* **1933**, Nr 38.
- BUTTS DONALD, C. A., THOMAS E. HUFF u. ERWIN C. MANZ: Über einen Faktor in der Milz, der möglicherweise das Wachstum beeinflusst, mit besonderer Beziehung auf seine Rolle beim Krebs (spanisch). *Ref. Z. Krebsforsch.* **38**, Nr 4, 119.
- CASPARI, W.: *Z. Krebsforsch.* **38**, H. 4, 355, 361 (1933).
- CASPARI, W. u. F. OTTENSOOSER: *Z. Krebsforsch.* **38**, H. 4, 351 (1933).
- CATEL: Lebhaftes Wachstum und Lymphozytose. *M Schr. Kinderheilk.* **46**, 89 (1930).
- CHOSE, E.: Über den Einfluß durchgemachter Rachitis auf die Körpermasse von Schulkindern. *Diss. München* 1914.
- CURSCHMANN, H. (Rostock): Antwort auf die Anfrage des Dr. I. in *H. Med. Welt* **1934**, Nr 4, 135.
- CZERNY, A.: Ernährung des Kindes während des Weltkrieges. *M Schr. Kinderheilk.* **21** (1921).
- CZERNY, A. u. A. KELLER: *Des Kindes Ernährung*, 2. Aufl., 1923—1928 (ausführliche Literaturangaben).
- DAVIDSOHN, H.: Wachstum gesunder und ernährungsgestörter Säuglinge. *Z. Kinderheilk.* **27** (1920).
- Untersuchungen über die Reparation unterernährter Kinder. *Klin. Wschr.* **1922**, Nr 50, 2483.
- DIKANSKI, M.: Einfluß der sozialen Lage auf die Körpermasse der Schulkinder. *Diss. München* 1924.
- DRESCHER, A.: Ein vereinfachtes Verfahren, um aus Wägung und Messung die körperliche Entwicklung des Schulkindes zu bestimmen. *Z. Schulgesdh.pfl.* **34**, 79 (1921).
- ECKSTEIN, A.: Die Bedeutung der Vitamine für die Ernährung des Kindes. *Sammlung diagnostisch-therapeutischer Abhandlungen: Die praktische Therapie mit Hormonen und Vitaminen*, H. 3, S. 77.
- EINHORN, G.: Zur Kenntnis der menschlichen Wuchsform. *Z. Konstit.lehre* **16**, 18 (1931).
- EISELSBERG, A. v.: Die Krankheiten der Schilddrüse. *Deutsche Chirurgie*, herausgeg. von BERGMANN und BRUNO, Lief. 38. 1901.
- EVANS, J.: Some manifestations of pituitary growth. *Brit. med. J.* **2**, 1461 (1911).
- EVANS and LEPKOVSKY: *J. of biol. Chem.* **92** u. **96** (1931/32).
- EWALD: Die Erkrankungen der Schilddrüse, Myxödem und Kretinismus, 2. Aufl. Leipzig 1909.
- FALTA: Die Erkrankungen der Blutdrüsen. *Handbuch der inneren Medizin von MOHR und STAEBELIN*, Bd. 4. 1927 (ausführliches Literaturverzeichnis).
- FEIN, A.: Kindlicher Riesenwuchs. *Münch. med. Wschr.* **1923**, Nr 24, 772.
- FRANK, HILDE: Abhängigkeit des Längenwachstums der Säuglinge von den Jahreszeiten. *Arch. Kinderheilk.* **75** (1924).
- FRANKENSTEIN, CURT: Der Einfluß von Krankheiten auf das Wachstum von Frühgeborenen von der Geburt bis zum 9. Lebensjahr. *Z. Kinderheilk.* **27**, 44 (1920).
- FRANKL-HOCHWART: Über die Diagnose der Zirbeltumoren. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **37** (1909).
- FREUDENBERG, E.: Wachstumspathologie im Kindesalter. *M Schr. Kinderheilk.* **24**, 673 (1923); *Zbl. Kinderheilk.* **14**, 515 (1923).
- Rachitis und Tetanie. *Handbuch der Kinderheilkunde von M. v. PFAUNDLER und A. SCHLOSSMANN*, 4. Aufl., Bd. 1, S. 727. 1931.
- FRIEDENTHAL, H.: *Allgemeine und spezielle Physiologie des Menschenwachstums*. Berlin: Julius Springer 1914.
- Das Menschenwachstum und seine Gesetze. *Med. Welt* **1927**, Nr 23, 847.
- FÜRST, TH.: Gesundheitspflege im Reifungsalter. Leipzig: L. Voß 1933.
- *Med. Welt* **1934**, Nr 30, 1061—1071.
- GABSCHUSS, GEORG (Breslau): Zwei Fälle von Makrogenitosomia usw. *M Schr. Kinderheilk.* **22**, 574 (1922).
- GLANZMANN, E.: Biologische Bedeutung der Vitamine für die Kinderheilkunde. *Schweiz. med. Wschr.* **1922**, Nr 3, 57.
- Wachstumsstoffe und Blutdrüsen. *Jb. Kinderheilk.* **101** (1923) (III. F. 51).
- Vitaminfragen in Theorie und Praxis. *Schweiz. med. Wschr.* **1932**, Nr 19, 450.
- GOLDZIEHER: Über eine Zirbeldrüsen geschwulst. *Virchows Arch.* **213** (1913).

- GORDON, LEO v.: Vitamine und Krebs. Z. Krebsforsch. **38**, H. 4, 393 (1933).  
— Über Frühlingsemüdigkeit und Frühjahrssterblichkeit. Med. Welt **1933**, Nr 18.  
— Rohkost oder gemischte Kost. Ein kritischer Beitrag zu modernen Ernährungsfragen. Med. Welt **1933**, Nr 43, 44 u. 46.  
— Vitamine und Hormone. Erg. Med. **19** (1934).
- GURWITSCH: Das Problem der Zellteilung physiologisch betrachtet. Berlin: Julius Springer 1926.
- GYÖRGY, PAUL: Wachstum, Aufbau, Stoffwechsel und Ernährung des gesunden Säuglings. v. PFAUNDLER-SCHLOSSMANNs Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. I, S. 324.
- HAMMAR: Die Menschenthymus in Gesundheit und Krankheit. Ergebnisse der numerischen Analyse von mehr als tausend menschlichen Thymusdrüsen. Teil I: Das normale Organ. Zugleich eine kritische Beleuchtung der Lehre des „Status thymicus“. Leipzig: Akademische Verlagsges. m. b. H. 1926.  
— Die Funktion der Thymusdrüse im Lichte der Organreaktionen unter anormalen Körperverhältnissen. Klin. Wschr. **1929** IV.
- HART: Über die Funktion der Thymusdrüse. Jb. Kinderheilk. **1917**.
- HERTZBERG, N. C. E. u. C. SCHTÖTZ (Norwegen): Einfluß der Ferien und Jahreszeiten auf die körperliche Entwicklung der Schüler. Ref. Zbl. Kinderheilk. **33**, 311 (1923).
- HERTZKA, JOSEPH: Wachstumskurven von Säuglingen unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Arch. Kinderheilk. **76**, 190 (1925).
- HERXHEIMER, H.: Wirkung leichtathletischen Sommertrainings auf die körperliche Entwicklung von Jünglingen. Virchows Arch. **233**, 484 (1921).  
— Wachstum jugendlicher Herzen durch sportliche Anstrengung. Med. Welt **1933**, Nr 20, 690.
- HIRSCH, WALTER u. L. KELLNER: Die Bedeutung des ultraroten Strahlenbereichs für den Rachitisschutzstoff. Spektropische Untersuchungen. Klin. Wschr. **1931** I, 191.
- HÖBER, RUDOLF: Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Berlin: Julius Springer 1928.
- HELMREICH, EGON: Der Kraftwechsel des Kindes. Wien: Julius Springer 1927.
- HUSLER, JOSEPH: Multiple Abartungen. Handbuch der Kinderheilkunde von M. v. PFAUNDLER und A. SCHLOSSMANN, 4. Aufl., Bd. I, S. 675. 1931.
- KAISER, TH.: Vergleichende Untersuchungen über die Entwicklungsverhältnisse der Schulkinder in landwirtschaftlichen und industriellen Betrieben. Z. Schulgesdh.pfl. u. soz. Hyg. **43**, 537 (1930).
- KAUP, J. u. TH. FÜRST: Körperverfassung und Leistungskraft Jugendlicher. München u. Berlin: Oldenbourg 1930.
- KOCH, E. W.: Med. Welt **1935**, Nr 1, 32. — Über die Veränderung des menschlichen Wachstums im ersten Drittel des zwanzigsten Jahrhunderts. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1935.
- KORNFELD, W.: Z. Kinderheilk. **48**, 188 (1929).
- KORSCHOLT, W.: Lebensdauer, Altern und Tod. Jena: Gustav Fischer 1924.
- LANGSTEIN, LEO: Ernährung und Wachstum der Frühgeborenen. Berl. klin. Wschr. **1915**, 124.
- LANGSTEIN, L. u. J. EDELSTEIN: Die Rolle der Ergänzungsstoffe in der Ernährung wachsender Tiere. Z. Kinderheilk. **16** (1917); **17** (1918).
- LEDERER, R. (Wien): Kinderheilkunde. Berlin: Julius Springer 1924. — Lehrbuch der Kinderheilkunde, herausgeg. von DEGWITZ u. a. Berlin: Julius Springer 1933: Beiträge von ECKSTEIN, FREUDENBERG, GYÖRGY und ROMINGER.
- LUBINSKI, H.: Körperbau und Wachstum von Stadt- und Landkindern. Mschr. Kinderheilk. **15**, 264 (1919).
- LUDWIG, FRITZ u. JULIUS v. RIES: Über die Beeinflussung einzelner Hormone und Vitamine durch verschiedenfarbiges Licht. Schweiz. med. Wschr. **1931**, Nr 14, 324.
- LUCKE, HANS (Göttingen): Nebenniere und Wachstum. 46. Congr. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden, April 1934. Verhandlungen, S. 341—343. München: J. F. Bergmann 1934.
- MARTIN, R.: Richtlinien für Körpermessungen und deren statistische Verarbeitung mit besonderer Berücksichtigung von Schülermessungen. München: J. F. Lehmann 1924.
- MINOT, CH.: The problem of age, growth and death. Sci. Monthly **71** (1907).
- MATUSIEWICZ, J.: Körperlängen- und Körpergewichtsindex bei Münchener Schulkindern. Inaug.-Diss. München 1914.

- NAESS, F. u. CARL SCHIÖTZ (Oslo): Der Einfluß der Jahreszeit auf das Wachstum des Körpers. *Z. Kinderheilk.* **54**, 758 (1932/33).
- NEURATH, R.: Physiologie und Pathologie der Pubertät. v. PFAUNDLER und SCHLOSSMANNs Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 1, S. 615. Leipzig: E. C. W. Vogel 1931.
- NOORDEN, CARL u. HUGO SALOMON: Handbuch der allgemeinen Diätetik, Bd. 1. Berlin: Julius Springer 1920.
- PFAUNDLER, v. M.: Über die Behandlung der angeborenen Lebensschwäche. *Münch. med. Wschr.* **1907**, Nr 29, 1417.
- Physiologie des Neugeborenen. Kap. 2. Angeborene Lebensschwäche. Handbuch der Geburtshilfe von DÖDERLEIN. Wiesbaden 1915.
- Körpermaßstudien an Kindern. *Z. Kinderheilk.* **14** (1916).
- Körpermaße von Münchener Schulkindern während des Krieges. *Münch. med. Wschr.* **1919**, Nr 31, 859.
- Indices der Körperfülle und Unterernährung. *Z. Kinderheilk.* **29**, 217 (1921).
- Was nennen wir Konstitution, Konstitutionsanomalie und Konstitutionskrankheit? *Klin. Wschr.* **1922**, Nr 17, 817.
- Neuere über Rachitis. *Münch. med. Wschr.* **1927**, Nr 16, 659, Nr 17, 721.
- Ist Rachitis eine Avitaminose? *Wien. klin. Wschr.* **1930**, Nr 21, 641.
- Biologisches und allgemein Pathologisches über die frühen Entwicklungsstufen. Handbuch der Kinderheilkunde, herausgeg. von M. v. PFAUNDLER und A. SCHLOSSMANN, 4. Aufl., Bd. 1. Berlin: Vogel 1931.
- Konstitution und Konstitutionsanomalien. Allgemeines, Begriff, Wesen, Grundlagen. Handbuch der Kinderheilkunde, herausgeg. von M. v. PFAUNDLER und A. SCHLOSSMANN, 4. Aufl., Bd. 1, S. 637. Berlin: Vogel 1931.
- PIRQUET, CL. v.: Einfache Tafel zur Bestimmung von Wachstum und Ernährungszustand bei Kindern. Berlin: Julius Springer 1913.
- Tafel zur Bestimmung durch PELIDISI. *Z. Kinderheilk.* **6**, 253 (1913).
- Sitzhöhe und Körpergewicht. *Z. Kinderheilk.* **14**, 211 (1916).
- System der Ernährung. *Z. Kinderheilk.* **14**, **15** (1917); **16**, **17**, **18** (1918—19).
- Anthropometrische Untersuchungen an Schulkindern in Österreich. *Z. Kinderheilk.* **32**, 63 (1923).
- PUTSCHAR, W. u. FR. HOLZ: *Z. Krebsforsch.* **33** (1930).
- PUTZIG u. WOLLMER: Physiologische Tagesschwankungen des Gewichts im Säuglingsalter. *Z. Kinderheilk.* **36**, 259 (1923).
- REICHE: Das Wachstum der Frühgeburten in den ersten Lebensmonaten. *Z. Kinderheilk.* 1. Mitt. **12**, 369 (1915); 2. Mitt. **13**, 332 (1916); 3. Mitt. **13**, 349 (1916).
- REMY, E.: Der chemische Nachweis der Vitamine und die Frage der Existenz des spezifischen Wachstumsvitamins. *Arch. Pharmaz.* **268**, 299; *Ber. dtsh. pharmaz. Ges.* **1930**.
- RÖSSLE, R.: Wachstum und Altern. 2 Teile. Erster physiologischer Teil. *Erg. Path.* II **18**, 677 (1917). Zweiter pathologischer Teil. *Erg. Path.* II **20 I**, 369 (1923). (Ausführliche Literaturangaben.)
- Pathologie des Wachstums im Kindesalter. *Mshr. Kinderheilk.* **24**, 641 (1923).
- Pathologie des Körperwachstums. *Jkurse ärztl. Fortbildg* **14**, **15** (1923).
- RÖSSLE u. BOENIG: Wachstum der Schulkinder. Jena 1924.
- ROSENSTEIN, PAUL u. HANS KOHLER: Demonstration von einigen mit *Knochenmarkinjektionen* behandelten Karzinomkranken. *Berl. med. Ges., Sitzg* 27. April 1932. *Med. Klin.* **1932 I**, 705.
- ROSENSTERN, J.: Frühgeburtenstigmata. *Z. Kinderheilk.* **32**, 129 (1922).
- ROSENSTERN, L.: Temporäre Dysharmonien des Wachstums im Kindesalter. *Arch. Kinderheilk.* **97**, 176 (1932).
- ROST, E.: Bestimmung von Länge und Gewicht der Schulkinder. *Z. Schulgesdh.pfl.* **35**, 400 (1922).
- RUBNER, MAX: Das Problem der Lebensdauer und seine Beziehungen zum Wachstum und Ernährung. München und Berlin 1908.
- Das Wachstumsproblem und die Lebensdauer des Menschen und einiger Säugetiere von energetischem Standpunkt aus betrachtet. *Arch. Hyg.* **66** (1908). *Sitzgsber. Akad. Wiss.* Berlin 1908.

- RUBNER, MAX: Die Regelung des Stoff- und Energieverbrauchs beim Wachstum der Wirbeltiere. *Naturwiss.* **12** (1924).
- Die Beziehungen zwischen Nahrungsaufwand und körperlichen Leistungen des Menschen. *Naturwiss.* **15**, 203 (1927).
- RUDDER, B. DE: Morbidität und Mortalität im Kindesalter. Handbuch von M. v. PFAUNDLER und A. SCHLOSSMANN, 4. Aufl., Bd. 1, S. 69. 1931.
- Die Bedeutung der Hormone im Kindesalter. Sammlung diagnostisch-therapeutischer Abhandlungen usw., Heft **33**: Die praktische Therapie mit Hormonen und Vitaminen, S. 56.
- Wetter und Jahreszeit als Krankheitsfaktoren. Berlin: Julius Springer 1931.
- SALLER, K.: Konstitution und Rasse beim Menschen. *Erg. Anat.* **28**, 250—422 (1929).
- SAMELSON, S.: *M Schr. Kinderheilk.* **31**, 44 (1925).
- *Med. Welt* **1934**, Nr 47, 1674—1675.
- SCHADEWALDT, H.: *Med. Welt* **1934**, Nr 47, 1674.
- SCHLESINGER, EUGEN: Einwirkung der Sommerhitze auf Säuglinge und ältere Kinder. *Dtsch. med. Wschr.* **1912**, Nr 12, 558.
- Das Wachstum der Knaben und Jünglinge vom 6. bis 20. Lebensjahr. *Z. Kinderheilk.* **16**, 265 (1917).
- Wachstum, Gewicht und Konstitution der Kinder und der herangewachsenen Jugend während des Krieges. *Z. Kinderheilk.* **22**, 79 (1919).
- Die Indexmethode, insbesondere der ROHRERSche als Maß zur Beurteilung der Entwicklung der Kinder. *Z. Schulgesundh.pfl.* **34**, 33 (1921).
- Einfluß der Ferien und Ferienkolonien auf Gewicht und Kraft der Schulkinder. *Klin. Wschr.* **1925**, Nr 7, 319.
- Das Wachstum des Kindes. *Erg. inn. Med.* **28**, 456 (1925). (Hier zahlreiche Literaturangaben.)
- Das Wachstum des Kindes. Berlin: Julius Springer 1926.
- Habitus und Körperkraft bei Kindern und Jugendlichen. *Z. Kinderheilk.* **49**, 159 (1930).
- Einfluß der Leibesübungen auf die Entwicklung der Kinder und Jugendlichen. *Arch. Kinderheilk.* **92**, 193 (1931).
- Das Konstitutionsproblem im Kindesalter und bei den Jugendlichen. *Erg. inn. Med.* **45**, 79—128 (1933).
- Tafel zur Bewertung von Größe, Gewicht und Brustumfang der Kinder und Jugendlichen. *Z. Kinderheilk.* **55**, 389 (1933).
- Arbeitslosigkeit und Entwicklung der Kinder und Jugendlichen im Jahre 1932. *Klin. Wschr.* **1933**, Nr 21, 830.
- SCHIÖTZ, CARL u. BORGNY SELAND: Welche Bedeutung hat der Geburtsmonat für die Zukunft des Kindes? (Aus dem Hygienischen Institut der Universität Oslo.) *Z. Kinderheilk.* **55**, 348 (1933).
- SCHWEISHEIMER, W.: Schlaf und Schlaflosigkeit. München: J. F. Bergmann 1925.
- SMITH, PH. E. u. GRAESER: *Amer. J. Physiol.* **68** (1924).
- SOULA, L.: Rate et croissance. *J. Physiol. et Path. gén.* **25**, No 1, 30 (1927).
- Rate et croissance (Deuxieme mémoire). Tome 26, Nr. 4, p. 609. 1928.
- STOELTZNER, W.: Pathologie der Thymusdrüse. Im Handbuch M. v. PFAUNDLER und A. SCHLOSSMANN, 4. Aufl., Bd. 1, S. 1037. 1931.
- STRASSMANN, E.: Vitamine und Wachstum des Neugeborenen. *Med. Welt* **1932**, Nr 5, 158.
- THOMAS, ERWIN: Allgemeines über die Pathologie der endokrinen Organe. Im Handbuch M. v. PFAUNDLER und A. SCHLOSSMANN, 4. Aufl., Bd. 1, S. 963. 1931.
- Pathologie der Nebenniere. Im Handbuch M. v. PFAUNDLER und A. SCHLOSSMANN, 4. Aufl., Bd. 1, S. 969. 1931.
- TIROLA, LOTHAR G.: Neue Wege in der Heilkunde. *Med. Welt* **1934**, Nr 24, 852.
- TRADELENBURG, PAUL: Die Hormone, Bd. 1. Berlin: Julius Springer 1929.
- WADEHN, FRITZ: Versuche mit dem Wachstumshormon. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 I**, 327.
- WEIDENREICH, F.: Rasse und Körperbau. Berlin: Julius Springer 1927.
- WEISSENBERG, G.: Das Wachstum des Menschen nach Alter, Geschlecht und Rasse. Stuttgart 1911.
- WIELAND, EMIL: Pathologie der Schilddrüse. v. PFAUNDLER-SCHLOSSMANNs Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. 1, S. 978. 1931.

- WÖHLBIER, W.: Wachstum und Nährstoffansatz bei den Säugetieren. Med. Klin. **1933**, Nr 38, 1280.
- WOLFF, G.: Die Nachwirkung der Kriegshungerperiode auf das Schulkinderwachstum. Leipzig: Leop. Voß 1932.
- Gesundheit und Erziehung, Bd. 45. 1932.
- Med. Welt **1934**, Nr 30, 1069.
- YLPÖ, AROO (Helsingfors): Pathologie der Frühgeborenen einschließlich der „debilen“ und „lebensschwachen“ Kinder. Handbuch der Kinderheilkunde von v. PFAUNDLER-SCHLOSSMANN, 4. Aufl., Bd. 1, S. 575. 1931.
- ZELLNER: Der Einfluß der sozialen Lage auf die Entwicklung der Kleinkinder. Inaug.-Diss. Breslau 1925.

### 1. Einleitung.

Es nimmt wunder, daß solch ein wichtiges Thema wie das menschliche Wachstum von vielen Physiologen stiefmütterlich behandelt wird. Dies ist um so mehr zu bedauern, als das Wachstum, durch welches sich der jugendliche Organismus vom erwachsenen unterscheidet, ein Lebensvorgang ist, „dessen in vieler Hinsicht noch rätselhaften Mechanismus — wie der Physiologe R. HÖBER sagt — man noch in vielseitigen experimentellen Studien in die Einzelkomponenten zerlegen muß, um die Bedeutung der ins Spiel tretenden Kräfte und Maße nach Qualität und Quantität und in ihren kausalen Zusammenhängen zu erkennen“. Es müßte deshalb, wenn wir die große Bedeutung der Kenntnis des Menschenwachstums ins Auge fassen, den Wachstumserscheinungen und ihrem normalen Verlauf, sowie den exogenen und endogenen Wachstumsfaktoren in den Lehrbüchern der Physiologen größere Aufmerksamkeit zugewendet werden, als es anscheinend der Fall ist. — Es muß jedoch betont werden, daß das Wachstumsproblem sowohl in morphologischer als auch in chemisch-biologischer Beziehung lebhaft Anregung zu zahlreichen interessanten und in praktischer Beziehung bedeutungsvollen Untersuchungen gegeben hat. Wie es ja zu erwarten war, stammen fast die meisten dieses Thema behandelnden Arbeiten von Kinderärzten her, für die ja das Wachstum des kindlichen Organismus einen objektiven Maßstab seiner Entwicklung darstellt. Es ist einleuchtend, daß sich der Kinderarzt in jedem Falle Rechenschaft abzulegen hat, ob es sich um ein Kind von normalem Wachstum handelt oder nicht. — Die Literatur über das uns hier interessierende Thema hat sich schon deshalb sehr vergrößert, weil es sich herausgestellt hat, daß in engem Zusammenhang mit dem Wachstum des Menschen Hormone, Vitamine, Ernährung und andere wichtige Fragen stehen, welche an und für sich, aber auch für die der Kinderfürsorge eine umfangreiche Literatur hervorgebracht haben.

Wichtig ist, den tatsächlichen Zustand, der mittels exakter Methoden bei zahlreichen Bevölkerungsgruppen erhoben worden ist, in gewissen Zeitabschnitten immer wieder einer Nachprüfung zu unterziehen und das auf diese Weise gewonnene Material statistisch korrekt zu verarbeiten, welchem Zwecke allein bereits viele Arbeiten gewidmet worden sind.

Beinahe vor 100 Jahren begann man sich mit systematischen Studien des menschlichen Wachstums zu beschäftigen. Es geht nämlich auf die Arbeit des belgischen Physikers, Mathematikers und Statistikers QUÉTELET zurück, die im vorigen Jahrhundert erschienen ist. Es ist jedoch zu bemerken, daß, abgesehen von der Kleinheit des Untersuchungsmaterials, diesem Autor manche Tatsachen

entgangen zu sein scheinen, wie z. B. die frühzeitigere Steigerung der Wachstumsenergie bei Mädchen in der Pubertätsperiode (E. SCHLESINGER). QUÉTELET interessierte sich nicht so für das Wachstum an und für sich, sondern er bemühte sich vielmehr, eine mathematisch ausdrückbare Formel des Wachstums zu finden; er soll nach WEISSENBERG in diesem Streben nach einem Wachstumsgesetz „richtig beobachtete Tatsachen der Theorie zuliebe unterdrückt haben“. — Ein großes Material, das sich in der Hauptsache auf Massenuntersuchungen von vielen Tausenden gründet, erschien gegen Ende des verflorbenen Jahrhunderts; eine übersichtliche tabellarische Zusammenstellung dieser Arbeiten ist 1906 von HOESCH-ERNST in Leipzig erschienen, während die Tabelle in CZERNY-KELLERS Handbuch wiedergegeben ist. — Ferner sind in unserem Jahrhundert zahlreiche Arbeiten publiziert worden (von DAFFNER-Leipzig, CAMERER jun.-Berlin, v. PIRQUET-Wien, M. v. PFAUNDLER-München, BALDWIN-Chicago, KORN-FELD-Wien, R. RÖSSLE-Jena, H. FRIEDENTHAL-Berlin, E. SCHLESINGER-Frankfurt a. M., BEGUN-Berlin, J. BROCK-Berlin und vielen anderen Autoren). — Ein umfangreiches Material über das Wachstum des kindlichen Organismus hat man der *Schulhygiene* als Grundlage für derartige Untersuchungen zu verdanken; es handelt sich nämlich um zahlreiche Untersuchungen von Schulkindern, die in vielen Kulturstaaten durchgeführt worden sind. — Aus den Arbeiten geht hervor, daß Kinder aus den Volksschulen *getrennt* von denen der höheren Schulen behandelt wurden, und zwar in Erkenntnis der *Verschiedenheiten* in der Wachstumsgeschwindigkeit, die bei den Kindern aus dem Arbeiterstande einerseits und bei denen aus bemittelten Schichten andererseits stattfinden. — Bereits CAMERER sen. befaßte sich — statt der generalisierenden Sammelforschung („Massenstatistik“) — mit der „Individualstatistik“, die in fortlaufenden Untersuchungen — Wägungen und Messungen — ein und derselben Kinder bestand. Dies darf sicherlich als erheblicher Fortschritt in der Erforschung der Wachstumsnormen angesehen werden, weil es gestattet, in die den Wachstumsvorgang beherrschenden Gesetze tiefer einzudringen, als es bei der generalisierenden Sammelforschung der Fall ist, die wiederum mehr für das Studium der Einwirkung der exogenen „Umwelteinflüsse“ auf das Wachstum von Bedeutung ist. — BALDWIN bediente sich bei seinen Untersuchungen nur solcher Kinder, die er während der Dauer von 5 Jahren beobachten konnte, welchem Vorgehen sich auch E. SCHLESINGER anschloß. — Ferner ist auf das bedeutsame Vorgehen hinzuweisen, das in Untersuchung von nur aus *möglichst gleichartigen* Kindern zusammengestellten *Gruppen* besteht. — So verwertete STRATZ zum Studium der Wachstumsgesetze ausgesucht große, gesunde Kinder; es handelt sich hier also um eine strenge „Individualauslese“. E. SCHLESINGER (1917) gruppierte sein Material „in gut, mittelmäßig und schwach“ entwickelte Knaben.

Was nun die Arbeiten deutscher Autoren über die morphologische Seite des Wachstums des kindlichen Organismus anbelangt, so ist vor allem die 1916 erschienene sehr wertvolle Arbeit von M. v. PFAUNDLER über *Körpermaßstudien an Kindern* zu nennen, in der die Morphologie des Wachstums in gründlicher Weise behandelt wird. Es handelt sich hier um eine Analyse des Wachstums auf mathematischer Grundlage, bei der der Forscher *Variationen* der Körperlänge und des Körpergewichts berücksichtigt, die weitgehend anerkannte „Parabel“ der Wachstumskurve *ablehnt* (s. unten), die Verschiedenheiten des Wachstums bei Kindern aus verschiedenem sozialen Milieu eigenartig beurteilt,



die „Übermäßigkeit“ der gut situierten Kinder und den „artgemäßen“ Wuchs der Kinder aus den minderbemittelten Familien betont und das „energetische Oberflächengesetz“ in neuer Weise behandelt; hinsichtlich des letzteren ist nämlich zu bemerken, daß an Stelle der wirklichen Körperoberfläche eine andere „ideelle“ Fläche in Betracht kommt, die rechnerisch aus dem Körpergewicht reduzierbar ist. — Wir möchten an dieser Stelle auch eine andere wertvolle Arbeit von M. v. PFAUNDLER erwähnen („Biologisches usw.“), in der dieser Forscher das Wachstum vom *biologischen* Standpunkt aus behandelt; weiterhin sind von den deutschen Autoren, die sich mit der Wachstumsfrage befassen, unter anderen zu nennen: v. PIRQUET, auf dessen Tafel zur Bestimmung von Wachstum und Ernährungszustand wir später zurückkommen — S. WEISSENBERG (anthropometrische Studie), der in seinem Buch unter anderen die „Proportionslehre“ bzw. die Änderung der Größenverhältnisse der einzelnen Körperteile zueinander während der Wachstumsperiode behandelt, — H. FRIEDENTHAL (biologische Studie), die der Gewichtskurve des Menschen als einen besseren Maßstab als die Längenmessung in bezug auf das Wachstum auffaßt, — ferner ROB. RÖSSLE, der in seiner umfangreichen Arbeit „Wachstum und Altern“ die Physiologie und Pathologie des Wachstums behandelt, — H. ARON, in dessen Arbeiten unter anderen die Biochemie des Wachstums behandelt wird, — E. SCHLESINGER, der in seiner ausführlichen Abhandlung „Das Wachstum des Kindes“ die Wachstumsfrage vom morphologischen Standpunkt aus behandelt, — G. WOLFF-Berlin, der in einer anthropometrischen Wachstumsstudie die Frage des Wachstums der Jugend in der Nachkriegszeit behandelt, — J. KAUP und TH. FÜRST-München, die in ihrem 1930 erschienenen Buche „Körperversfassung und Leistungskraft Jugendlicher“ die Wachstumsverhältnisse in verschiedenen Gegenden des Reiches einen zusammenfassenden Vergleich zu unterziehen versuchen, — R. BEGUN, der 30000 Kinder der Arbeitsschichten Berlins untersucht hat, und viele andere.

Außer den rein wissenschaftlichen Wachstumsstudien der genannten und anderer Forscher sind hier noch Untersuchungen über das kindliche Wachstum zu erwähnen, die von *Schulärzten* und *Fürsorgeärzten* ausgeführt wurden. Im Jahre 1920 wurde das amerikanisch-deutsche Kinderhilfswerk der *Quäkerspeisung* eingerichtet, wobei zur Teilnahme an letzterer, zur Beurteilung des Ernährungszustandes der gespeisten Kinder Messungen und Wägungen der Schulkindern gemacht werden mußten. Eine Reihe von Untersuchungen und statistisch verarbeiteten Ergebnissen — meist aus den im Jahre 1922—1924 erschienenen Veröffentlichungen des Reichsgesundheitsamtes — ist von K. FREUDENBERG in dem *Handbuch des deutschen Zentralausschusses für die Auslandshilfe* zusammengestellt.

## 2. Definition des Wachstums. Wachstum und Differenzierung. Selbststeuerung des Wachstums.

Was versteht man unter dem so oft gebrauchten Ausdruck „Wachstum“? Wir wollen uns bemühen, diesen Begriff möglichst näher zu bestimmen, wenn auch seine Definition auf Schwierigkeiten stößt, weil das Wachstum des menschlichen Organismus sich aus dem Wachstum der Zellen, Gewebe und Organe aufbaut. Man kann das Wachstum als artspezifische Vermehrung der lebendigen Substanz, als spezifische Massenzunahme in bestimmten Zeitabständen

definieren, aber diese Definition ist bereits deshalb als unbefriedigend anzusehen, weil die Entwicklung von Zellen zu Geweben mit Bildungen nichtcellulären Charakters — Fibrillen usw. — einhergeht. Es muß nämlich darauf hingewiesen werden, daß der menschliche Organismus sich nicht nur aus dem wachstums- und teilungsfähigen Protoplasma bzw. lebender Substanz, sondern auch aus dem *Paraplasma* bzw. festen, nicht mehr aktiv vermehrungsfähigen Teilen, die FRIEDENTHAL als „Maschinenbestandteile“ (Fibrillenmaschine) bezeichnet, und auch noch aus Depots von *Reservestoffen* zusammensetzt, daß ferner für die Wachstumsfunktion die genannten Bestandteile *verschieden* zu bewerten sind. Durch die Bildung der *paraplastischen*, lebendig inaktiven Gerüstsubstanzen sowie durch die der Reservestoffe soll die Geschwindigkeit des Wachstums *abnehmen*. — Wir verstehen unter Wachstum, das vor allem ein „chemisches“ Problem ist und in Angliederung von „chemisch gleichartiger“ Substanz besteht, die komplizierte Lebenserscheinung, durch welche das befruchtete Ei sich allmählich vergrößert und infolge von Massenvermehrung, Längenzunahme und Umbildung der Körper- und somit der äußeren Formproportionen sich zum normalen „ausgewachsenen“ bzw. „erwachsenen“ Individuum entwickelte.

Nach M. v. PFAUNDLER „gilt das Wachstum als dasjenige, wodurch sich das Kind, das ‚Unerwachsene‘, hauptsächlich vom ‚Erwachsenen‘ unterscheidet“. Da eigentlich alles Lebende wächst, vorausgesetzt, daß die für das Wachstum erforderlichen Bedingungen gegeben sind, mit anderen Worten, wenn die *Hemmung* nur in *geringem* Grade vorhanden ist, so ergibt es sich hieraus, daß nicht die größere „Wachstumskraft“, sondern vielmehr die „geringere Hemmung“ es ist, die das Kind vom Erwachsenen unterscheidet; denn im Laufe der Ontogenese verschlechtern sich die Wachstumsbedingungen immer mehr bzw. das Wachstum wird „zunehmend gehemmt“ (M. v. PFAUNDLER). Das Kind hat demnach sein intensives Wachstum der *geringeren Hemmung* zu verdanken, welche letztere im Laufe der weiteren Entwicklung des Organismus zunimmt. Es fragt sich nun, wo die *Ursache* der progressiven Wachstumshemmung im Laufe der Ontogenese zu suchen ist. In der stets zunehmenden „Organisation“ (organisatorischen Gliederung) oder „Differenzierung“, welche für die fortschreitende Entwicklung des Körpers als Zellstaat und Erhaltung seiner Leistungsfähigkeit unentbehrlich ist; sie und das Wachstum sind ja eng miteinander gekoppelt. Diese Differenzierung geht aber mit Umwandlung von lebender Substanz (Protoplasma) in tote Substanz (Paraplasma) einher. In zunehmendem Maße entwickeln sich dabei strukturelle und andere Hindernisse, die wachstumshemmend wirken. So kommt es zu einer „Selbststeuerung“ des Wachstums (M. v. PFAUNDLER). Mit der Zunahme der Differenzierung des Protoplasmas der Zellen (Muskel- und Nervenzellen) nimmt die Wachstumsintensität stets mehr ab (MINOT). — Die Geschwindigkeit des streng gesetzmäßigen Wachstumsprozesses sinkt fast proportional der Zeit (W. BRANDT). — Die beiden Vorgänge — das quantitative Wachstum und die qualitative organisatorische Differenzierung, welche Vorgänge unter der Bezeichnung *Ontogenese* bzw. Entwicklung zusammengefaßt sind — scheinen bald Hand in Hand zu gehen, bald gegeneinander abzustecken. Bleibt unter abnormen Umständen die das Wachstum regulierende und hemmende Differenzierung aus, so kommt es dann zu schrankenloser Wucherung; denn die betreffenden Elemente reagieren

jetzt nicht mehr „im Interesse der Zellgemeinschaft“. Einseitige oder ausfallende Reizfaktoren können durch ihre Wirkung „Dissoziationen“ zwischen den beiden grundlegenden Vorgängen — Wachstum und Differenzierung — verursachen, welche dann zu *Disharmonien* der Entwicklung führen können. — Der zum normalen Lebenslauf gehörende und in sich eine Reihe morphologischer und chemischer Erscheinungen schließende Wachstumsvorgang stellt eine Grundeigenschaft der lebenden Substanz dar, die sich in allmählicher Zunahme des Körpers an Volumen, in Vermehrung von Größe und Gewicht äußert und unter struktureller und chemischer Differenzierung verläuft; das kommt durch Aufnahme notwendiger Stoffe und durch zweckentsprechende Umformung derselben zustande, wenn nämlich dabei die substanzaufbauende Assimilation größer ist als die substanzvermindernde Dissimilation. Es handelt sich hier nicht nur um dauernde Vermehrung der Körpersubstanz, sondern auch um ständiges Erhalten der schon vorhandenen Körpermaße und Aufrechterhaltung der funktionsfähigen Anordnung der Bestandteile des Organismus. — Wachstum bedeutet vor allem *Anbau* funktionell wichtiger Substanz, der durch das Vorhandensein des gesamten Baumaterials, durch regelmäßige Zufuhr aller für den Auf- und Ausbau des Körpers und für seine Leistungsfähigkeit erforderlichen Stoffe, und zwar in ausreichender Menge und im richtigen Verhältnis zueinander zustande kommt. — Andere Autoren verstehen unter dem Begriff „Wachstum“ eine unter Zunahme des Körpergewichts zustande kommende „Entwicklung“ des Organismus. Dies trifft nicht ganz zu, denn die Entwicklung braucht nicht unbedingt mit einer Zunahme der Masse einherzugehen. — Wir wollen nun noch folgende Definition des Wachstumsbegriffs erwähnen. Nach WALTER BRANDT (1931) ist das *Wachstum* „ein in Rhythmen zerlegbarer Bewegungsvorgang in den drei Dimensionen des Raumes, der die verschiedenen Gewebe, Organe und Systeme der Organismen nicht allein in ihrer allgemeinen typischen Grundform, sondern zugleich in individuell eigenster Prägung integriert“ (S. 132). — Jeder *wachsende* Organismus bedarf: 1. der für den Auf- und Ausbau erforderlichen Grundbausteine bzw. der chemischen Elemente und 2. der Energiezufuhr bzw. der für die Arbeitsleistung und Wärmebildung — Erhaltung der Körpertemperatur — notwendigen Spannkraft oder Energie. Mangel an letzterer vermag nicht die chemische Zusammensetzung bzw. die Qualität des Zuwachses, sondern nur die Geschwindigkeit des Körperaufbaues ungünstig zu beeinflussen. Das Wachstum der lebenden Substanz ist durch den beständigen Stoffwechsel charakterisiert, der fortwährend neue Wachstumsbedingungen schafft. Man kann annehmen, daß der *wachsende* Organismus einen verhältnismäßig höheren Stoffwechsel aufweist als der erwachsene, daß also „die Wachstumsleistung mit einer entsprechenden Stoffwechselsteigerung einhergeht“ (E. HELMREICH).

Die aus dem *Großwerden* des Individuums äußerlich wahrnehmbare *Volumenzunahme*, welche das materielle Ergebnis der Wachstumstätigkeit ist, wird allgemein darauf zurückgeführt, daß sich sowohl die Zahl der neuen Körperzellen durch Zellteilung als auch die Interzellulärschubstanz in ihrer Masse vermehren, wobei die neugebildeten Zellen entweder die gleichen Funktionen der Mutterzellen oder ganz andere zu erfüllen haben. Die Bildung von neuen Zellen, deren Aufgaben sich von denen der Mutterzellen unterscheiden, hat man auch mit dem Namen „Entwicklung“ belegt, um so den Unterschied zwischen den einzelnen Vorgängen hervorzuheben. — Die Vermehrung gleichartiger Zellen findet bei

einzelnen Körperteilen bis zum Tode des Individuums statt; manche Zellen setzen ihre Vermehrung sogar nach dem Tode fort. Die während des Lebens in Zerfall geratenen Zellmengen werden durch neue Zellen wieder ersetzt. Zu bemerken ist jedoch, daß 1. die Zellvermehrung bei den einzelnen Geweben in verschieden starker Form zum Ausdruck kommt, daß 2. gewisse Gewebe, wie die Ganglienzellen, diese Erscheinung nicht aufweisen, daß 3. das *Tempo* der Zellvermehrung sich im Laufe der Wachstumsperiode allmählich verringert, bis es endlich zu einem Gleichgewichtszustand in bezug auf die Zahl der zerfallenen und neu gebildeten Zellen kommt, — man sagt dann, daß das betreffende Individuum „ausgewachsen“ ist; 4. eine dauernde Neubildung von Zellen findet zwar auch beim Erwachsenen statt, jedoch handelt es sich hier lediglich um *Ersatz* der abgenützten Zellen (Hautzellen usw.), nicht um eine wirkliche Vermehrung der lebenden Masse.

Es muß ferner darauf hingewiesen werden, daß man nur dann von einem „physiologischen“ (normalen) Wachstum sprechen kann, wenn zwischen den Bestandteilen ein physiologisches Verhältnis besteht, wenn also die neu sich bildenden Zellen zu *normalen* Ausmaßen heranwachsen. So gehört z. B. die Zunahme an Körpervolumen, welche durch reichliche Fettablagerung zustande kommt, nicht zum Begriff „Wachstum“; eine strenge Trennung muß also zwischen echtem Wachstum und Dickwerden infolge großer Speicherung an Stoffen durchgeführt werden. Unerwünschte Ansammlung von Fett und Wasser, die die Widerstandsfähigkeit des Individuums herabsetzt, und die manchmal durch dauernde Überernährung zustande kommt, bedeutet kein gesteigertes Wachstum, wenn sie auch mit einer Vermehrung des Körpervolumens einhergeht.

Da einzelne Teile des Körpers ihr Wachstum weit über das „Ausgewachsensein“ fortsetzen, so kann somit das „Altern“ des Organismus mit *Fortsetzung* der Wachstumsvorgänge bzw. des Wachstums einzelner seiner Teile einhergehen (vgl. E. KORSCHULT).

Es sei hier noch bemerkt, daß die Berechnung des Lebensanfanges vom Moment der Geburt an, welche ja üblich ist, bei den uns hier interessierenden Fragen nicht ganz zutrifft; man sollte hier nämlich den Beginn des Lebensalters nicht mit der Geburt, sondern vielmehr mit dem Moment der stattgefundenen Befruchtung der Eizelle anfangen lassen.

### 3. Biochemie des Wachstums. Innere Veränderungen im Organismus während des Wachstums.

Wir wollen nun die *inneren* Wachstumserscheinungen besprechen, die in Änderungen der „chemischen Zusammensetzung“ des menschlichen Organismus bestehen. Es handelt sich hier nämlich um die Ergebnisse der Untersuchungen über *Wasser*, *Eiweiß*, *Fett*, *Kohlehydrate* und *Asche* bzw. *Mineralstoffe* in verschiedenen Wachstumsstadien, also über die Ergebnisse der chemischen Zusammensetzung des Gesamtorganismus, die sich mit dem Alter ändert. — Vor allem ist die zunehmende *Wasserverarmung* zu betonen, die mit entsprechender Anreicherung mit Mineralstoffen (Mineraleinlagerung) einhergeht und die eine sehr wichtige biochemische Veränderung des Körpers darstellt. Ähnlich wie beim Tier findet auch beim Menschen eine mit dem Alter fortschreitende *Wasserverarmung* statt, welche bereits intrauterin beginnt und sich dann nach

der Geburt fortsetzt. Das *Wasser*, das ja einen sehr erheblichen Anteil an der Zusammensetzung des Körpers beansprucht, und dessen höchster Wert beim befruchteten Ei und bei den Furchungsteilungen — also in den ersten Entwicklungsstadien — gefunden wird und hier 95—98% beträgt (W. WÖHLBIER), nimmt bereits mit dem intrauterinen Alter allmählich ab und erreicht gegen Ende der embryonalen Lebensperiode etwa 80% ; der Gehalt an Trockensubstanz beträgt also in diesem Wachstumsstadium etwa 20%. Diese auch extrauterin und besonders in der Sägezeit sich fortsetzende Abnahme des Wassergehaltes zugunsten der Trockensubstanz wurde mit der Bezeichnung „physiologische Austrocknung“ belegt; der Organismus verarmt also an Wasser, während der Gehalt an Asche sowie an stickstoffhaltigen Substanzen sich entsprechend vermehrt. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß, wenn der Wassergehalt während der Wachstumsperiode tatsächlich abnimmt, es sich jedoch nur um einen *relativen* Wasserverlust handelt, denn der Wasserbedarf ist auch während dieser Zeit als erheblich zu bezeichnen und seine Größe geht dabei Hand in Hand mit der Intensität des Wachstums; dies ist ja begreiflich, denn das Wasser hat sehr wichtige Aufgaben im Organismus zu erfüllen — es vermittelt nämlich die Überführung der Nahrungsstoffe in die Lymph- und Blutbahn, vermittelt den Stoffumsatz in den Zellen sowie auch den Abtransport der Abfallstoffe aus dem Organismus. — Unter besonderen Umständen kann es in der Säuglingszeit zu einem *Wassermangel* und völlig unterbliebenem Zuwachs kommen, welcher letzterer durch Zulage von Wasser (zur Milchnahrung) sich aber wieder in Gang setzt (vgl. WÖHLBIER). — Nebenbei möchten wir hier bemerken, daß die Tatsache, daß der Wassergehalt der Gewebe gerade in den ersten Entwicklungsstadien, in der Zeit des intensivsten Wachstums am höchsten ist, während er mit dem fortschreitenden Alter immer mehr sinkt, für die Erklärung der Entstehung der Altersveränderungen von Bedeutung zu sein scheint. Nach E. ABDERHALDEN (1934), nach dem auch die kleinste Änderung in der Zusammensetzung der Zellen bzw. ihrer Bestandteile sich sowohl auf die ganze Struktur des Zellinhaltes als auch auf den Funktionsablauf auswirkt und ferner Änderungen in der Feinzellstruktur sich das ganze Leben hindurch vollziehen, wenn auch verschieden rasch in Abhängigkeit von der betreffenden Konstitution, soll nämlich der mit der fortschreitenden Lebenszeit zunehmende *Wasserverlust* für die Veränderungen des Zellinhaltes und des Stoffwechselablaufs im *vorgerückten* Alter von großer Wichtigkeit sein: Die zunehmende Wasserverarmung und die dadurch sich entwickelnde Konzentration an manchen Stoffen des Zellinhaltes sollen wohl die Grundlage der *Altersveränderungen* bzw. -erscheinungen bilden. — Auf den Wasserbedarf des *wachsenden* Individuums können verschiedene Momente einen Einfluß ausüben, besonders der erhöhte Stoffwechsel, wie es ja beim *wachsenden* Organismus der Fall zu sein scheint; ein *starker* Stoffwechsel bedarf wohl zu seiner Bewältigung auch größerer Wassermengen. So ist die Tatsache zu erklären, daß der Wasserbedarf je Kilogramm Gewicht des Säuglings etwa 150 g beträgt, während der des Erwachsenen lediglich  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$  davon ist (ebenda).

Konform mit der zunehmenden *Wasserverarmung* im Laufe des Wachstums geht eine entsprechende Anreicherung mit *festen* Stoffen bzw. Steigerung des Gehaltes des Körpers an organischen und besonders an anorganischen Bestandteilen, und zwar an *Eiweiß* als unersetzbarem Baustein, der zum Aufbau und

Ersatz von zugrunde gegangenen Elementen bzw. Körperzellen und somit zur Aufrechterhaltung der Lebenstätigkeit in der Wachstumsperiode erforderlich ist. Es ist einleuchtend, daß die Nahrung eines ganz jungen Individuums mehr Eiweißstoffe und besonders die für den normalen Verlauf des Wachstums unentbehrlichen Aminosäuren (Cystin, Tryptophan, Lysin usw.) enthalten muß als die der älteren Menschen. Auf diese Frage kommen wir noch später zurück; hier möchten wir nur folgendes bemerken: Dafür, daß das Wachstum an die Zusammensetzung der Eiweißkörper besondere Forderungen stellt und daß ferner die verschiedenen Mengenverhältnisse der einzelnen Aminosäuren von Bedeutung zu sein scheinen, dürfte unter anderen der Umstand sprechen, daß es unter den Eiweißkörpern solche Arten gibt, die die Lebensfunktionen eines Individuums zu unterhalten vermögen, während sie nicht imstande sind, den Wachstumsprozeß aufrechtzuerhalten. — Ferner ist zu betonen, daß für das Wachstum eine größere Menge *Fett* erforderlich ist, dessen Ablagerung während der Fetalzeit, besonders um die Zeit der Geburt stattfindet. Dieser Vorgang bzw. Ablagerung einer größeren Menge von „Depotfett“, das man — nebenbei bemerkt — nicht mit dem in den Zellen gleichmäßig enthaltenen „Zellfett“ verwechseln darf, findet jedoch bei verschiedenen Tierspezies in verschiedenen Wachstumsstadien statt. Bei der Geburt haben der Mensch 40%, das Meerschweinchen 30%, während die Katze, der Hund und die Maus lediglich 8% Fett besitzen; die Neugeborenen von den drei letzten Tiersorten zeigen jedoch nach 2 Wochen schon 30% Fett. Diese so lebhaft angelegte Anlagerung von Fett kurz vor bzw. bei der Geburt — besonders beim Menschen — hängt offensichtlich damit zusammen, daß die treusorgende Natur bestrebt ist, für einen nicht allzu schroffen Übergang des Neugeborenen vom warmen Aufenthalt im Leibe der Mutter zu der kühlen äußeren Umgebung zu sorgen. — Weiterhin sind *Kohlehydrate* für den wachsenden Organismus erforderlich. Bei Mangel an denselben kommt es hier — ähnlich wie beim Erwachsenen — zu *Ketonurie*, wobei im Harn sowohl des Neugeborenen als des Kleinkindes, welche beide einen lediglich kleinen Glykogenvorrat besitzen, leicht Aceton usw. zum Vorschein kommt. Beim *wachsenden* Individuum findet ferner als sehr wichtige biochemische Veränderung die Anreicherung mit *Mineralstoffen* statt und zwar besonders in den Knochen, wobei es sich hauptsächlich um Steigerung — mit dem Alter — des Calcium- und Phosphorgehaltes zwecks Festigung des Stützgewebes handelt. Dauernde Zunahme der Mineralstoffe während der Wachstumsperiode ist zum Teil durch die Umwandlung der Knorpel in mineralreichere Knochen, zum Teil aber dadurch zu erklären, daß auch in anderen Körpergeweben eine derartige Zunahme stattfindet. Die Mineralstoffe regulieren den osmotischen Druck und dienen zur Erhaltung der Form und Tätigkeit der Zellen sowie auch als Aufbau- und Vermittler des Stoffumsatzes. — Die Anreicherung des Skelets mit Mineralstoffen beginnt jedoch erst *nach* dem 2. Lebensjahr — im Laufe des 1.—2. Lebensjahres findet sogar eine relative Mineral- bzw. Kalkverarmung der Knochen statt — und setzt sich bis zur Pubertätsperiode fort, um um diese Zeit nochmals vorübergehend unterbrochen zu werden (FRIEDLEBEN, SCHABAD). Diese *physiologische Osteoporose* wurde in letzter Zeit (1931) von STETTNER an gesunden Kindern röntgenologisch nachgewiesen. Im 2. Lebensjahr findet also ein Tiefstand des Knochenmineralgehaltes statt, dann aber erfolgt ein Anstieg, der in der Pubertätsperiode erneut vorübergehend unterbrochen wird. Relativer

Kalkmangel der Nahrung spielt in dem Auftreten der „physiologischen Osteoporose“ eine Rolle. Es liegt aber nahe anzunehmen, daß „zuzeiten einer raschen Massenvermehrung des Skelets schon aus endogenen Gründen häufig nicht nur chemisch, sondern auch strukturell nachweisbare Osteoporosen auftreten“ (BROCK, S. 70). — Bei der zustande kommenden relativen Mineralverarmung am Ende der Säugeperiode handelt es sich vielleicht um ein Mineralstoffminimum, dessen Zweck es ist, den jungen Organismus zu zwingen, „artfremde“ Nahrung aufzunehmen (vgl. WÖHLBIER). — Hinsichtlich des am besten durchforschten Eisens sei hier bemerkt, daß der Gehalt an diesem wichtigen Mineralstoff bei Neugeborenen einzelner Tierspezies verschieden ist; manche besitzen in der Leber oder im Blut einen erheblichen Eisenvorrat, während anderen lediglich ein kleiner Vorrat an diesem Mineralstoff zur Verfügung steht. Man könnte vielleicht annehmen, daß diejenigen, deren Vorrat an Eisen sehr gering ist und die dabei eisenarme Muttermilch bekommen, durch den Mangel an diesem Mineralstoff angeregt werden, sich „artfremde“ Nahrung zuzuführen. — Die Skeletentwicklung ist bei gleichem Alter beim Mädchen immer weiter vorgeschritten als beim Knaben. — Beim normalen Kinde läuft die Ossifikation parallel dem Lebensalter und der Längenentwicklung. Beim Kinde aber, das hinter der Länge seines Alters zurückgeblieben bzw. der letzteren vorausgeeilt ist, zeigt sich eine Retardation bzw. ein Vorsprung in der Ossifikation.

Wir sehen also, daß im Laufe des Wachstums sich chemisch besonders das Skelet verändert, daß mit dem Alter die wichtigste biochemische Veränderung des Körpers in den Knochen vor sich geht.

Hervorzuheben ist noch, daß die Ossifikation bei den Großstadtkindern besonders vorangeschritten, bei den Landkindern besonders verzögert sein soll (vgl. BROCK). Den Wachstumsunterschieden dieser Gruppen (s. weiter unten) entsprechen also Unterschiede auch in der *Skeletentwicklung*.

#### 4. Untersuchungsmethoden. Komponenten des Wachstums. Tagesschwankungen von Länge und Gewicht. Wachstum und Schlaf. Altersberechnung.

Die beiden *Komponenten* des Wachstums — Vermehrung des Körpergewichtes und Zunahme der *Länge* des Organismus — werden gewöhnlich als *Maßstab* für die Messung des Wachstums, also als „äußeres Maß“ verwendet. Länge und Masse stellen die wichtigsten äußeren Zeichen des Wachstums dar, die sich in bezug auf die Registrierung um den Vorrang streiten, wobei die Gewichtszunahme häufig im Vordergrund der Betrachtung steht und, wie wir bald sehen werden, ähnlich wie die Längenzunahme, kein gleichmäßiges Verhalten aufweist. — Es ist zwar richtig, daß Messungen der Körpergewichtszunahme nicht einen ganz genauen Maßstab für die Messung der abgelaufenen Wachstumsfunktion darstellen, denn ein Teil der neugebildeten Substanz geht stets während der Wachstumsperiode verloren (die Hauthorngebilde stoßen sich fortwährend ab usw.) —, doch gibt bereits die feststellbare Vermehrung des Körpergewichtes während der Wachstumszeit ein Abbild der abgelaufenen Wachstumsfunktion, so daß man der Zunahme des Körpergewichtes und auch der Vermehrung der Länge des Organismus sich als eines *guten Maßstabes* für die in Frage kommende Messung bedienen kann. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß der *Wert* der Untersuchungen sich durch deren Einheitlichkeit in hohem Maße

steigert, daß selbstverständlich die vom Autor selbst vorgenommenen Untersuchungen in bezug auf ihre Zuverlässigkeit besondere Beachtung verdienen. — Wir möchten schon hier bemerken, daß besonders eine bestimmte *Körperlänge* „erblich“ und ein *Rassenmerkmal* ist: von langen Eltern sind vorwiegend auch lange Kinder zu erwarten usw., welche Tatsache man nicht übersehen darf in bezug auf die in vielen Lehrbüchern angegebenen Durchschnittswerte.

Zur Feststellung der *Körperlänge* kann man sich wohl bedienen entweder eines *Anthropometers* (aus Holz oder aus Messing nach MARTIN), was vorteilhafter bei *Einzeluntersuchungen* ist, oder — besonders bei *Reihenuntersuchungen* — eines hölzernen *Meterstabes*, der an der Wand befestigt ist. Die *Längenmessung*, bei der der Haltung des Kindes besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden muß, bedarf überhaupt größerer Umsicht als das *Wiegen*: In nicht überstreckter Haltung wird das zu untersuchende Kind an die Wand bzw. an die Meßplatte gestellt, welche es mit seinen Fersen, Gesäß und auch mit dem Hinterkopf berühren muß, wobei die Arme seitlich herabhängen, das Rückgrat natürlich bzw. bequem gestreckt und der Kopf des Kindes in horizontaler Ebene eingestellt wird; dann läßt man das Kind die Fersen schließen und die Füße etwas nach auswärts richten. Bei Mädchen müssen Kämmе, Zöpfe zur Seite geschoben werden. Die Körpergröße kann auf Millimeter leicht abgelesen werden, wenn man es überhaupt mit einem genau ausgearbeiteten Meßapparat zu tun hat. — Gewöhnlich beschränkt man sich auf die Bestimmung der *Standhöhe* bzw. des Abstandes zwischen der Scheitelhöhe und der Standfläche. C. v. PIRQUET bevorzugt die *Sitzhöhe*, die die Länge des sitzenden Rumpfes und Kopfes zusammen — den Abstand zwischen der Scheitelhöhe und der Sitzfläche — umfaßt und die er in einem nicht nur engen, sondern konstanten Verhältnis zum Körpergewicht gefunden hat. — Will man die Sitzhöhe messen, so läßt man das Kind in aufrechter Haltung auf einer Bank sitzen, mit dem an die Wand bzw. Meßplatte angelegten Rücken, geschlossenen Beinen und mit dem in horizontaler Ebene eingestellten Kopfe. — Die Messung der Standhöhe bei *Säuglingen* kann auf einem Meßbrett vorgenommen werden, indem die Fußsohlen mit der Fußplatte in Berührung kommen und an den Kopf des Kindes eine verstellbare Platte (Kopfplatte) mit einem Zeiger zum Ablesen des Maßes an der seitlich angebrachten Skala angeschoben wird. — Die *Beinlänge* wird leicht aus der Differenz zwischen Standhöhe und Sitzhöhe bestimmt. — Auch wird noch vielfach der *Brustumfang* bei Ein- und Ausatmung (bei älteren Kindern) oder bei ruhiger Atmung (bei Kleinkindern) gemessen. E. SCHLESINGER konnte „ein nur loses Verhältnis zwischen der Zunahme des Brustumfanges und dem Längenwachstum, engere Beziehungen zwischen ersterem und der Gewichtszunahme“ feststellen.

Zum *Wiegen* bzw. zur Bestimmung des *Körpergewichtes* kann man sich entweder der *Dezimalwaagen*, die aber infolge des beständigen Auswechslens der Gewichtes zeitraubend sind, oder der *Personenwaage* mit *Laufgewichtsanordnung* bedienen, die bei den Reihenuntersuchungen praktisch ist; nicht zu empfehlen sind „Federwaagen“, die unsicher sind, und zwar infolge von Nachlassen der Federelastizität. Die transportablen Waagen sind zwar bequem, aber ihre Haltbarkeit und Zuverlässigkeit sind beeinträchtigt. — Es empfiehlt sich, die Waage *öfters* und *genau* zu prüfen, besonders nach jeder Ortsveränderung und vor jeder Reihenuntersuchung. Vor dem Wägen sollten Blase und Darm möglichst



entleert werden. — Will man beim Messen und Wägen Fehler vermeiden, so müssen die *Schwankungen* von Länge und Gewicht berücksichtigt werden, die im Verlauf der Tagesstunden regelmäßig stattfinden. Man darf nämlich nicht übersehen, daß sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern die *Körperlänge* im Laufe des Tages *abnimmt*, während das *Körpergewicht* *zunimmt*. Die *Zunahme* des *Gewichtes* ist dadurch zu erklären, daß die Nahrungszufuhr während des Tages über die Ausscheidungen durch die Niere, Haut, Lungen überwiegt; die Wasserabgabe durch diese Organe im Laufe der Nacht beim Fehlen der Nahrungszufuhr bewirkt den Abfall des Gewichtes vom Abend zum Morgen. Nach PUTZIG und WOLLMER soll der nicht gleichmäßig erfolgende Nachmittagsanstieg erst um Mitternacht seinen Gipfel erreichen; für den Anstieg und Abfall soll bei den Säuglingen der Wechsel zwischen Schlaf- und Wachzustand von Bedeutung sein, an welchen Wechsel diese Erscheinungen gebunden sein sollen. Im Verhältnis zum wirklichen Wachstum sind die Tagesschwankungen des Gewichtes beträchtlich und betragen nach PUTZIG und WOLLMER für Säuglinge 150—500 g, nach anderen Autoren, und zwar bei älteren Kindern, mehr. — Die *Körperlänge* nimmt, wie betont, im Laufe des Tages *ab*. Nach CAMERER soll diese Abnahme bei Kindern und Erwachsenen 1—3 cm betragen. — *Was trägt die Schuld an dieser Abnahme?* Um diese Frage beantworten zu können, müssen wir zunächst mit der folgenden Frage ins klare kommen: *Wann* geht eigentlich der Wachstumsprozeß vorwiegend vor sich — am Tage oder in der Nacht bzw. im Schlafe? Da am Morgen eine größere Längenzunahme des Körpers stattfindet als am Abend, wie dies ja aus den an wachsenden Kindern gemachten Messungen hervorgeht, so glaubt SCHWEISSHEIMER sagen zu dürfen, daß das Wachstum des menschlichen Organismus in der Hauptsache am Abend, und zwar im *Schlaf* zustande kommt. Die Behauptung, die Körperzunahme, und zwar die *Körperlänge* komme vorwiegend im Schlafe zum Vorschein, will dieser Autor dadurch erklären, daß während des ruhigen Schlafes — ohne gesteigerte Traumtätigkeit — eine mit der Muskelruhe verbundene Abnahme der Stoffwechselforgänge (Tiefstand der Kohlensäureerzeugung) sowie die allgemeine Abnahme vieler Körpertätigkeiten (Herabsetzung der Tränenflüssigkeit, der Sekretion der Nasen- und Mundschleimhaut usw.) stattfindet. Da der Organismus im Schlaf nur mit verminderter Organtätigkeit zu tun hat, stehe ihm infolgedessen während dieser Ruhezeit „mehr Zeit“ für Wachstumsvorgänge zur Verfügung als im wachen Zustande, der mit rasch wechselnden Anforderungen des tätigen Lebens einhergeht und stets neuer Spannkraft bedarf. Ferner weist SCHWEISSHEIMER darauf hin, daß während des Schlafes eine größere Ansammlung von Blut in den erweiterten Gefäßen der Bauchhöhle stattfindet, was den Aufbau der in den Eingeweiden gebildeten Stoffe und wiederum die Körperzunahme zu dieser Zeit begünstigen könne. Da weiterhin der Schlaf die beste Gewähr für die Erfüllung des „inneren Wachstumstriebes“, der eigentlichen Ursache des Wachstumsvorganges sei, so soll auf diese Weise die Tatsache zu erklären sein, warum wachsende Kinder ein besonderes Bedürfnis nach Schlaf aufweisen, wobei das Schlafbedürfnis um so größer sein soll, je mehr der Organismus wächst. SCHWEISSHEIMER vertritt also den Standpunkt, der Schlaf sei es, der maßgebend und sogar entscheidend für die Beschleunigung des Wachstums während der Nacht sein soll. Dieser Auffassung können wir uns nicht restlos anschließen, wenn auch wir gerne zugeben, daß der Wachstumsprozeß vorwiegend in der *Nacht* vor

sich geht. Wir glauben dagegen aber, daß nicht der Schlaf, sondern das *horizontale Liegen* es ist, das die Zunahme der Körperlänge im Laufe der Nacht verursacht. Für unsere Anschauung scheint ja die Tatsache zu sprechen, daß die nach dem Aufstehen beginnende und nach 4—5 Stunden bereits ihren Höhepunkt erreichende *Abnahme* der Körperlänge nach *einiger Zeit horizontalen Liegens wieder zum Verschwinden kommt* (vgl. unter anderen E. SCHLESINGER). — Dafür, daß nicht der Schlaf bzw. er allein die Hauptursache der Zunahme des Wachstums während der Nacht sei, scheint auch der Umstand zu sprechen, daß die Wachstumsleistung, wie oben erwähnt, mit einer entsprechenden Stoffwechselsteigerung einhergeht, während der Stoffwechsel im Schlaf nicht erhöht, sondern eher vermindert ist. Das Wachstum dürfte vielmehr die Verbrennungen steigern, und die Zellteilung sollte man „energetisch“ einer Arbeit gleichsetzen (vgl. E. HELMREICH). — Für die *Abnahme* an Körperlänge im Laufe des Tages wird die *aufrechte* Stellung und zwar die folgenden hieran beteiligten Faktoren verantwortlich gemacht: Zusammenpressen der Zwischenwirbelscheiben und Zunahme der Krümmung der Wirbelsäule, Kompression der Gelenkknochenüberzüge, tieferes Eintreten der Schenkelköpfe in die Pfannen und Abflachung des Fußgewölbes. Hier spielt wohl das „Gesetz der Schwere“ — alles Materielle wird gegen das Erdzentrum angezogen — eine Rolle; es handelt sich nämlich um Nachgeben der dem unmittelbaren Druck der Körperlast unterworfenen Teile, wofür die Tatsache spricht, daß nach einem bloßen Hinlegen sogar auf kurze Dauer die Morgenhöhe wieder erreicht wird. Wir sehen also, daß das Gesetz der *Schwere* auch am Körperwachstum nicht spurlos vorbeigeht. Dies bzw. die Tatsache, daß der Mensch im Laufe des Tages bei *aufrechter* Haltung an Körperlänge wieder *abnimmt*, beansprucht auch in praktisch-ärztlicher Beziehung unsere Beachtung. Ist nämlich durch periodische Messung festgestellt, daß das betreffende Kind im *Längenwachstum zurückgeblieben* ist, so könnte man neben der möglichen Beseitigung anderer durch genaue Untersuchung festgestellter ursächlicher Faktoren das Kind veranlassen, ein paarmal im Laufe des Tages einige Zeit *horizontal* zu liegen, um auf diese Weise die weitere Abnahme durch dauernde aufrechte Stellung zu verhindern, und vice versa: die hochwüchsigen Kinder sollten mehr von der aufrechten Stellung — Sitzen und Stehen bzw. Gehen — Gebrauch machen, die die Abnahme der Körperlänge bewirkt. Ferner sollten vielleicht die ersteren — die im Längenwachstum Zurückgebliebenen — mehr vom Schlaf Gebrauch machen als die hochwüchsigen Kinder.

Die genannten *Schwankungen* von Länge sowie Gewicht müssen berücksichtigt und verrechnet werden, besonders bei am Nachmittag vorzunehmenden Messungen und Wägungen, um Fehler zu vermeiden. Für Messungen stellt der *Vormittag* die beste Tageszeit dar.

Man darf ferner nicht übersehen, daß auch eine *ungenügende Entkleidung* eine Fehlerquelle beim Wiegen und Messen bewirken kann. Die Kinder müssen die Schuhe und auch die Unterkleider ablegen: Die Messungen und Wägungen sind nur in Hemd und Strümpfen vorzunehmen; läßt man die Kinder aus irgendwelchem Grunde ihre Unterkleider usw. tragen, so muß dies genau notiert werden. — Weiterhin beansprucht das *Alter* der zu untersuchenden Kinder Beachtung. Während die *Medizinalstatistik* nach *Altersjahren* bzw. nach der Zahl der vollendeten Jahre rechnet — die Monate des angefangenen Lebensjahres

werden dabei vernachlässigt —, rechnet die *anthropologische* Wissenschaft nach *Lebensjahren* bzw. nach dem Jahr, in welchem eine Person in einem bestimmten Zeitpunkt steht (z. B. 6 Jahre und 10 Monate sowie 7 Jahre und 3 Monate als 7jährig). Die Altersberechnung nach „Lebensjahren“ gibt höhere Werte als die Berechnung nach „Altersjahren“, denn der Fehler ist im ersten Falle lediglich halb so groß als im letzten. Die v. PFAUNDLERSche Methode oder die der „Altersreduktion“ besteht darin, daß der „Durchschnittzuwachs der zu vernachlässigenden Monate abgerechnet wird.“ Bei der „Altersinterpolation“ geht man rechnerisch von dem v. PFAUNDLERSchen Wachstumsgesetz, das lautet: „Länge ist proportional der Kubikwurzel aus dem Konzeptionsalter“ aus. — Ferner ist die Methode zu erwähnen, die in Messung und Wägung der Kinder in ihrem *Geburtsmonat* besteht, wobei die Altersklassen mit den Geburtsjahrgängen identifiziert werden. — Die *Art* der Altersberechnung muß bei statistischer Aufstellung angegeben werden. — Die *Befunde* (Alter, Länge, Gewicht usw.) sollen entweder in die *Listen* (bei Listenführung) oder viel besser in die *Individualkarten* eingetragen werden. — Anschaulich und übersichtlich ist die Darstellung der Befunde in *Kurvenform*. Die „Wachstumskurven“ erhält man, wenn man das Alter auf der Abszisse und die Maße (Gewichte, Längen) auf der Ordinate (Ordinatenlinie) abträgt. Um den „Varianten“ Rechnung tragen zu können, wäre es vorteilhaft, eine „*Normalkurve*“ mit Normalwerten vorzudrucken. — Wir möchten hier noch die *Dreschersche* „vereinfachte“ Eintragungsmethode erwähnen; es handelt sich um drei vertikale Reihen, wobei in entsprechenden Zwischenräumen das Alter (in Jahren), die Körperlänge (in Zentimeter) und das der Länge entsprechende Körpergewicht vorgedruckt sind. Es werden bei der Untersuchung die Alterszahl und die entsprechenden Zahlen für Gewicht und Größe unterstrichen und miteinander mit Linien verbunden. Aus dem Verlauf der queren Verbindungslinien ist der normale bzw. abwegige Fortschritt des Wachstums zu ersehen.

##### 5. Vermehrung des Gewichts und der Länge bei Knaben und Mädchen. Einteilung des Kindesalters in Wachstumsperioden der Fülle und der Streckung. Körpermaße der Kinder aus verschiedenen Bevölkerungsschichten.

Nach H. FRIEDENTHAL, der das Wachstum als Ergebnis einer energetisch-chemischen Situation auffaßt, dient „im Beginn des Lebens der weit überwiegende Teil der Lebensvorgänge dem Wachstumsprozeß“ und erscheint die Wachstumsarbeit „sehr groß im Lebensanfang“; je mehr aber „die übrigen Lebensfunktionen der Organismen in die Erscheinung treten, desto mehr tritt der Aufwand für die Wachstumsprozesse in den Hintergrund“. Zu Anfang des Lebens sowie im Laufe der Jugend ist tatsächlich die *Wachstumsgeschwindigkeit* groß und äußert sich in erheblicher Zunahme an Körpergewicht und Länge; dann beginnen die Zuwächse bzw. die Wachstumsgeschwindigkeit allmählich und immer mehr und mehr sich zu verringern. Das Wachstum verkleinert sich also allmählich und nähert sich schließlich dem Nullpunkt, welchen es bei den höheren Organismen „wohl kaum völlig erreicht“ (E. KORSCHLITZ).

Das *Durchschnittsgewicht* des Menschen bei der *Geburt* beträgt bei Knaben 3,48 kg (3—3,50), bei Mädchen 3,24 kg. — Die *Geburtslänge* ist bei Knaben 50 cm (50—51), bei Mädchen 49 cm. Das *Körpergewicht* steigt allmählich im Laufe

des ersten Halbjahres auf 6,5—7,5 kg bei Knaben und auf etwa 7,0 kg bei Mädchen; es wird also zu Ende des 6. Lebensmonats *verdoppelt*. Zu Ende des 1. Lebensjahres weist der Knabe ein Körpergewicht von 9,5—10,2 kg und die Körperlänge von 75—77 cm auf; das Mädchen: Gewicht 9,7 kg und Länge 74 cm; sein Gewicht hat also das Kind am Ende seines 1. Lebensjahres *verdreifacht*. — Es muß hier ferner darauf hingewiesen werden, daß die erste Komponente des Wachstums — das *Gewicht* — kein gleichmäßiges Verhalten zeigt, daß nämlich neben Perioden mit „ähnlicher“ Gewichtszunahme Perioden in Erscheinung treten, die wegen ihrer besonderen Größe als „große“ Wachstumsperioden anzusehen sind. Es gibt nämlich *zwei* solcher Perioden, von denen die erste große Wachstumsperiode in das 1. Lebensjahr fällt; wie bereits erwähnt, *verdreifacht* der Säugling sein *Gewicht* am Ende des 1. Lebensjahres, während es nachher nur *allmählich* steigt. Zu bemerken ist dabei, daß hinsichtlich der *ersten* großen Wachstumsperiode sich beide Geschlechter fast gleich verhalten, indem sowohl Knaben wie Mädchen zu Ende des 1. Lebensjahres ihr Gewicht fast *verdreifacht* haben. Was nun die *zweite* große Wachstumsperiode anlangt, so unterscheiden sich die beiden Geschlechter in bezug auf das *Körpergewicht*, indem von dem 12. Lebensjahr ein *rascheres* Gewichtswachstum der *Mädchen* beginnt, das bis zum 16. Jahre andauert — ihr Gewicht hebt sich nämlich vom 12. bis zum 16. Lebensjahr durchschnittlich von 32 auf 52 kg, — während bei den *Knaben* diese bzw. die *zweite* große Wachstumsperiode erst *nach* dem 15. Lebensjahr anfängt. — Ferner treten auch in bezug auf die *Körperlänge* zwei große Perioden hervor, indem die *erste* in das 1. Lebensjahr fällt und die *zweite* Wachstumsperiode gegen den Anfang der Geschlechtsreife beginnt und zwar nach dem 12. Lebensjahr bei Mädchen und nach dem 13. Jahr bei Knaben. — Zu bemerken ist noch, daß die Perioden schnelleren Wachstums gewöhnlich mit einem vermehrten *Längenwachstum* beginnen, während das Massenwachstum nachfolgt. — So kann das Kindesalter in Perioden der „Fülle“ und Perioden der „Streckung“ eingeteilt werden. STRATZ unterscheidet folgende Zeitperioden: Vom 1.—4. Lebensjahr findet nach seiner Formulierung die Periode der *ersten Fülle* statt; vom 5.—7. Jahre tritt die *erste Streckungsperiode* hervor; vom 8.—10. Lebensjahr ist die *zweite Fülle*; vom 11.—15. Jahre tritt die *zweite Streckungsperiode* in Erscheinung, welcher vom 15.—20. Lebensjahr wiederum die *dritte Fülle* oder die *Reifung* folgt. — Da die Pubertät bei Mädchen früher als bei Knaben einsetzt, so überholen die Mädchen vom 12. Jahr ab die Knaben, hinter welchen sie in bezug auf die Masse bis dahin zurückstanden. Aber die Mädchen vom 16. bzw. 17. Lebensjahr ab sind hinsichtlich der Masse bereits als „erwachsen“ anzusehen, während die *Körperlänge* der *Knaben* bis zum 21. Lebensjahr zunehmen kann. Da während der Wachstumsperiode bald die Vermehrung der Körperfülle, bald die Zunahme der Körperlänge überwiegt, so ändert sich dementsprechend das *Äußere* des Kindes im Laufe der Jahre. So weist das normale Kind im 1. Lebensjahre, in welches ja die erste große Wachstumsperiode der *ersten Fülle* fällt — „volle“ Formen auf, während es nach dem 3. und 4. Lebensjahr eine gewisse „Dürre und Magerkeit“ zeigt, was auf das Vorhandensein des Längenwachstums zurückzuführen ist. Ferner pflegt zwischen dem 8. und 10. Lebensjahr wieder die „Fülle“ zuzunehmen, welche nach dem 10.—11. Jahre wiederum durch eine Periode schnelleren Längenwachstums (zweite Streckungsperiode) ersetzt wird, wobei der kindliche Organismus

abermals „hagerer“ erscheint. — Wir sehen also, daß das menschliche Wachstum sich in einem *Rhythmus* vollzieht, daß ferner auch im Verhalten der *Körperlänge* ähnlich wie in dem des *Körpergewichts* zwei große Wachstumsperioden stattfinden, wobei die zweite Streckung beim Mädchen nach dem 12. Lebensjahr, beim Knaben nach dem 13. Jahr, somit um den Beginn der Geschlechtsreife anfängt.

Interessant sind die bei den *verschiedenen* Bevölkerungsschichten gemachten Feststellungen über die Körpermaße. Sie beweisen nämlich, daß die *Gymnasiasten* in bezug auf die *Körperlänge* an *erster* Stelle stehen, indem sie die größte Länge erreichen. Die *Volksschüler* folgen in dieser Beziehung den Gymnasiasten. Was nun die *Landkinder* anbelangt, so bleiben sie *am kleinsten* auf jeder Altersstufe, während sie aber in bezug auf das *Körpergewicht* an erster Stelle stehen. Auf diese Frage kommen wir später zurück; hier möchten wir nur folgendes bemerken: E. KORSCHULT, auf diese Feststellungen hinweisend, bemerkt, daß „hier das verschiedene Wachstum offenbar andere Gründe hat, wie es auch durch Arbeit (angestrengte Muskeltätigkeit) zurückgehalten wird, ohne daß dies mit einer Gewichtsverminderung verbunden wäre“. — Wenn Körpergewicht und -länge im allgemeinen Hand in Hand gehen, so kommen auch Fälle vor, wo das Zurückbleiben im Gewicht nicht mit dem Zurückbleiben an Länge einhergeht; man kann also im Gewicht zurückbleiben, jedoch an Körperlänge zunehmen, wie es z. B. infolge kümmerlicher Ernährungsbedingungen der Fall ist.

#### 6. Körperindices: Der LIVISCHE, der ROHRERSCHE und der PIQUETSCHEN Index „Pelidisi“.

Daß genaues und regelmäßiges Messen und Wiegen der Säuglinge, Klein- und Schulkinder zur Beurteilung des Standes der körperlichen Entwicklung von großer Bedeutung ist, steht fest; das Wachstumsergebnis — nach anthropometrischer Untersuchung und Vergleich mit der Norm — ist ja für den praktischen Arzt, für seine Diagnose und sein Handeln von erheblicher Wichtigkeit. Man hat sich deshalb viel bemüht, zahlenmäßig ausdrückbare Werturteile über die individuelle Körperverfassung aufzufinden. Wert und Bedeutung der sog. „Körperindices“, die Länge und Gewicht des Organismus in ein enges und auch festes Verhältnis zueinander zu bringen vermögen, sind darin zu suchen, daß sie anscheinend zu allgemeinen Verhältniswerten zu gelangen und „allgemeine Relationsgesetze“ aufzustellen gestatten. Besonders wertvoll soll die „Indexmethode“ für fortlaufende Bestimmungen bei ein und derselben Person, zumal bei den im Wachstum befindlichen Kindern sein. Trotz guter Zunahme des Körpergewichts kann nämlich der Index bei gleichzeitiger Längenzunahme unverändert bleiben, denn es handelt sich hier nicht um eine Gewichtszunahme im gewöhnlichen Sinne, sondern um eine Massenzunahme, um ein Massenwachstum, das dem Längenwachstum entspricht (vgl. E. SCHLESINGER). — Weniger wertvoll ist die Indexmethode dort, wo es sich um fortlaufende Untersuchungen ganzer Gruppen von Kindern zur Beurteilung ihres Ernährungszustandes handelt, und noch weniger gesichert erscheint diese Methode als objektiver Maßstab bei „einmaliger“ Beurteilung des Ernährungszustandes einzelner Kinder oder ganzer Gruppen. — Zahlreiche Autoren haben

ihre Indices und Formeln vorgeschlagen, auf deren „verfehltes Vorgehen“ M. v. PFAUNDLER vielfach hinwies, indem er behauptete, daß „Körpergewicht, gemessen in Kilogramm und Körperlänge, gemessen in Zentimeter, nicht direkt vergleichbar sind: letztere ist eine lineare Größe, ersteres eine Größe kubischer Ordnung“, — daß ferner, „wenn man zwei Größen miteinander vergleichen will, sie auf einem gemeinsamen, arithmetrischen Niveau stehen oder erst auf ein solches gebracht werden müssen“. Auf diesen Prinzipien ist der LIVISCHE *Index ponderalis* aufgebaut, den M. v. PFAUNDLER in die Kinderheilkunde eingeführt hat. Um das Gewicht mit der linearen Größe der Körperlänge vergleichen zu können, mußte LIVI das erstere auf eine lineare Größe bringen:  $100 \frac{\sqrt[3]{p}}{L}$ . — Ferner gibt es noch den sog. ROHRERSCHEN Index der Körperfülle, in dem die Länge in die dritte Potenz gehoben worden ist, und der in den deutschen Schulen eingeführt wurde — und zwar von dem ärztlichen Beirat des deutschen Zentralausschusses für die Auslandshilfe — als Maßstab für die Beurteilung des Ernährungszustandes der Schulkinder:  $100 \frac{\text{Körpergewicht}}{\text{Körperlänge}^3}$ . Die Werte des ROHRERSCHEN Index steigen in der späteren Fetalperiode sowie auch im Säuglingsalter an, sinken dann steil zunächst im Kleinkindalter, später langsamer, und zwar bis zum 12. Lebensjahr — der physiologischen Körperstreckung — und heben sich in folgenden Dezennien langsam wieder (M. v. PFAUNDLER). Ähnliches gilt für den LIVISCHEN Index, der von 30 bei der Geburt bis zum 8. Lebensjahr auf 24 abfällt und sich dann auf dem Niveau von 22 — unter Schwankungen — hält. So beschreiben sowohl der LIVISCHE als auch der ROHRERSCHE Index bei fortlaufenden Altersstufen eine gesetzmäßige Kurve. — Weiterhin hat v. PIRQUET, nach dem die Sitzhöhe in enger Beziehung zum Körpergewicht steht, seinen Index „Pelidisi“ (früher: „Gelidusi“) aufgebaut. (*Pelidisi*: *P* bedeutet *Pondus*, *li* = linear, *di* = dividiert, *si* = Sitzhöhe:  $\frac{\sqrt{10} \cdot \text{Gewicht}}{\text{Sitzhöhe}}$ .) Auf Grund seiner Untersuchungen ist v. PIRQUET zu dem Ergebnis gekommen, daß zwischen dem Kubus der Sitzhöhe und dem Gewicht des Körpers in allen Altersstufen ein fast gleich großes Verhältnis besteht, so daß sein Index als fast „alterskonstant“ bezeichnet werden kann. Beim Säugling beträgt der Index *Pelidisi* 94,5—99,5; beim herangewachsenen Kind 94,5 (beim Fetten bis 100, beim Mageren unter 90); beim Erwachsenen liegt dieser Index bei Fetten über 103, bei Mageren unter 95 — er ist also um etwa 5° erhöht, was durch das Fettpolster und stärkere Muskulatur zu erklären ist. — Während der ROHRERSCHE Index als *Staturindex* beim Wachstumsstudium Vorteile hat, und zwar infolge gerade der Altersinkonstanz, des Sinkens und Ansteigens während verschiedener Lebensperioden, machen die Alterskonstanz und die Ausschaltung der Staturverschiebungen den PIRQUETSCHEN Index („Pelidisi“) wertvoll zur Beurteilung des *Ernährungszustandes*, nach welcher Richtung der ROHRERSCHE Index völlig versagt hat (vgl. E. SCHLESINGER). Die Schulärzte und vor allem E. SCHLESINGER haben den ROHRERSCHEN Index bei objektiver Beurteilung des Ernährungszustandes, und zwar für die Zulassung zu der Quäkerspeisung *abgelehnt*. J. MATUSIENWICZ sagt in seiner Dissertation (1914) unter anderem folgendes: „Der ROHRERSCHE oder LIVISCHE Index sind im Einzelfalle nicht imstande, brauchbare Anhaltspunkte für die Beschaffenheit und insbesondere für den Ernährungszustand zu bieten und die subjektive Schätzung dieser Qualitäten irgendwie zu ersetzen.“ — Bei dem

ROHRERSchen Index kommt nach E. SCHLESINGER „die Länge gegenüber dem Gewicht übermäßig zum Ausdruck“; deshalb — bemerkt dieser Autor weiter — „finden wir bei den gut situierten Kindern ein Überwiegen der niederen Indexwerte, bei den Kindern der Unbemittelten dagegen verhältnismäßig viel höhere Werte“. — Der LIVISCHE wie auch der ROHRERSCHE sind zwar als „arithmetisch einwandfrei“ zu bezeichnen, sie können aber zur objektiven Beurteilung des „Ernährungszustandes“ nicht verwendet werden. In bezug auf den LIVISCHEN Index hat dies M. v. PFAUNDLER bereits vor dem Weltkrieg nachgewiesen. Der ROHRERSCHE Index ist — worauf besonders v. PFAUNDLER hinweist — ein *Staturindex*; er ist wertvoll beim Wachstumsstudium, versagt aber vollkommen als Maßstab des *Ernährungszustandes*. Der in Frage kommende Index weist, wie erwähnt, bis zum 6. Jahre steilen, bis zum 12. Jahre flacheren Abfall auf, dem dann ein langsamer Wiederaufstieg folgt; diesen Werten entsprechen folgende Veränderungen in der Statur: die Breitendimensionen des Brustkorbes, die das Volumen bestimmen, vermindern sich erheblich in den ersten Jahren, nehmen später lediglich noch etwas ab, wobei ums 12. Lebensjahr der tiefste Punkt erreicht wird, dann nehmen sie langsam wieder zu. Ferner vermindert sich der Anteil des Kopfes an der Körperhöhe immer mehr, während der Anteil der Beine immer mehr zunimmt.

Es gibt noch eine Reihe weiterer Indices, auf die hier nicht eingegangen werden soll. — Wir sehen also, daß viel Scharfsinn darauf verwendet worden ist, die Körperfülle durch das Verhältnis zwischen Körperlänge und Körpermasse zu bestimmen. Leider führt die rein zahlenmäßige Betrachtung der Kinder zu unstimmgigen Resultaten.

### 7. Tabellenmethode. Maßstabellen zur vergleichenden Orientierung.

Wie oben auseinandergesetzt wurde, ist regelmäßiges und dabei genaues Messen und Wiegen der Kinder zur Beurteilung des Standes und Ganges des Wachstums von großer Bedeutung. Beachtung beansprucht in dieser Beziehung die *Tabellenmethode*, die die Möglichkeit gibt, das Gewicht usw. des zu untersuchenden Kindes festzustellen und die Abweichungen zu registrieren. — Diese Methode verdient um so mehr Beachtung, als die praktischen Ergebnisse der „Indexmethode“ sich als wenig befriedigend erwiesen haben. — Wichtig ist es wohl, daß die in Frage kommende *Maßtabelle* den *tatsächlichen* Verhältnissen entspricht. Im Jahre 1913 hat v. PIRQUET eine Tabelle aufgestellt, wobei er von den CAMERERSCHEN Normalwerten Gebrauch machte. Bei Verwendung dieser Tabelle, die sich — nebenbei bemerkt — in Deutschland großer Verbreitung erfreut und bei der das Körpergewicht sich zunächst nach der Länge und dann nach dem Alter richtet, stellt man erst die Länge des kindlichen Körpers fest und bestimmt dann das zugehörige Gewicht bzw. Gewichtssoll. Man berücksichtigt dabei das Alter, in welchem die in Frage kommende Länge durchschnittlich erreicht wird und das daneben steht. Im Jahre 1922 hat v. PIRQUET selbst eine Revision dieser Tabelle vorgenommen, weil ihre Längen und Gewichte sich als zu hoch erwiesen hatten. Dann ist diese PIRQUET-CAMERERSCHE Tabelle von KORN-FELD — dem Schüler v. PIRQUETS — auf Grund neuer Messungsergebnisse *umgearbeitet*. — Von der DRESCHERSCHEN Tabelle (Eintragungsmethode), welches Verfahren nach J. BROCK für den praktischen Gebrauch „recht empfehlenswert“ sein soll, war bereits oben die Rede; wie erwähnt, sind in drei senkrecht

nebeneinanderstehenden Skalen auch hier das Alter, die Länge und das Gewicht angeführt, wobei die einander entsprechenden Durchschnittswerte sich in gleicher Höhe befinden; verbindet man nun die beim betreffenden Kinde gefundenen Werte miteinander, so weist das Abweichen der gezogenen Linie von der Geraden auf die bestehenden Entwicklungsvarianten hin. — Wir möchten nun auf die Tabelle von E. SCHLESINGER hinweisen, die zwar in bezug auf ihre Anordnung sich an die erwähnte PIRQUET-CAMERERSche Tabelle hält, die aber außer dem Gewicht und der Größe bzw. Länge der Kinder — Knaben und Mädchen — auch die Maße des *Brustumfanges* derselben enthält und die sich weiterhin bis zum Abschluß der Schulpflicht ins 17.—18. Lebensjahr erstreckt. In einer seiner jüngsten Arbeiten, wo es sich nämlich um das Ergebnis anthropometrischer und anderer Untersuchungen an Kindern und Jugendlichen im Jahre 1932 handelt, weist SCHLESINGER u. a. auf die von ihm gemachten Erfahrungen hin, daß „es wertvoller ist, den in den Zahlen des Längenwachstums und der *Brustbreite* zum Ausdruck kommenden Gang der Entwicklung zu beobachten als an der Hand der Gewichtszahlen den Ernährungszustand“. Nach diesem Autor sollen die in seiner Tabelle aufgenommenen Maße des *Brustumfanges* „einen empfindlichen Indicator für den Gang der Entwicklung“, und zwar bereits von der frühesten Kindheit an, darstellen. Bei der Beurteilung des Standes des Wachstums ist das Gewicht des betreffenden Kindes auf die Länge des letzteren zu beziehen; der festgestellte *Brustumfang* soll deshalb nach SCHLESINGER „mit dem tatsächlichen Gewicht in Beziehung gebracht werden“. Zur Beurteilung des Standes des Wachstums und der Entwicklung des zu untersuchenden Kindes soll also das Gewicht auf die Länge und der Brustumfang auf das Gewicht bezogen werden; das Gewicht und der Brustumfang sind nicht mit dem Alter in Beziehung zu setzen. — Die *Längenmessung* muß, wie üblich, *ohne* Schuhe bzw. Schuhabsätze, die *Wägung im Hemd* und die Messung des *Brustumfanges* in Höhe der Brustwarzen bzw. oberhalb der entwickelten Brustdrüsen — und dabei bei *ruhiger* Atmung — erfolgen. Ein gesundes Kind soll also das normale Verhalten in bezug nicht nur auf das Gewicht und die Länge, sondern auch auf den *Brustumfang* zeigen. Die Tabelle von SCHLESINGER ermöglicht um so mehr eine Beurteilung, ob das Wachstum des betreffenden Kindes normal verläuft oder nicht, als hier auch die Brustumfangswerte in Betracht kommen. Die *Gebrauchsanweisung* für diese Tabelle ist einfach: Hat nämlich die Untersuchung z. B. bei einem 6jährigen Knaben festgestellt, daß er 118 cm Nettolänge (ohne Schuhe bzw. Schuhabsätze) mißt, 20 kg Nettogewicht (ohne Kleider) hat und um die Brust 54,5 cm mißt, so ist man berechtigt, folgenden Schluß zu ziehen: Der betreffende Knabe ist für sein Alter (6 Jahre) *zu groß*, denn er hat eine Länge von 118 cm, ist somit um 5 cm voraus — der Durchschnitt beträgt nur 113 cm —, ferner ist dieser Knabe für seine tatsächliche Körperlänge (118 cm) um 2 kg *zu leicht* und weiterhin ist er seinem Gewicht (20 kg) entsprechend um 1 cm *zu schmal*. Das zu notierende Resultat der Untersuchung lautet also wie folgt: Der 6jährige Knabe ist *aufgeschossen* (Körperlänge 118 statt 113 cm), etwas *mager* (Gewicht 20 kg anstatt 22) und *schlank* (um 1 cm zu schmal für sein Gewicht).

An dieser Stelle, wo von der *Wichtigkeit* der Feststellung von Gewicht und Länge sowie vom Brustumfang zur Beurteilung des Standes und Ganges der körperlichen Entwicklung die Rede ist, sei noch anhangsweise folgendes



hervorgehoben: Trotz der zweifellos großen Bedeutung des Messens und des Wiegens für das Urteil über das gesundheitliche Verhalten der Säuglinge, Klein- und Schulkinder, wäre es doch irrtümlich, bei der Beurteilung des Gesundheitszustandes eines Kindes sich auf die genannten Komponenten des Wachstums (Gewicht, Länge, Brustumfang) *allein* zu verlassen und besonders aus der festgestellten Gewichtszunahme den Schluß zu ziehen, daß der Gesundheitszustand tatsächlich besser geworden sei und *vice versa*, was leider nicht ganz selten der Fall ist. Nicht nur die Größe des Ansatzes, nicht die Gewichtszunahme an und für sich, sondern die *Beschaffenheit* des Gewebszuwachses ist hier von Wichtigkeit. Denn nicht jede Gewichtszunahme bedeutet Bildung von „leistungsfähiger“ Zellsubstanz, nicht jeder Ansatz ist deshalb erwünscht, wie z. B. ein Gewichtszuwachs, der sich in einer Vermehrung von Fett und Wasser ausdrückt und der die Leistungsfähigkeit und Widerstandskraft des Organismus eher herabsetzt. Ein *tatsächlich* gesundes Kind weist kein stark entwickeltes Fettpolster, keine die Umrisse der Muskulatur verwischenden Fettwülste auf; der *Spannungszustand* seiner Muskulatur, der sog. „Tonus“ ist *gut*, wovon man sich beim Versuche, die Bauchdecken des Kindes einzudrücken, überzeugen kann. Die *Zahlen* über die Größe des Ansatzes geben deshalb dann ein *richtiges* Bild über den Zustand des kindlichen Organismus, wenn auch die Beschaffenheit des Gewebszuwachses *gut* ist bzw. wenn das Angesetzte sich nicht schwammig anfühlt (vgl. L. LANGSTEIN u. a.).

**8. Bedeutung richtiger Statistik. — Wachstum der Neugeborenen und Säuglinge, der Klein- und Schulkinder. — Verlauf der Wachstumskurve. — Das Woodsche Gesetz.**

Das Ergebnis *richtiger* statistischer Bearbeitung eines maßgebenden Beobachtungsmaterials erscheint häufig wertvoller als Einzelbeobachtungen, wenn auch diese einen großen Eindruck, besonders auf den Laien, machen können. So konnte SCHLESINGER auf Grund seiner Untersuchungen feststellen, daß „die Entwicklung der Kinder und Jugendlichen *nicht so ungünstig* erscheint, wie man nach den sich freilich mehrenden Einzelbeobachtungen großer Notlage und aus eindrucksvollen Erlebnissen in der ärztlichen Praxis und Fürsorgetätigkeit, ja schon aus mancherlei Vorkommnissen auf der Straße erwarten könnte“. Denn die Wachstumswahlen der *Neugeborenen* und *Säuglinge* weisen „keine Entwicklungshemmungen“ auf, jedoch bleiben die Durchschnittsmaße bei den *Kleinkindern* „deutlich hinter den in den vorangegangenen Jahren ermittelten“ *zurück*. Die allgemeine Notlage scheint sich also hinsichtlich des Kindesalters *zuerst* bei den *Kleinkindern* auszuwirken. — Ferner lassen die Messungen und Wägungen der Kinder im *Schulalter* wiederum *keine Hemmung* bzw. *kein Zurückbleiben* erkennen. Bei den letzteren konnte zwar dieser Autor häufig eine ausgesprochene *Blässe* des Gesichtes feststellen, die er aber nicht auf Ernährungsschwierigkeiten in der Familie, sondern vielmehr auf die „Überfüllung der Schulklassen“ zurückzuführen glaubt. — Weiterhin nimmt es wunder, daß bei *Jugendlichen* (männlichen) einer Fachschule, die ja meist *un-* bzw. *minderbemittelten* Familien angehören, die Durchschnittszahlen des Körpergewichts, der Körperlänge sowie des Brustumfanges bereits seit vielen Jahren *zunehmen*; dies will der Autor, wenigstens zum Teil, auf den Wegfall anstrengender

körperlicher Arbeit (Berufsarbeit) zurückführen, denn er konnte feststellen, daß bei den in Arbeit stehenden Jugendlichen die erwähnten Erhebungen in Rückstand bleiben. — Die erfreuliche Tatsache, daß die Notlage in den Familien Arbeitsloser bzw. Kurzarbeiter nicht so stark an den Tag tritt, wie mancher annehmen könnte, ist wohl auch durch den planmäßigen Ausbau der sozialen Fürsorgeeinrichtungen, die vielen Menschen das Existenzminimum sichern, zu erklären. — Ferner, wenn trotz der Wirtschaftskrise bei vielen Jugendlichen, die un- und minderbemittelten Familien angehören, die Messungen und Wägungen *kein Zurückbleiben*, vielmehr sogar *Zunahme* der Durchschnittszahlen der Körpergröße usw. erkennen lassen, hat vielleicht dazu das sog. *Wochenende*, die vorzügliche Gewohnheit, das Ende der Woche nicht in der Stadt mit ihrer schlechten Luft, sondern draußen in enger Berührung mit der Natur zu verbringen, in gewissem Maße beigetragen. Alle, Jung und Alt, auch *Unbemittelte*, haben die Möglichkeit, das Wochenende zu genießen und von Licht, Luft und Sonne bei Spiel usw. möglichst viel Gebrauch zu machen. Es muß hier darauf hingewiesen werden, daß auch die vernünftig zusammengestellte und ausreichende Nahrung, die wohl eine Grundbedingung leiblichen Daseins ist, *allein* nicht in der Lage ist, das *gesunde* Leben und die Erhaltung der Leistungsfähigkeit *völlig* zu garantieren. Neben der Ernährung müssen noch andere Momente — genügende Bewegung in frischer Luft, Sonnenlicht usw. — beherzigt werden, und zwar schon deshalb, weil dadurch die Nahrung zweckmäßiger ausgenutzt werden kann; ohne diese natürlichen Lebenssubstrate kann sich der Mensch auch bei guter Ernährung nur kümmerlich entwickeln. Man vergißt nämlich, daß der Mensch und besonders in der Stadt gegenwärtig unter „krankmachenden“ Bedingungen lebt. Man spricht jetzt allzuviel vom „Essen“ und fordert, daß die Nahrung alle für den Menschen erforderlichen Bestandteile bzw. Nahrungsstoffe in ausreichender Menge und in richtigem Verhältnis zueinander — was ja richtig ist — enthält, man vergißt aber, daß „unvernünftiges“ *Atmen* ebenso schädlich ist, wie „unvernünftige“ Nahrung, daß die Städter verbrauchte und vergiftete Luft in den Straßen einatmen müssen, daß schlechte Atemlüftung eine der wichtigsten Ursachen vieler Krankheiten ist. Mit Recht betont L. G. TIROLA: „Wie oft spricht man von den schädlichen Folgen der Unterernährung, von den traurigen *Folgen der Unterlüftung* spricht man nicht.“ Die große Bedeutung der *Tiefatmung* und *vermehrter Atmung* für den Wachstumsprozeß liegt ja auf der Hand.

Hinsichtlich der physiologischen *Kurve* des menschlichen Wachstums und speziell der des Längenwachstums ist folgendes zu bemerken. Von vielen Autoren wird angenommen, daß die Wachstumskurve eine *Parabel* zeigt. M. v. PFAUNDLER konnte aber in genauer Weise nachweisen, daß die Annahme, die Kurve des Längenwachstum habe einen parabolischen Verlauf, nicht zutrifft. Die Gewichtskurve verläuft bei Säuglingen — bei normaler Entwicklung — in völlig gerader Linie; die jährliche Zunahme des Gewichts ist vom 3. Lebensjahr ab bereits bis zur Präpubertätsperiode ziemlich gleich groß. — Wenn aber einerseits angenommen ist, daß die Wachstumsperiode in *gerader* Linie verläuft, so darf man andererseits nicht übersehen, daß *physiologische* Abweichungen von dieser Geraden stattfinden. Für das menschliche Wachstum ist nämlich ein zweimaliges Auftreten der Wachstumsenergie charakteristisch, was im Kurvenbild eine *Doppelwelle* bewirkt: im *1. Lebensjahr* (erste Welle), wobei die ausgesprochene Steigerung des Wachstums in der Säuglingsperiode sozusagen als Fortsetzung

der im fetalen Leben am stärksten zustande kommenden Wachstumsenergie angesehen werden kann — und dann im engsten Zusammenhang mit der Reife (zweite Welle). Nach der Pubertät weisen die Linien eine fast gerade Horizontale auf. Wie erwähnt, kommt die Wachstumsenergie im intrauterinen Leben *am stärksten* zum Ausdruck; bis zum 4. Fetalmonat findet die monatliche Verdoppelung der Länge und bis zum 7. Monat die des Gewichtes statt. Nach der Geburt tritt ein starker Anstieg des Längenwachstums zutage, wobei die Größe des Zuwachses im ersten *extrauterinen* Monat genau die gleiche ist, wie die im letzten Fetalmonat. Das bedeutet, daß in den Wachstumserscheinungen durch den sonst auf die Funktion der inneren Organe stark einwirkenden Geburtsvorgang sich keine Änderung einstellte. Dieser starke Anstieg des Längenwachstums dauert das 1. Lebensjahr hindurch; jedoch beginnt bei vielen Säuglingen die Kurve im 3. Quartal abzuflachen. Im 2. Lebensjahr kommt es zum steilen Abfall des prozentualen Jahreszuwachses. — Zu bemerken ist ferner, daß der beim Menschen um die Pubertätsperiode zutage tretende lebhafteste Anstieg des Wachstumsvorganges die wesentliche Eigentümlichkeit darstellt, durch welche sich das menschliche Wachstum von dem aller Säugetierspezies, auch dem der anthropoiden Affen, unterscheiden soll (FRIEDENTHAL). — Nach WEISSENBERG soll das Pubertätswachstum um so intensiver und sein *Abschluß* um so größer sein, je später die Reife eintritt, und *vice versa*: frühere geschlechtliche Reife geht mit früherem Abschluß des Wachstums und somit mit geringerer Endhöhe einher. Vollendung der geschlechtlichen Reife bedeutet gewöhnlich *Abschluß* des Wachstums; das kommt an der Abflachung der Wachstumskurve zur Horizontalen zum Ausdruck. Mit dem Abschluß — frühen oder späten — der Geschlechtsreife ist also das Wachstum des Körpers beendet, welche Gesetzmäßigkeit jedoch lediglich für das *Längenwachstum* stattfindet; denn das Massenwachstum, das bereits von der Mitte der Pubertätsperiode intensiver ist als das Längenwachstum, dauert noch lange Zeit an. — Was nun das *Jahr* der Vollendung des Wachstums betrifft, so nimmt WEISSENBERG das 23. Lebensjahr für den Mann und das 18. für die Frau an, während CAMERER schon das 18. Jahr für den Mann und das 17. für das Weib rechnet, und zwar deshalb, weil er das später Hinzukommende als Nachholung von früheren Störungen ansieht. — Wenn auch die Körperlänge aus verschiedenen Faktoren (Knochen usw.) zusammengesetzt ist, ist die doch als besserer Maßstab des Wachstums des Menschen zu bezeichnen als die Gewichtszunahme, die noch mehr von verschiedenartigen Faktoren beeinflusst wird. Nach FRIEDENTHALS Ansicht soll doch das Gewicht als Maß zur Beurteilung des Wachstums bevorzugt sein, was für den Säugling kaum zutrifft. — Es muß auf die „Unabhängigkeit“ des Längen- und Massenwachstums voneinander nachdrücklich hingewiesen werden, wobei Perioden schnelleren Wachstums regelmäßig mit Vermehrung des Längenwachstums einhergehen; dem letzteren folgt das gesteigerte Massenwachstum erst später nach. Die Längen- und Massenwachstumskurven verlaufen bei vielen Kindern eine Zeitlang annähernd parallel nebeneinander her, während bei anderen Kindern die Gewichtskurve hinter der Längenwachstumskurve zurückbleibt, bzw. die *Breitendimensionen* vergrößern sich weniger schnell als die *Höhen*-dimensionen. In den meisten Fällen — bei den Knaben bis zum 14. Lebensjahr — überwiegt das Längenwachstum das Massenwachstum und erst von diesem Jahr an (bei Knaben — bei Mädchen ein paar Jahr früher) fängt das Körper-

gewicht an, immer erheblicher zu werden als die Körperlänge und diese progressive Gewichtszunahme dauert bis zum Wachstumsabschluß fort.

Dem *Woodschen Gesetz* gemäß sollen Kinder von gleicher Körperlänge um so größeres Gewicht haben, je älter sie sind. Es ergibt sich daraus, daß Kinder, die in ihrem Längenwachstum zurückgeblieben sind, nicht auch in der Breitenentwicklung (Massenwachstum) unbedingt zurückbleiben müssen.

### 9. Höhenlagen der Wachstumskurven bei den Kindern wohlhabender und ärmerer Klassen. — Unterschied im Körperbau zwischen der Jugend der Großstadt und den Kindern der Landbevölkerung. — Einteilung des Gesamtwachstums in Perioden.

Beachtung verdient die interessante Tatsache, daß die aus *gutsituierten* Familien stammenden Kinder durchschnittlich *schwerer* und *länger* sind als die Kinder armer bzw. ärmerer Volksschichten. Bereits im Kleinkindesalter überragen die Kinder der Wohlhabenden die Arbeiterkinder usw. in bezug auf die Körperlänge um einen und sogar zwei Jahreswachse; dies ist aus den Untersuchungen von ZELLNER zu ersehen. Was nun die *Schulkinder* anbetrifft, so beweisen zahlreiche Untersuchungen, die in den meisten Kulturländern ausgeführt worden sind, daß auch in *diesen* Altersklassen die Kinder der Gutsituierten größer sind als ihre Altersgenossen der ärmeren Klassen, daß diese Erscheinung als „konstant“ anzusehen ist, wobei der *Längenvorsprung* der Kinder aus *wohlhabenden* Familien durchschnittlich einen ganzen Jahreszuwachs bzw. 4—6 cm ausmacht. Zur Zeit der bei den gutsituierten Kindern früher eintretenden Pubertät (STRATZ u. a.) wird dieser Vorsprung noch *größer*; nach SCHLESINGER soll er dann bei Knaben 9—10,5 cm betragen. Bei den Kindern der Wohlhabenden handelt es sich dabei nicht bloß um eine zeitliche Entwicklungsdifferenz, um eine „präzipierte Entwicklung“ mit gleichem, nur früher erreichtem Entwicklungsziel, sondern um eine höhere „definitive“ Größe, also um „höheres Entwicklungsziel“ (vgl. J. BROCK).

Der *Unterschied* in den „Höhenlagen“ der Wachstumskurven bei den Kindern gleichen Alters, deren Entwicklung „gut“, „mittelmäßig“ oder „mangelhaft“ ist, entspricht jedesmal etwa einem „Jahreszuwachs“; die gut entwickelten Knaben zeigen somit vor den mangelhaft entwickelten einen „Vorsprung von 3 Jahren“ (E. SCHLESINGER). Dieser Unterschied, der bereits bei der Geburt in Erscheinung tritt, wird um und während der Pubertätsperiode am größten. Nach der Pubertät findet — zumindest in bezug auf das *Längenwachstum* — bei den „mittelmäßig“ und „mangelhaft“ entwickelten Kindern ein *Nachwachstum* statt; bei diesen Kindern ist nämlich der Pubertätstrieb „verzögert, verspätet und verkürzt“, jedoch ist das Ausmaß der Steigerung nicht wesentlich verringert. — Zahlreiche Momente werden für den *Längenvorsprung* der *wohlhabenden* Kinder verantwortlich gemacht, u. a. größerer Reichtum der Kost an Eiweiß, frühzeitigere und auch intensivere geistige Betätigung bzw. Anregung, weniger körperliche Arbeit bzw. Betätigung. Nach BROCK sind Vergrößerung des Brustumfanges, Gewichtszunahme usw. als Folge körperlicher Betätigung „sichergestellt“, während die Behauptung, körperliche Arbeit hemme das Längenwachstum, wirke auf die Skelettentwicklung ein, vorläufig nur als „Hypothese“ erscheint. Ferner sprechen gewisse Gründe für eine bloße Veränderung im *Phänotypus*, andere Gründe aber für die *genotypische* Bedingtheit des höheren

Längenwachstums der Kinder aus wohlhabenderen Klassen. So weisen die Ergebnisse der zahlreichen Untersuchungen an Stadt- und Landkindern darauf hin, daß trotz der beträchtlichen Umweltunterschiede die Körpergröße der städtischen Volksschulkinder sich von der der Dorfkinder gar nicht unterscheidet. Andererseits ist nach BROCK aus der positiven Korrelation zwischen Intelligenz und Längenwachstum „ein schlüssiger Beweis für die genotypische Bedingtheit des durchschnittlich höheren Längenwachstums der wohlhabenderen Schichten nicht zu führen“. BROCK hält allerdings diesen Höherwuchs für „vorwiegend genotypisch bedingt“. — Eine andere Ansicht vertritt M. v. PFAUNDLER. Er betrachtet nämlich die bei den Kindern *gutsituierter* Familien festgestellte *größere* Körperlänge als *abnorme* Erscheinung, während die armen, stärkere Breitendimensionen zeigenden Kinder als gesünder, also als normaler anzusehen sein sollen. Nach diesem Forscher handelt es sich also bei dem Längenvorsprung der Kinder aus wohlhabenden Familien um *Abweichung* vom *normalen* Wachstumstempo (s. u.). — Daß zu den Abänderungen der Wachstumskurve auch die *soziale* Lage beizutragen vermag, beweisen u. a. die Ergebnisse, zu denen DIKANSKI gekommen ist, der den sozialen Einfluß auf die Körpermaße der Schulkinder untersuchte. Er konnte nämlich feststellen, daß *gutsituierte* Mädchen *größere* Körpermaße besitzen. — Zu bemerken ist ferner, daß ähnlich wie zwischen den *gutsituieren* und un- bzw. minderbemittelten Kindern der Großstadtbevölkerung auch ein Unterschied im Körperbau zwischen der Jugend der Großstadt und den Kindern der *Landbevölkerung* zu verzeichnen ist (H. LUBINSKI). Eine Gegenüberstellung gleichaltriger Volksschüler und Gymnasiasten einerseits und Landkinder andererseits hat gezeigt, daß in bezug auf die *Körperlänge* die *Gymnasiasten* den *ersten*, die *Volksschüler* den *zweiten* und die *Landkinder* den *letzten* Platz einnehmen. — Die *Landkinder* haben überhaupt den „gedrungensten“ bzw. „breitesten“ Körperbau. — Hinsichtlich der *Ursache* dieses Unterschiedes ist wohl anzunehmen, daß hier vor allem *genotypische* (ererbte) Faktoren in Betracht kommen; außerdem sind aber auch Umweltbedingungen von gewisser Bedeutung. Von den letzteren, *exogen* bedingten Faktoren ist hier die *körperliche Arbeit* zu erwähnen, zu der die Bauernkinder von früher Jugend an angehalten werden und durch die das *Längenwachstum* *gehemmt* wird — dann auch das „tiefere soziale Milieu“. Was nun die kürzere Schulzeit und das freie Landleben anbetrifft, so kann der Einfluß dieser umweltbedingten Faktoren kaum als „besonders förderlich“ angesehen werden (vgl. E. SCHLESINGER sowie auch TH. KAISER).

Als interessante Tatsache mag vermerkt werden, daß die Durchschnittsgröße der Bevölkerung in den letzten 50 Jahren in Europa *zugenommen* haben soll. So ist aus den Untersuchungen von RÖSSLE und BOENING ersichtlich, daß die Schulkinder in Jena und Leipzig-Gohlis im Laufe der letzten 40 Jahre um 4—6 cm, also um einen ganzen Jahreszuwachs, größer geworden sind.

Hinsichtlich der Einteilung des *Gesamtwachstums* in Perioden dürfte man eigentlich *zwei* große Perioden unterscheiden: 1. Periode des *progressiven* Wachstums — beim Manne bis zum 25., bei der Frau bis zum 18. Lebensjahr —, also Periode der *Zunahme*, die mit im ganzen abnehmender Geschwindigkeit einhergeht, 2. Periode *stabilen* Wachstums, die bis zum 50. Lebensjahr dauern soll, wobei jedoch nach dem Längenwachstumsabschluß die Breitenausdehnung noch längere Zeit fort dauert, so daß man von einem wahren Stillstand in der

Entwicklung des Organismus nicht sprechen kann. WEISSENBERG nimmt neben den genannten Perioden noch eine „dritte“, Periode des „regressiven Wachstums“, an, aber die rückgängigen Erscheinungen im höheren Alter dürfen nicht als Wachstum bezeichnet werden. Von der Einteilung des Wachstums in Perioden der *Fülle* und die der *Streckung* war bereits oben die Rede.

#### 10. Besonderheiten des kindlichen Organismus. — Die vier großen Wachstums- und Entwicklungsperioden. — Ablauf des Wachstums.

Die Behauptung mancher, der Organismus des Kindes sei lediglich eine nur „verkleinerte Ausgabe“ des Erwachsenen, trifft nicht zu, und zwar deshalb, weil der kindliche Organismus und seine Leistungen gewisse „Besonderheiten“ aufweisen, die wohl berücksichtigt werden müssen. Die Ursache dieser „Besonderheiten“ ist zum Teil bereits in der sozusagen „Unfertigkeit“ der kindlichen Organe, in der Veränderung der einzelnen Körperteile und ihrer Leistungen während der Wachstumsperiode, zum Teil in den gewissen Anforderungen des Wachstumsvorganges zu suchen, die der letztere, durch dessen Stärke das Kind sein Gepräge bekommt, an die Leistung der Zellen stellt. Man darf nicht übersehen, daß der kindliche Körper ein „wachsener“ Organismus ist und daß die Wachstumsleistung mit einem relativ höheren Stoffwechsel einhergehen muß, wenn auch diese Stoffwechselsteigerung in der alimentären Erhöhung des Kraftwechsels untergehen und deshalb larviert sein kann (vgl. E. HELMREICH). — Ferner ist darauf hinzuweisen, daß die „Sonderstellung“ des kindlichen Organismus sich auch in seinem eigenartigen Verhalten in bezug auf „krankmachende“ Schädlichkeiten äußert, indem der Verlauf der krankhaften Störung im Kindesalter durch andere Momente bedingt wird als bei dem Erwachsenen.

Das *gesamte Kindesalter* wird gewöhnlich in 4 Wachstums- und Entwicklungsperioden eingeteilt: 1. Die *Neugeborenenperiode*, die die ersten 10—12 Lebenstage — im „weiten Sinn“ 23—42 Tage — umfaßt und äußerlich durch Abstoßung des Nabelstrangrestes, durch den anfänglichen *Gewichtsverlust* sowie durch die meist eintretende Gelbsucht gekennzeichnet ist; 2. das *Säuglingsalter*, das die ersten 8—9 Lebensmonate umfaßt, während welcher Zeit das Kind unter normalen Verhältnissen von der Mutter allein genährt wird; 3. das *Kleinkindesalter*: vom vollendeten 1. bis zum 6. Lebensjahr (selbständiges Stehen und Gehen), — das 4. und 5. Lebensjahr wird auch als *Spielalter* bezeichnet; — 4. das *Schulalter*, das die Periode vom 6. bis zum vollendeten 14. Lebensjahr umfaßt. — Die Übergangsperiode von der Kindheit in das Erwachsenenalter heißt, wie bekannt, *Pubertät*, und ist u. a. durch Steigerung des Längenwachstums, durch Änderung der Körperproportionen, vor allem infolge starken Röhrenknochenwachstums und des noch länger anhaltenden Wachstums des Rumpfes, ferner durch Ausbildung der „sekundären“ Geschlechtsmerkmale, Hervortreten einer gewissen „seelischen Differenzierung“ usw. gekennzeichnet. — In der *Pubertätsperiode*, in der die *Geschlechtsdrüsen* eine rasche Entwicklung aufweisen, findet man charakteristische Veränderungen auch anderer *endokrinen* Drüsen; Rückbildungserscheinungen der *Thymus* und *Epiphyse* (Zirbeldrüse), Vergrößerung der *Schilddrüse* (Pubertätsstruma, s. unten).

Auf die im Verlaufe der ganzen Wachstumsperiode stattfindenden „Proportionsänderungen“ zwischen den Körperteilen, welche letztere sich in verschieden schnellem Tempo am Gesamtwachstum beteiligen, soll hier nicht

näher eingegangen werden. Einige Bemerkungen seien jedoch eingeflochten: Betrachtet man in gewisser Reihenfolge Körperteile bei Neugeborenen und Erwachsenen, so findet man in bezug auf die Proportionsänderungen ein ganz *entgegengesetztes* Verhalten (beim *Neugeborenen* ist z. B. die Sitzhöhe *länger* als das Bein, während sie beim *Erwachsenen* *kürzer* ist, usw.). Die *Beine* wachsen bis zur Pubertätsperiode intensiver als der Rumpf; ein anderes Verhalten stellt sich *während* dieser Periode ein, indem es zu einer *Dissoziation* zwischen Beinen und Rumpfwachstum und zum früheren Wachstumsabschluß der Extremitäten kommt.

Von anderen Veränderungen der einzelnen Körperteile während des Wachstums beanspruchen Interesse besonders die Veränderungen des *Brustkorbes*: *Zunahme* des *Brustumfanges* und *Gestaltsveränderung*, welche letztere für die Mechanik der Atmung und somit für die Atmungsart von großer Bedeutung ist. Es muß nämlich auf die rechtwinklige Stellung der maximal gehobenen Rippen zur Wirbelsäule beim Säugling hingewiesen werden. Bei dem Säugling kann infolge dieser Stellung der Rippen die Atmung durch Hebung und Senkung des Zwerchfelles, nicht durch Hebung der Rippen erfolgen. Sobald aber das Kind stehen zu lernen beginnt, erhalten die Rippen einen immer mehr schräg nach unten gerichteten Verlauf, was mit Zunahme der seitlichen Ausbiegungen des Brustkorbes und Erweiterung des Brustraumes sowie mit Entwicklung der *Brustkorbatmung* einhergeht; die letztere Atmungsart wird mit zunehmender Senkung des Brustkorbes immer ausgiebiger im Gegensatz zu der Zwerchfellatmung erfolgen. Wir sehen also, daß das Wachstum des Brustkorbes und die mit ihm Hand in Hand gehende Gestaltveränderung große Aufmerksamkeit beansprucht, denn sie ist für das wachsende Kind, und zwar für seine *Atmungsart*, von großer Bedeutung. — Vom 3.—7. Lebensjahr nimmt die Fähigkeit des Kindes, tief zu atmen, zu, was mit Vergrößerung der Menge der bei den immer ergiebiger werdenden einzelnen Atemzügen eingeatmeten Luft und gleichzeitig mit Verminderung der Häufigkeit der Atemzüge einhergeht; die Zahl der Atemzüge in der Minute, die am Ende des 1. Lebensjahres 25 beträgt, sinkt allmählich mit jedem Jahre, so daß das Kind am Ende des 8.—10. Lebensjahres 18 Atemzüge erzeugt. — Was nun die *Art* der Atmung (Brust- bzw. Zwerchfellatmung) anbetrifft, so kommt der *Unterschied* bei Knaben und Mädchen vom 10. Lebensjahre an zum Vorschein; während die ersteren mehr von Hebung und Senkung des Zwerchfelles (Zwerchfellatmung) Gebrauch machen, bedienen sich die *Mädchen* überwiegend der Hebung und Senkung der *Rippen* und somit des Brustkorbes (Brustkorbatmung). Die Gestaltung des Brustkorbes und somit die Art der Atmung kann jedoch von verschiedenen Momenten beeinflußt werden, von denen die Entwicklung der Bauchmuskulatur und die Füllung des Leibes besonders zu nennen sind.

Was die mit fortschreitendem Wachstum eintretenden Veränderungen der *inneren* Organe anbetrifft, so bedarf besonderer Würdigung das *Herz*, an dessen Kraft die Ansprüche infolge sowohl des Wachstums aller Körperteile als auch der zunehmenden Beweglichkeit des kindlichen Organismus immer größer zu werden pflegen. Die Reifeentwicklung geht mit einer sehr erheblichen Steigerung allgemeiner Wachstumsvorgänge einher — parallel mit diesen Vorgängen muß unbedingt das Wachstum des Herzens gehen, sonst kann es zu krankhaften Erscheinungen des Kreislaufsystems kommen.

Die Proportionsänderungen sollen nach STRATZscher Ansicht größere Beachtung bei der Beurteilung des Wachstums beanspruchen als die Änderung der Gesamthöhe des Körpers. Man darf aber nicht übersehen, daß die *Schwankungen* innerhalb der Proportionen bedeutend erheblicher sind als die artgemäßen Variationen der Gesamthöhe, worauf auch E. SCHLESINGER hinweist. — Hinsichtlich der „Varianten“ (Variationsbreite) der Körpermaße, auf deren notwendige Berücksichtigung M. v. PFAUNDLER hinwies, möchten wir nochmals bemerken, daß es sich hier nicht um pathologische oder Ausnahmefälle, sondern um *physiologische Über- und Unterwerte* handelt, die beiderseits des Mittelwertes liegen (Plus- und Minusvarianten).

Nun noch ein Wort über den natürlichen *Ablauf* des Wachstums. Zu bemerken ist zunächst, daß die Gestalt des menschlichen Organismus — abgesehen von individuell vererblichen Einflüssen — von zwei wesentlichen Faktoren — *Alter* und *Geschlecht* — abhängt. Die Wachstumsdauer wie der Wachstumsverlauf sollen bei Mann und Frau verschieden sein. Das *Wachstumsabschlußjahr* soll nämlich nach WEISSENBERG für den Mann das 23., für die Frau das 18. Lebensjahr sein, während CAMERER lediglich das 18. für den Mann und das 17. Lebensjahr für die Frau als Jahr des Wachstumsabschlusses rechnet. Die Wachstumskurven laufen bis zum 9. Lebensjahr für beide Geschlechter parallel, wenn auch die Knaben ein wenig größer zu sein scheinen. Vom 10.—15. Lebensjahr überholen die Mädchen hinsichtlich der Körpergröße die Knaben, von denen sie (Mädchen) dann dauernd überwachsen werden. Die erste Streckung wird also von beiden Geschlechtern gleichzeitig durchgemacht, während die zweite sich beim Mädchen verfrüht, das Wachstum also bei demselben in der Hauptsache mit dem 15. Lebensjahr — nach CAMERER — beendet ist; bei den Knaben dauert es mindestens bis zum 17. Lebensjahr an. Das Längenwachstum ist früher als das Gewichtswachstum vollendet. Aber auch das letztere weist, wie oben erwähnt, in seinem Verlaufe zwei Anstiege auf: 1. starker Zuwachs bei *beiden* Geschlechtern im 1. Lebensjahr; 2. in Zusammenhang mit der Pubertät in Erscheinung tretender größerer Anstieg, und zwar zwischen 12. und 16. Lebensjahr bei Mädchen, zwischen 15. und 18. Jahr bei Knaben. Im 10. und auch im 15. Lebensjahr sollen Mädchen und Knaben des gleichen Alters dasselbe Gewicht haben (FRIEDENTHAL), während insbesondere im 12.—13. Lebensjahr die Mädchen vorausseilen. Wie bekannt, wächst der Körper nicht in allen seinen Teilen gleichmäßig. Es liegt nahe, anzunehmen, daß „ein Glied eine um so geringere Wachstumsintensität hat und einen um so früheren Wachstumsabschluß im *extrauterinen* Leben besitzt, je früher es im *intrauterinen* Leben aufgetreten ist“ (RÖSSLE). Dies betrachtet WEISSENBERG als „Schlüssel für das Verständnis der Anfang- und Endform des Menschen“, was wohl für Kopf, Beine usw., jedoch „nicht für die innere Ausgestaltung des Körpers“ paßt (RÖSSLE).

### 11. Einfluß der Jahreszeit auf das Wachstum. Bedeutung des Geburtsmonats.

Von verschiedenen Forschern ist bestätigt worden, daß das Wachstum nicht das ganze Jahr hindurch gleichmäßig verläuft, sondern daß es gewisse gesetzmäßige *Schwankungen* in Zusammenhang mit dem Verlauf der *Jahreszeiten* aufweist, wobei es häufig zu *Habitusveränderungen* kommt. Von den Jahreszeiten soll also ein Einfluß ausgehen, wobei bald die Körperlänge, bald das



Körpergewicht beeinflusst wird. In den von MALLING HANSEN (1883) entdeckten periodischen Wachstumsschwankungen im Laufe der Jahreszeiten findet der Wechsel der Längen- und Massenzunahme unter physiologischen Verhältnissen seinen besten Ausdruck. Für die Längen- und Gewichtszunahme werden von HANSEN drei Perioden unterschieden: 1. Periode November/Dezember—März-April, während welcher eine mittelstarke *Längen-* und *Gewichtszunahme* stattfindet, und zwar mit *überwiegendem Längenwachstum*; 2. Periode März/April bis August, im Laufe welcher die *intensivste Längenzunahme* erfolgt, während das *Massenwachstum* sich *nicht vermehrt* und sogar eine *Gewichtsabnahme* zeigen kann; 3. Periode August (Mitte—Ende)/November (Ende)—Dezember (Mitte), die die *größte Gewichtszunahme* und die *schwächste Längenzunahme* aufweist. Diese dänischen Untersuchungsergebnisse hat 1895 SCHMID-MONNARD nachgeprüft; er konnte sie für Deutschland im wesentlichen bestätigen. Der größte Gewichtszuwachs soll auf den Winter, der größte Längenzuwachs auf den Sommer fallen. Er führt diese Periodizität auf die Wirkung der Sonne, auf den Einfluß der Wärme und des Lichtes zurück. — Die Kenntnis dieser Schwankungen bei fortlaufenden Untersuchungen derselben Individuen ist zweifellos wichtig. — Beachtung beansprucht folgende Gruppierung von SCHMID-MONNARD, die unseren klimatischen Verhältnissen besonders zu entsprechen scheint: Das *Längenwachstum* ist von Februar bis Juni mittelmäßig, von Juli bis August stark und von September bis Januar schwach ausgesprochen. Die *Gewichtszunahme* ist von Februar bis Mai = 0, während des Monats Juni schwach, von Juli bis Januar stark ausgesprochen. — Aus zusammenfassenden Zahlen kommt der wichtige Einfluß der Jahreszeiten auf das Wachstum am deutlichsten zum Ausdruck. So konnte W. F. PORTER (1920) die prozentuale Gewichtszunahme der *Schulkinder* im Laufe der ersten 5 Monate auf 1,89%, der letzten 6 Monate des Jahres auf 6,61% des Gesamtgewichts erreichen.

Aus den Untersuchungen, die F. NÆSS und C. SCHIÖTZ vor kurzem in der Volksschule in Oslo ausgeführt haben, geht hervor, daß im *Spätwinter* (um den März herum) das Körpergewicht im Verhältnis zur Körperlänge „relativ hoch ist“, während diese Relation im *Frühjahr* und *Vorsommer* „im Abnehmen“ ist; sie ist im *Frühherbst* (September) wiederum verhältnismäßig „hoch“, um in den folgenden *Herbst-* und *Wintermonaten* abermals „abzunehmen“. Es sind also „zwei Maxima des Gewichts im Verhältnis zur Länge“ festgestellt, und zwar „um den März herum und im Frühherbst“, während „gegen das Frühjahr und den Vorsommer bzw. den Spätherbst und Winter hin ein *Rückgang* zu beobachten ist“. Hervorzuheben ist noch, daß in dieser Hinsicht das Untersuchungsergebnis von 1931—1932 mit dem Ergebnis der 1922—1923 in Oslo ausgeführten Untersuchung in Einklang steht. Nach E. SCHLESINGER (1933) soll im *Frühjahr* ein *verstärktes Längenwachstum* einsetzen, welches sich bis zur Mitte des Sommers hinzieht; das *Gewicht* soll während dieser Zeitperiode lediglich *langsam* zunehmen, es kann sogar — nämlich bei Beginn des Sommers, bei der ersten Sommerhitze — zu einer bis August anhaltenden *Gewichtsabnahme* kommen, die alsdann durch eine *bis Januar* dauernde *Gewichtszunahme* ersetzt wird. Das *Längenwachstum* ist während dieser Periode gering bzw. mittelstark. Im *Sommer* bzw. *Hochsommer* weisen also die Kinder eine *schlankere* Form auf, während sie um die *Weihnachtszeit* *breiter* sind. Diese periodischen Wachstumsschwankungen gehen mit einer verschiedenen *Gesichtsfarbe* einher, indem die Kinder im *Sommer* ein

schmäleres und *braunes* Gesicht aufweisen, dagegen im Winter ein „*blässeres* Aussehen“ zeigen.

Ferner ist aus der von C. SCHIÖTZ im Jahre 1932 veröffentlichten Arbeit zu ersehen, daß hinsichtlich der Geburtshäufigkeit ein „Maximum“ und ein „Minimum“ anzunehmen sind, und zwar das „*günstige* Aprilmaximum“, weil nämlich die Kinder ihre erste „starke“ Entwicklung im Frühling und Sommer, also in den wärmsten und sonnenreichen Monaten durchzumachen haben, — und das *ungünstige* „Novemberminimum“, weil die erste Entwicklung der Kinder in den kältesten und dunkelsten Monaten stattfindet und weil im Januar-Februar, also mitten im Winter, der Gipfel der Sterblichkeitskurve zum Vorschein kommt. Das *Aprilmaximum* und das „Novemberminimum“ sollen als „biologisch“ angesprochen werden. — Wir wiederholen: Die *Geburt* etwa im „November“ herum *ist* anscheinend schon wegen des Gipfels der Sterblichkeitskurve (mitten im Winter) als *sehr ungünstig* aufzufassen, während die um den „April“ herum — mit dem zunehmenden Frühlingslicht usw. — als *sehr günstig* anzusehen ist. — Es muß hier darauf hingewiesen werden, daß die *Spätjahrkinder* *viel stärker* als die Frühjahrskinder der *Rachitis* ausgesetzt sind. Diese Auffassung wird mit Nachdruck von HULDSCHINSKY betont, nach dem „alle zwischen September und März geborenen Kinder als für Rachitis disponiert betrachtet werden müssen“. Es ist aber zu bemerken, daß eine vernünftige Säuglings- bzw. Kleinkinderpflege doch in hohem Maße ihre *vorbeugende* Wirkung auszuüben vermag.

Der russische Autor P. P. BLONSKY ist ferner auf Grund seines Materials zu dem Ergebnis gekommen, daß die *März-Maikinder* das *höchste Körpergewicht* und gleichzeitig auch den besten „*Intelligenzquotienten*“ aufweisen im Gegensatz zu den Oktober-Dezemberkindern, die in beiden Beziehungen hintenanstehen sollen. Die Ergebnisse von BLONSKY stehen zwar in Einklang mit den oben erwähnten Befunden, wonach der Monat *November* als biologisches *Geburtsminimum* (Gipfel der Sterblichkeitskurve) und der Monat *April* als biologisches *Geburtsmaximum* anzusehen sind, aber das Material, über welches dieser Autor verfügt, ist recht klein, indem die Gewichtsnummer sich nur auf 93 Kinder bezieht.

Beachtung verdienen sicherlich die vor kurzem von den norwegischen Autoren CARL SCHIÖTZ und BORGNY SELAND an zwei Osloer Volksschulen (1952 Schulkinder) ausgeführten Untersuchungen (Nachprüfungen) zwecks Beantwortung der interessanten Frage, ob der Geburtsmonat von irgendwelcher Bedeutung für die Zukunft des Kindes sein kann, bzw. ob die in einer weniger günstigen Jahreszeit geborenen Kinder tatsächlich ernststen Folgen ausgesetzt sind. Diese Autoren sind auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem Ergebnis gekommen, daß der „Geburtsmonat“ *keinen* nachweisbaren Einfluß auf die Gewichts- und Längenentwicklung der Kinder, und zwar im *schulpflichtigen* Alter hat. Trotzdem betonen die Autoren mit Recht, daß das jüngere Alter und vor allem die Säuglinge vom Standpunkt der Geburtsjahreszeit größte Beachtung verdienen, — denn die Geburt im Herbst oder Winter in Anbetracht der Rachitisbedrohung und des stattfindenden Sterblichkeitsgipfels im Januar-Februar ist „sicher als am wenigsten günstig anzusehen“, während dagegen die Geburt im Frühjahr „sicher am besten ist“. Sie ist in *dieser* Zeitperiode für das Gedeihen des Kindes deshalb als besonders vorteilhaft zu bezeichnen, weil das zunehmende Tages- bzw. Sonnenlicht sowie das sommerliche Klima der ersten Entwicklung des Kindes nur zugute kommen können.

Was die *Periodizität* des Wachstums bei *Säuglingen* anbetrifft, so konnte A. BLEYER in einer umfangreichen Statistik die *stärkste* Gewichtszunahme im Spätsommer-Herbst, die geringste Zunahme im Frühjahr und Frühsommer feststellen. — Hinsichtlich des *Längenwachstums* der *Säuglinge* ist aus den Ergebnissen von FRANK zu ersehen, daß ein steiler Wachstumsanstieg vom April bis Juni stattfindet, der dann mit einer erheblichen Abflachung in den heißen Sommermonaten einhergeht. Diese Ergebnisse stehen zwar nicht im Einklang mit dem oben Gesagten, aber sie sind — wie SCHLESINGER mit Recht bemerkt — „leicht erklärlich durch die besondere Empfindlichkeit der Säuglinge gegenüber der Sommerhitze“.

## 12. Wachstum jugendlicher Herzen und Sport.

Nur anhangsweise möchten wir hier ein Wort über *Wachstum* jugendlicher *Herzen* durch gewisse Sportarten bringen. Bleiben die Anforderungen an das Herz innerhalb der Grenzen seiner Leistungsfähigkeit, so wird von diesem Organ keine Wachstumszunahme zu erwarten sein. Gehen aber die Anforderungen an die Grenze der Leistungsfähigkeit heran, so muß der betreffende Muskel seine „Hubleistung“ vergrößern, und es kommt dann zum *Wachstum* desselben (H. HERXHEIMER). „Tatsächlich“ — sagt H. HERXHEIMER — „ist auch experimentell die Vergrößerung des Herzens bei einer großen Zahl von Vertretern der Dauerleistungen — nur um diese handelt es sich — von mir und von anderer Seite einwandfrei erwiesen“. — Das Großwerden des Herzens ist nicht nur beim Erwachsenen, sondern auch beim *Jugendlichen* festzustellen. HERXHEIMER konnte bei jugendlichen Straßenradrennfahrern Herzvergrößerung in vielen Fällen beobachten und bringt in Abbildungen zwei Beispiele für ein *Wachstum* des jugendlichen Herzens bei. Er betont dabei, daß es sich „auch beim Jugendlichen nicht um eine krankhafte Erscheinung, sondern um einen normalen Anpassungsvorgang“ handelt, der „für die Mehrzahl aller Menschen innerhalb der Variationsbreite ihrer Entwicklungsmöglichkeiten liegt“, und daß hier nur *Dauersportleistungen* in Betracht kommen; das Wachstum des Herzens tritt daher frühzeitig ein, jedoch erreicht es nicht sofort seine höchsten Grade. — Bei diesbezüglichen Untersuchungen muß natürlich die individuelle Variabilität in Rechnung gestellt werden. — Angesichts seines und des anderweitig veröffentlichten Tatsachenmaterials glaubt HERXHEIMER sagen zu dürfen, daß „es sich fast erübrigt, auf die Auseinandersetzungen einzugehen, mit denen KNOLL einigen dieser Tatsachen ihre Beweiskraft abzusprechen sucht“. Auch dafür, daß die KNOLLSche Behauptung, bei sporttreibenden Frauen seien keine Unterschiede in der Herzgröße gefunden worden“, nicht zu Recht besteht, spricht das einwandfreie Material von KRAL und POLLAND, die solche Unterschiede feststellen konnten. Ferner auf die Behauptung von RAUTMANN, die HERXHEIMERSche Annahme einer Herzvergrößerung „stehe im Gegensatz zu fast allen anderen Autoren“, bemerkt HERXHEIMER: „Das Gegenteil ist richtig: RAUTMANN und KNOLL sind die einzigen, die diese Vergrößerung bestreiten.“

Von dem Einfluß der *sportlichen* Betätigung auf den Wachstumsvorgang überhaupt und auf das Wachstum der Jugend in der Nachkriegszeit wird später die Rede sein.

### 13. Beschleunigung des Wachstumsvorganges. — Einseitiges Wachstum. — Einfluß der Rekonvaleszenz, der angestregten Muskeltätigkeit, des freien Gehenlernens, des Arseniks.

Von den klinisch und ätiologisch ausgesprochenen Fällen von Wachstumsstörung, vom raschen Verlauf des Wachstumsvorganges und pathologischen Endresultat (Riesenwuchs usw.), von welchen Fällen wir heute wissen, daß sie auf primären Störungen der innersekretorischen Drüsen beruhen, wird weiter unten die Rede sein. Hier wollen wir nur einfachere Fälle kurz erwähnen, die innerhalb der normalen Variationsbreite liegen, wenn sie auch bereits manche pathologischen Züge aufweisen. — Vor allem ist hier das *disproportionale Längenwachstum* zu erwähnen, das in der zweiten Streckungsperiode der Präpubertät bzw. der Pubertät stattfindet und das mit Wachstumsstörungen einhergeht; die letzteren überschreiten nämlich den physiologischen Zuwachs der *Länge* um das Doppelte und sogar mehr, während das Massenwachstum gewissermaßen zurückbleibt, ja sogar zum Stillstand kommen kann. Es handelt sich gewöhnlich in diesen Fällen von starkem *einseitigen* Wachstum, bei denen der ROHRERSche Index ein rasches Sinken zeigt, um muskelschwache, gewissermaßen *blasse* Kinder, deren Habitus asthenisch bzw. pastös und deren Leistungsfähigkeit wie Widerstandskraft häufig vermindert sind. Die nicht selten vorkommende *Wachstumsblässe* ist eine Begleiterscheinung, die das „Pathologische“ dieser Kinder mit *einseitigem* Wachstumsvorgang — große Körperlänge und relativ geringe Körperfülle — besonders kennzeichnet (vgl. K. BENJAMIN). — Die *Ursache* des *disproportionalen Längenwachstums* ist zweifellos in der *ererbten* Eigenheit des endogen bedingten Wachstumstriebes zu suchen. Denn die meisten Kinder mit diesem starken, einseitigen Wachsen stammen von hochgewachsenen Eltern. — Die Erreichung einer bestimmten Körperlänge überhaupt ist eine erbliche Funktion der Konstitution; sie ist erblich und familiär. — Bei den genannten Fällen von *einseitigem* Wachstum kann vielleicht daneben noch eine Art von „Überkultur“ mitwirken, wie es in manchen „reichen“ Familien der Fall ist (vgl. M. v. PFAUNDLER), wenn auch andererseits „Überernährung“ bzw. reiche Ernährung an und für sich kaum eine derartige einseitige Wuchsform im Gefolge haben kann. So bemerkt E. SCHLESINGER, daß „eine das Wachstum deutlich fördernde Ernährungsart nicht bekannt ist“. — Es muß aber hervorgehoben werden, daß bei diesen jugendlichen Individuen bereits während oder gegen Ende der Pubertätsperiode das Längenwachstum *ruhiger* verläuft, so daß es zu normaler Zeit zum Abschluß gelangt, wobei das „Pathologische“ verschwindet. — Ferner soll *nach* einer schweren Infektionskrankheit (Typhus, Scharlach usw.) eine Wachstumssteigerung zustande kommen können (CHLUMSKY, A. DELCOURT). Allerdings kommen in der Rekonvaleszenz Fälle von einer solchen Wachstumssteigerung, die die physiologischen Grenzen im Laufe der Streckungsperiode weit überschreiten, nicht häufig vor. Man darf sich dabei nicht durch eine Schlankheit infolge starker Abmagerung über den Wachstumsgrad täuschen lassen, worauf auch E. SCHLESINGER hinweist, der „kaum einmal“ eine außerordentliche Wachstumssteigerung nach einer überstandenen Krankheit feststellen konnte.

Weiterhin spricht man nicht selten von einem günstigen Einfluß auf den Wachstumsvorgang durch *angestrengte Muskeltätigkeit* — Turnen, sportliche

Betätigung usw. Im Verlauf von Muskelübungen kann man zwar zu stärkerer Gewichtszunahme kommen; man darf aber nicht übersehen, daß es sich hier eigentlich um Vermehrung der Muskulatur, um Fettansatz infolge Anregung des Stoffwechsels usw. handelt, welche Momente mit dem eigentlichen Wachstum nicht zusammengeworfen werden dürfen. — Tatsächlicher deutlicher *Zuwachs*, und zwar Längenzunahme, tritt gewöhnlich im Anschluß an *freies Gehenlernen* zutage. Der dem Kinde innewohnende „Bewegungsdrang“ spielt zweifellos die Rolle eines mächtigen *Wachstumsreizes*.

Wir geben gern zu, daß *körperliche* Betätigung gelegentlich günstige Wirkung auf das Wachstum auszuüben vermag; es handelt sich aber in solchen Fällen nur um eine „*Breitenentwicklung*“ bzw. um Förderung der „*Massenzunahme*“, nicht um „*Auftreiben*“ in die Länge, welche letzteres vielmehr *gehemmt* wird. So entwickelt sich der Wuchs der schon früh körperliche Arbeit leistenden *Landkinder* mehr in die *Breite*, während die *wohlhabenden* Kinder aus den *städtischen höheren* Schulen eher den *schlanken* Typus darstellen. — Wir wiederholen: Angestrengte Muskeltätigkeit wie sportliche Betätigung kann sich in Förderung des *Massenwachstums*, nicht aber in der *Längenwachstums* auswirken, welche letzteres hierdurch sogar *gehemmt* werden kann (s. noch unten). — Dasselbe scheint auch für den *Wachstumswach*s während der *Ferien* und der *Erholungskuren* zu gelten, denn es soll auch hier, wie die Untersuchungen von E. SCHLESINGER beweisen, sich mehr um die Förderung des *Massenwachstums* handeln, bei dem aber, wie erwähnt, Fettansatz und Zunahme der Muskelmasse mitwirken können. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß, wie aus den Untersuchungsergebnissen SCHLESINGERS hervorgeht, für die Gewichtszunahme im Laufe der *Ferien* wie der *Erholungskuren* nicht die Ernährung (Bildung von Fettreserven usw.), sondern der „*durch den Ferienaufenthalt gesetzte Reiz* (infolge Klimawechsels, Änderung des Milieus, Umstellung der gesamten Lebensweise usw.) maßgebend zu sein scheint, wobei die *Größe* des Reizes bzw. Anreizes *variieren* kann; er kann sogar für gewisse Kinder „*allzu groß*“ sein. Hinsichtlich der Wirkung von *Ferien* auf den *Wachstumsvorgang* der Schulkinder darf jedoch folgender Umstand nicht unbeachtet bleiben: Geht der Wechselreiz der Umstellung des Verhältnisses zwischen geistiger Arbeit und Erholung, also zwischen Schulbesuch und Freizeit, mit dem Reiz der Milieuänderung und des Klimawechsels, der neuen Umgebung, des Aufenthaltes auf dem Lande usw. einher, so kommt es deutlich zur Vermehrung des *Längenwachstums*, welches dann größer als die des *Gewichtswachstums* ist, so daß die Kinder — besonders die *Knaben* — einen *schlankeren* Habitus zeigen. Verbringen aber die Schulkinder ihre *Ferien* in einer „*Kindererholungsstätte*“, und zwar in reger Gemeinschaftsarbeit und mit eifrigem Sportbetrieb, so ist hier die Zunahme des *Gewichtswachstums* viel deutlicher und auch *nachhaltiger* als die *Längenzunahme*; der „*breitere*“ Typus *dieser* Kinder nähert sich mehr dem der „*Pykniker*“ (E. SCHLESINGER). — Ferner ist aus den Untersuchungsergebnissen von N. C. R. HERZBERG und KARL SCHIÖTZ, die sich auch mit dem Einfluß der *Ferien* auf die körperliche Entwicklung der Schulkinder befaßten, zu ersehen, daß der *Wachstumswach*s in größerer Gewichtszunahme und in kleiner Längenzunahme zum Ausdruck kommt.

Hinsichtlich der *medikamentösen* Beeinflussung des Wachstums möchten wir hier nur folgendes erwähnen: Während die verschiedentlich angestellten

Tierversuche darauf hinzuweisen scheinen, daß *Arsenik* eine Wirkung auf den Wachstumsvorgang auszuüben vermag, konnte A. VAN DEN ECKHOUT keine regelmäßige Einwirkung dieses Medikamentes auf das Wachstum im allgemeinen und somit auf die Länge der Knochen feststellen; er fand, daß die Knochen kompakter und schwerer, jedoch nicht länger wurden.

Vom Wachstum jugendlicher *Herzen* durch gewisse sportliche Anstrengung war bereits die Rede oben.

Es sei hier nochmals der durchschnittlichen *Übermäßigkeit* der aus *reichen* Familien stammenden Kinder Erwähnung getan. Bei den *unbemittelten* Kindern überwiegt das *Gewichtswachstum* gegenüber dem Längenwachstum, während bei *gutsituierten* Kindern es deutlich zur *Vermehrung* des *Längenwachstums* kommt. Wie bereits betont, hat M. v. PFAUNDLER, dem das Verdienst zukommt, auf den Unterschied im Wachstum bzw. Wachstumsrückstand zwischen den *gutsituierten* und *unbemittelten* Kindern aufmerksam gemacht zu haben, die übliche Ansicht, daß die *übermäßigen* Kinder der *Gutsituierten* die Norm darstellen, bestritten, indem er gezeigt hat, daß die Verhältnisse in bezug auf die *Übermäßigkeit* der *reichen* und die *Untermäßigkeit* der *armen* Kinder ganz *umgekehrt* liegen. Nicht die *Untermäßigkeit* der *Armenkinder*, wie bisher angenommen wurde, sondern die *Übermäßigkeit* der „*Reichen*“, die bei ihnen festgestellte größere Körperlänge, soll also das *Artwidrige*, die abnorme Entstehung darstellen. Dieser Autor bezeichnet mit *Proto-* bzw. *Hystero-* *Plasie* die Beschleunigung bzw. Hemmung der Entwicklung und somit auch des Wachstums als Teilerscheinung der gesamten Entwicklung. Die „*artwidrige*“ Wachstumsbeschleunigung, insbesondere das disproportionierte *Längenwachstum* bei Kindern aus *reichen* Familien, kann vor der Pubertät — in der Streckungsperiode — zutage treten. M. v. PFAUNDLER vertritt den Standpunkt, daß die Kinder *wohlhabender* Familien — durch eine besonders anreizende Ernährung — ein präzipitiertes *Längenwachstum*, also ein *einseitig* beschleunigtes Wachstum zeigen, daß es sich hier aber um *artwidriges*, künstlich vorzeitiges „*Verschieben*“ der Kinder *gutsituierter* Städter handelt und daß die Ursache dieser Abweichung von normalem Wachstum rein *exogener* Natur ist. Er vergleicht dies mit den Wassertrieben von Treibhauspflanzen. — Für die Richtigkeit der von v. PFAUNDLER vertretenen Ansicht spricht wohl die interessante Beobachtung, daß hochaufgeschossene Kinder unter dem Einfluß der Unterernährung während der Hungerblockade „deutlich seltener geworden waren“ (E. SCHLESINGER). Zu bemerken sei ferner, daß nach dem von M. v. PFAUNDLER vertretenen Standpunkt die breitere Körperform bzw. der gedrungene Körperbau der minderbemittelten Kinder — der *Arbeitskinder* — einen *Vorzug* vor den *gutsituierten* Kindern mit ihrem schlankeren Bau haben soll, besonders vor den hochgeschossenen *Gymnasiasten* mit ihrer „*überschlanken*“ Körperform, wobei der Wachstumsrückstand der minderbemittelten Kinder, der als „*artgemäß*“ bezeichnet sein soll, sich durch den günstigeren *Habitus* dieser Kinder — geringeres Zurückbleiben des Gewichts — zum „*Vorteil*“ umwandelt. Dieser Auffassung v. PFAUNDLERS schließt sich E. SCHLESINGER nicht restlos an, indem er den größeren, schlankeren Wuchs der *gutsituierten* Kinder als „*das Vorteilhaftere* und *Artgemäßere*“ ansieht; er gibt aber zu, daß der Nachteil des Wachstumsrückstandes der *Unbemittelten* durch das geringere Zurückbleiben ihres Gewichts, wenn auch nur „*zum Teil*“, wieder ausgeglichen wird.

Zuletzt sei anhangsweise ein kurzes Wort über den Wuchs der „hypoplastischen“ bzw. in der Entwicklung zurückgebliebener Kinder gesagt, wenn auch dem Entwicklungsrückstand dieser Kinder wohl anlagemäßige Vererbung oder auch langwierige Kränklichkeit zugrunde liegt. Interessant ist nämlich, daß die körperlich zurückgebliebenen *hypoplastischen* Kinder, ähnlich wie die *gut-situierten*, einen *schlankeren* Körperbau zeigen, während die Un- bzw. Minderbemittelten dagegen einen gedrungeneren Körperbau, also einen breiteren Typus aufweisen, und zwar infolge des ausgesprochenen Zurückbleibens im Längenwachstum. Die körperlich zurückgebliebenen Kinder, die im allgemeinen schlanker sind, unterscheiden sich somit von den unbemittelten mit ihrer „breiteren“ Form.

Was nun die interessante Frage nach der Vermehrung des Wachstums der Jugend *seit dem Kriege* anbelangt, so wird von dieser Erscheinung in einem besonderen, nämlich dem folgenden Kapitel, die Rede sein.

#### 14. Wachstumszunahme der Jugend in der Nachkriegszeit.

Sowohl Ärzte als Laien geben gefragt und auch ungefragt ihrer Verwunderung Ausdruck, daß ihre noch nicht erwachsenen Kinder — Söhne wie Töchter — im Verhältnis zu den Eltern auffallend *groß* sind. Und es liegt zweifellos eine fortschreitende *Zunahme* des *Längenwachstums* gegenüber den früheren Durchschnittszahlen vor. Das kommt besonders in der zweiten Hälfte des Kleinkindesalters und in dem ganzen Schulalter zum Ausdruck, wobei die schlanken Formen zunehmen und die breitgebauten abnehmen. — Beachtung verdient in dieser Beziehung die Angabe des Kollegen B., der darauf mit Nachdruck hinweist und nach der tieferen Ursache dieser auffallenden Erscheinung fragt. Diese Frage ist auch unseres Erachtens so aktuell und wichtig, daß wir es für angebracht halten, bei derselben zu verweilen und ihr sogar ein besonderes Kapitel zu widmen, um zu versuchen, nach der nicht leicht auffindbaren Ursache bzw. den ursächlichen Faktoren der auffälligen Wachstumszunahme seit dem Kriege zu fahnden. — Vor allem ist hier darauf hinzuweisen, daß die „militärärztlichen“ Untersuchungen *allein* kaum geeignet sind, die Ursache dieser biologischen Erscheinung des bedeutend erhöhten *Längenwachstums* der Nachkriegsjugend restlos zu klären, und zwar schon deshalb, weil es sich bei der Reichswehr usw. um eine „Auslese“ von Personen handelt. Wenn auch die militärärztlichen Untersuchungen sowie die beim Arbeitsdienst angestellten an und für sich von Bedeutung sind, können sie jedoch einen Wert für wissenschaftliche Zwecke lediglich dann haben, wenn sie als eine Fortsetzung der schulärztlichen Wachstumsuntersuchungen bzw. -kontrolle betrachtet werden können (vgl. TH. FÜRST)<sup>1</sup>. — Ferner ist zu betonen, daß die Beobachtungen der Wachstumsverhältnisse *während* der Kriegsjahre gezeigt haben, daß Veränderung der Ernährungslage und namentlich die *Unterernährung* zunächst eine Einbuße des *Gewichtswachstums* und nur *später* — wenn die Unterernährung *längere Zeit* dauerte — auch eine des *Längenwachstums* zur Folge hat. Während die Kinder bereits 2 Jahre nach dem Kriege *Gewichtsverlust* zeigten, litt das *Längenwachstum* erst *nach* 2 Jahren Schaden, wobei man den *Tiefstand* des *Längenwachstums* erst im Jahre 1920 feststellen konnte. — Gleichzeitig konnte man noch eine andere interessante Beobachtung machen,

<sup>1</sup> FÜRST, TH.: Med. Welt 1934, Nr 30, 1069.

daß nämlich die Verminderung des Längen- und Gewichtswachstums mit einer *Vermehrung* der *Brustmasse* einherging. Die Zunahme des *Brustumfanges*, welch letzterer nach BRUGSCH ein Maß für die Breiten- und Tiefenentwicklung darstellen dürfte und nach SCHLESINGER ein Körpermaß ist, das mit großer Regelmäßigkeit im Laufe der Entwicklung des Kindes steigt, ist vielleicht auf die Verkürzung der Unterrichtszeiten und die verlängerten Schulferien, kurz auf die *geringere* Beanspruchung durch die Schule während des Krieges zurückzuführen (vgl. J. KAUP und THEOB. FÜRST). Für *diese* Erklärung scheint die SCHLESINGERSche Beobachtung zu sprechen, daß „Sitzschäden“ (Verbiegungen der Wirbelsäule usw.) *während* des Krieges in hohem Maße *zurückgegangen* seien. — Große Beachtung beansprucht fernerhin die wichtige Beobachtung, die sich im *weiteren* Verlauf der Nachkriegszeit machen ließ und auf eine Art des „Reparationsmechanismus“, welcher in der Tendenz nach *Ausgleich* des Wachstumsverlustes besteht, hinweist. Die *steigende* Tendenz des Wachstums ließ sich zwar bereits vom Jahre 1922 ab erkennen, doch ist erst das Jahr 1924 der eigentliche Zeitpunkt, von welchem ab man berechtigt ist, von einem *Ausgleich* des Längen- und Gewichtswachstums — als Kriegsfolgen — zu sprechen. — Dafür, daß eine *Zunahme* des *Längenwachstums* der Jugend seit dem Kriege — gegenüber den früheren Durchschnittszahlen — tatsächlich vorliegt, sprechen ausführliche Arbeiten, die hierüber bestehen, wie die anthropometrischen Untersuchungen von G. WOLFF, TH. FÜRST und anderen Autoren. So weist das WOLFFSche, auf Grund der in der Zeit von 1924—1932 ausgeführten Untersuchungen gewonnene Material — an Schulanfängern und Schulentlassenen — auf eine ziemlich *auffällige Zunahme* des *Längenwachstums* bei Knaben und Mädchen hin, die 5—6 cm im Durchschnitt der gleichaltrigen Kinder beträgt, wobei Zuwachs der Größe und des Gewichts sehr ähnlich war. Diese von G. WOLFF und anderen Autoren festgestellte Tatsache des *erhöhten Längenwachstums* der Nachkriegsjugend stimmt auch mit der praktischen Beobachtung überein, daß nämlich die *Schulbänke* aus der Vorkriegszeit für die Jugend der *Nachkriegszeit* „nicht mehr passen“ und durch „größere“ Bänke ersetzt werden müssen (vgl. TH. FÜRST). — S. SAMELSON, der von dem ihm von seiner schulärztlichen Tätigkeit an *Breslauer Volksschulen* zur Verfügung stehenden Messungsmaterial Gebrauch machte, um die Befunde von WOLFF nachzuprüfen, konnte allerdings die WOLFFSchen Ergebnisse nicht bestätigen; er kam nämlich auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß die Feststellungen WOLFFS an Lernanfängern eines *Berliner* Bezirks „sich nicht verallgemeinern lassen“. Die meisten Autoren vertreten jedoch den Standpunkt, daß das bedeutend erhöhte *Längenwachstum* der Jugend *nach* dem Kriege als eine festgestellte Tatsache angesehen werden kann. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß die Vermehrung des Wachstums bereits *vor* dem Kriege verschiedentlich beobachtet worden ist und nur *vorübergehend* durch Krieg und Inflation unterbrochen worden zu sein scheint, daß also die Welle des *erhöhten Längenwachstums* auf eine *längere* Zeitperiode *vor* dem Kriege zurückreicht (G. WOLFF, KAUP-FÜRST, H. SCHADEWALDT). Die Wachstumsvermehrungstendenz scheint sogar bereits um mehr als 50 Jahre zurückzureichen (RÖSSLE). — Mit der *Deutung* dieser interessanten biologischen Erscheinung ist es überhaupt ziemlich schwierig, und zwar schon deshalb, weil Rhythmus, Ablauf und Endergebnis des Wachstumsvorgangs im wesentlichen *endogen* bedingt bzw. in der Hauptsache durch die



„Anlage“ bestimmt sind. — Von großer Bedeutung sind hier wohl die Wachstumsverhältnisse in *verschiedenen* Gegenden des deutschen Reiches. In dieser Beziehung ist das Buch von J. KAUP-TH. FÜRST zu erwähnen, in dem die Autoren versuchen, die Wachstumsverhältnisse in verschiedenen Reichsgegenden — auf Grund des in verschiedenen Zeitschriften vertretenen schulärztlichen Materials — einem zusammenfassenden Vergleich zu unterziehen. Aus diesen Untersuchungen geht nämlich hervor, daß die Vermehrung des Längenwachstums für die gesamte Jugend der deutschen Großstädte — also nicht für einzelne Gegenden nur allein — gelten soll, daß ferner diese Wachstumszunahme lediglich eine *Fortsetzung* einer bereits vor dem Kriege begonnenen und durch den Krieg nur vorübergehend unterbrochenen Steigerung des Wachstums darstellt und daß außerdem noch eine *Verkürzung* des Entwicklungsverlaufes und *Beschleunigung* des Eintritts der *Keimdrüsenreifung* stattgefunden hat. Eine Erklärung für die „Ursache“ dieser biologisch auffälligen und bedeutungsvollen Erscheinung gibt leider das KAUP-FÜRSTsche Buch doch nicht. — Die Beobachtungen über diese Erscheinung bei Stadtkindern gegenüber den Landkindern scheinen wohl darauf hinzuweisen, daß *Milieu*einflüsse von gewisser Bedeutung sind. Von den mannigfachen, das Wachstum beeinflussenden Umweltbedingungen scheint ja der Einfluß des *sozialen Milieus* von besonderer Bedeutung zu sein. — M. V. PFAUNDLER hat bereits vor 15 Jahren darauf hingewiesen, daß *Vermehrung* des Längenwachstums und Neigung zur *Frühreife* bei den Kindern gutsituierter Familien, also höherer Stände, festzustellen sind (s. oben). Diese interessante Erscheinung versucht man heute auf die Gesamtheit der großstädtischen Bevölkerung auszudehnen und allein durch Fehler in der Reizverteilung bei der „leib-seelischen“ Erziehung der Jugend zu erklären, was aber kaum zutreffen dürfte (vgl. TH. FÜRST). — Die Beobachtungen scheinen zwar dafür zu sprechen, daß das vermehrte Längenwachstum mit dem Sinken der Geburtsziffern und der Verkleinerung der Kinderzahlen in einzelnen Familien *parallel* geht. Man ist aber kaum berechtigt, aus dem „Parallelgehen“ dieser beiden Erscheinungen den Schluß zu ziehen, daß es sich tatsächlich um einen *kausalen* Zusammenhang derselben handelt, wie darauf auch TH. FÜRST mit Recht hinweist. Denn sollten Untersuchungen bei *kinderreichen* Familien wirklich feststellen, daß die *erstgeborenen* Kinder häufiger dem „*langgebauten*“ Konstitutionstypus, der eine raschere Wachstumstendenz zeigt, gehören als die „*später*“ geborenen, so hätte man sehr wohl das Recht, anzunehmen, daß für die Zunahme des Längenwachstums — neben den Fehlern in der Reizverteilung bei der Erziehung — auch die Verminderung und Kleinhaltung der Kinderzahlen bzw. eine mit derselben in Zusammenhang stehende „*Selektionswirkung*“ verantwortlich zu machen sei. Es wäre deshalb wünschenswert, in *kinderreichen* Familien diesbezügliche Untersuchungen vorzunehmen, um den Wachstumsrhythmus — der eigentlich, wie erwähnt, in der Hauptsache *endogen* bedingt bzw. in der Anlage begründet ist, bei den Angehörigen festzustellen, welcher Rhythmus mit der Zugehörigkeit zu lang- und breitgebauten Konstitutionstypen zusammenhängt. Hinsichtlich der einzelnen Körperbautypen ist bekannt, daß die *langgebauten* eine *schnellere* Wachstumstendenz im Vergleich mit den *breitgebauten* Körperbauformen aufweisen. — Zu bemerken ist hier, daß nach SCHLESINGER in bezug auf die Frage nach der Verteilung schlanker und breiter Körperbautypen sich im Säuglingsalter ein starkes Überwiegen nach der Seite der „*Pykniker*“ erkennen lassen soll, während für die

zweite Hälfte des Kindesalters und für das Schulalter eine fortschreitende Vermehrung der „schlanken“ und Verminderung der breiten Körperbauformen charakteristisch sein soll. TH. FÜRST weist jedoch auf die „Unsicherheit bei der subjektiven Beurteilung des Körperbautypus“ besonders im Säuglingsalter hin, so daß nach ihm „eine Verwertung der bisher vorliegenden Angaben . . . nur mit Vorsicht möglich ist“. — Vielleicht spielen hier „konstitutionelle“ Einflüsse mit. Dies um so mehr, als „die Konstitution des jugendlichen Nachwuchses nicht für alle Zeiten und alle Generationen gleichbleibt, sondern Schwankungen im positiven oder negativen Sinne unterliegen kann“. (KAUP und FÜRST.) — Hier kann die Abnahme der Infektionskrankheiten des Kindesalters durch rationelle vorbeugende Maßnahmen von gewisser Bedeutung sein, indem sie möglicherweise mit einer Zunahme solcher Konstitutionstypen einhergeht, die eine angeborene Tendenz zur Steigerung des Längenwachstums aufweisen. — Ferner könnten statische Beobachtungen der Wachstumsveränderungen bzw. Verschiebungen der konstitutionellen Entwicklung hier von Nutzen sein, wobei es sich um solches Material handeln soll, dessen Sammlung sowohl nach den Grundsätzen der „Variationsstatistik“ als nach den Gesichtspunkten der „Typenlehre“ zu geschehen hat. Es wäre deshalb wünschenswert, daß die Schule den im Laufe gewisser Zeitperioden zustande gekommenen Veränderungen der Konstitution — durch „Auslese“, durch „Umweltfaktoren“ — Beachtung schenke. — Gerade die Nachkriegszeit soll einen Beweis dafür liefern, daß sich „konstitutionelle“ Veränderungen vollzogen haben. Das bedeutend erhöhte Längenwachstum der Jugend nach dem Kriege und der Inflation scheint auf das biologische Gesetz hinzudeuten, welches lautet: Der Körper reagiert auf eine negative Reizwirkung einer Zeitperiode mit einer „positiven“ Phase (vgl. KAUP und FÜRST). — Andererseits aber ist eine Wachstumszunahme, wie erwähnt, bereits in der Vorkriegszeit *verschiedentlich* beobachtet worden, so daß das erhöhte Längenwachstum *nach* dem Kriege wahrscheinlich nur als eine *Fortsetzung* einer schon *vor* dem Kriege begonnenen und durch diesen kurz unterbrochenen Tendenz zur Steigerung des Wachstums aufzufassen ist. So hat der bereits 1919 verstorbene H. SCHADEWALDT auf die von ihm schon im *Vorkriegsjahrzehnt* festgestellten *vermehrten* Durchschnittswerte der *Körperlänge* der Jugend hingewiesen, welches gesteigerte Längenwachstum er durch die vermehrte *Sportbetätigung* erklären wollte, die nach ihm als „zusätzlicher Wachstumsreiz“ wirken soll. — KAUP und FÜRST machen zwar, wie erwähnt — neben Überstürzung des Längenwachstums — in ihrem Buche aufmerksam noch auf eine „Zusammendrängung und Verkürzung des Entwicklungsverlaufs“ — im Vergleich zur Vorkriegszeit —, was diese Autoren sogar als „das Wesentliche der Erscheinung“ ansehen: Das Wachstum ist in der Nachkriegszeit nicht nur vermehrt, sondern auch „rascher“ beendet. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß auch H. SCHADEWALDT neben der Erscheinung der Zunahme des Längenwachstums ebenfalls die Tatsache allgemeiner Entwicklungs*beschleunigung* bereits im *Vorkriegsjahrzehnt* betont. Dies, wie die Erhöhung des Längenwachstums erklärt dieser Autor durch vermehrte *Sportbetätigung*; die letztere soll nach seiner Auffassung das „wesentliche Agens“ für die in Frage kommende biologische Erscheinung sein, was aber nicht einer ersten Kritik standhält (s. o.). Auf Grund seiner Untersuchungen an sporteifrigen Schulkindern und Jugendlichen kam SCHLESINGER zu dem Ergebnis, daß „der Vorsprung dieser

Turner und Sportler sich vor allem auf funktionellem Gebiet äußert“, daß morphologisch vor allem der „Brustumfang“ und dann das „Körpergewicht“ günstig beeinflusst werden“, während der Antrieb des *Längenwachstums* „nur gering“ ist, daß eifriger Sport das Auftreiben in die Länge sogar *hemmt*. — Zu erwähnen ist noch die von E. W. KOCH soeben veröffentlichte Mitteilung, aus welcher zu ersehen ist, daß in dem Leipziger Gesundheitsamt das uns hier interessierende Problem seit 1½ Jahrzehnten bearbeitet wird und daß die Beurteilung des Materials darauf hinweist, daß es sich nicht nur um eine Zunahme der Durchschnittslänge und des Durchschnittsgewichtes, sondern um eine „Vorverlegung des gesamten Wachstums- und Reifungsprozesses“ — bzw. um „erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit, vollkompensatorische Verkürzung der Wachstumsdauer, Vorverlegung der Menstruation um 2 Jahre“ — handelt. Für die Erklärung der „Ursache“ wird die Theorie der „Heliogenen Akzeleration des menschlichen Wachstums“ herangezogen und dabei die Möglichkeit „bedenklicher“ Folgen sogar für das Volksganze erörtert, was uns indessen problematisch zu sein erscheint. — Auf die Frage nach der wahrscheinlichen *Ursache* der *Wachstumszunahme* der Jugend zurückkommend, erlauben wir uns unsererseits folgendes zu bemerken: Wenn auch exogene, umweltbedingte Umstände nach dieser Richtung in gewissem Umfange wirksam sein können — wie das „Breiterwerden“ durch sportliche Betätigung usw. —, liegt es andererseits nahe anzunehmen, daß hier auch *endogen* bedingte Faktoren nicht von zu unterschätzender Bedeutung sein können. Gedacht ist an den Einfluß der Funktion des *endokrinen Systems*, von der ja der Wachstumsvorgang überhaupt im weitgehenden Umfange abhängig ist. Für *diese* Annahme scheint der Umstand zu sprechen, daß außer der Vermehrung des Wachstums auch die Beschleunigung des Eintritts der Keimdrüsenreife bzw. Neigung zur Frühreife statthat. Es ist deshalb nicht ganz ausgeschlossen, daß gewisse *innersekretorische Drüsen*, deren Produkte bzw. Hormone mit den später zu erwähnenden Vitaminen auf das innigste verknüpft sind und Stoffwechselprozesse im Körper und im *wachsenden* Organismus auch das Gesamtwachstum sowie die Differenzierung der Organe steuern, auch an der uns hier interessierenden biologischen Erscheinung im gewissen Umfange beteiligt sind. Vielleicht handelt es sich um eine zeitliche qualitative Anomalie bzw. Dysfunktion, die jedoch innerhalb der normalen Breite liegt, vielleicht nur um eine Änderung in der *Korrelation* der innersekretorischen Drüsen. Diese Veränderung in der Funktion bzw. der Korrelation des endokrinen Systems dürfte vielleicht eine Zeitlang *vor* dem Krieg begonnen haben und nur vorübergehend durch den Krieg — vielleicht unter dem Einfluß gewisser umweltbedingter Umstände — unterbrochen worden sein (s. Kap. 26). — Ferner sei noch hier folgendes hervorgehoben: Wenn auch das *Längenwachstum* wie der gesamte Wachstumsvorgang in der Hauptsache in der Anlage bestimmt und somit ererb ist, darf man doch den Einfluß äußerer, *umweltbedingter* Faktoren nicht ganz außer acht lassen; daher ist eine „übertriebene Hochzüchtung“ infolge Überkultur — sowohl in diätetischer als auch in anderer Beziehung — möglichst zu vermeiden. Gedacht ist vor allem an die „schlanke“ Körperform der Kinder und Jugendlichen der bemittelten, *reichen* Schichten der Bevölkerung mit ihrer „artwidrigen“ *Längenentwicklung* im Gegenteil zu der gedrungeneren Körperform, zu der „artgemäßen“ *Breitenentwicklung* der Kinder der *minderbemittelten* Familien (M. v. PFAUNDLER), worauf schon mehrmals

in dieser Abhandlung hingewiesen worden ist. Dieser Rat, mehr gedrungene als schlanke Form zu erreichen, steht wohl nicht in Einklang mit der Erzielung der „schlanken Linie“, welche letztere heutzutage als „Schönheitsideal“ (?) aufgefaßt wird, welche aber für Kinder und Jugendliche abzulehnen ist. Die *Sportbetätigung* ist dagegen zu begrüßen. Andererseits ist gerade *jetzt* — in einer Zeit des „beschleunigten Wachstums“ und der „frühzeitigen Reifung“ — jede *Übertreibung* und *Überanstrengung* zu vermeiden. — Die *hochwüchsigen* Kinder sollten ferner mehr von der *aufrechten* Stellung (Gehen usw.) Gebrauch machen, denn diese bewirkt die *Abnahme* der Körperlänge, während die horizontale Lage diese Abnahme verhindert. Auch sollten sie zwar *genügend* schlafen, aber nach dem Erwachen *sofort* aufstehen und nicht länger im Bett liegen bleiben, um nämlich so möglichst bald die horizontale Lage durch die *aufrechte* Stellung zu ersetzen, welche mit einer *Abnahme* der Körperlänge einhergeht (vgl. Kap. 4).

### 15. Frühgeburten. — Zwillinge.

Vor allem ist zu bemerken, daß man den rein *zeitlichen* Begriff der „Frühgeburt“ bzw. des „Zufrühgeboreneins“ nicht mit dem rein *funktionellen* Begriff der „Debilität“ zusammenwerfen darf. Die Frühgeburt ist als eine Funktion der Reife („Unreife“) zu betrachten, während man unter der „Debilität“ die mangelnde Fähigkeit bzw. Unfähigkeit eines Neugeborenen, also auch Frühgeborenen, sich den Anforderungen des postfetalen Lebens anzupassen, zu verstehen hat. Ein debiles Kind braucht nicht unbedingt frühgeboren zu sein, wie andererseits nicht jedes frühgeborene Kind debil ist, wenn auch sowohl Frühgeburt — Neigung zur Frühgeburt an sich — als auch Debilität konstitutionell begründet sein können.

*Frühgeborene* zeigen entweder bereits nach der Geburt erhöhtes Wachstum, also einen lebhaften Wachstumstrieb, oder sie weisen im 1. Lebensjahr einen sehr langsamen Anstieg auf, jedoch holen sie später auf bis zur Erreichung der normalen Variationsbreite im 4.—8. Lebensjahr, oder aber — wenn es sich nämlich um schwache und kranke Frühgeborene handelt — erreichen sie weder die normale Länge noch das normale Gewicht. — Bei Frühgeburten mit einem *Anfangsgewicht* unter 2000 g (1500—2000) ist der Anstieg im 1. Lebensjahr ein *sehr langsamer*, wobei die Kinder immer hinter der Normkurve zurückbleiben. Während bei den an und für sich gesunden Frühgeburten die Gewichts- und Längenkurve annähernd gleichläuft, bleibt bei den kranken — konstitutionell krank geborenen oder durch langwierige Leiden (Rachitis usw.) krank gewordenen — die Vermehrung des Gewichts deutlich hinter dem Längenwachstum zurück. Doch erzielen alle diese frühgeborenen Kinder *schließlich* das innerhalb der „normalen Variationsbreite“ liegende Endresultat. Bei Frühgeburten aber mit einem Anfangsgewicht um 1000—1500 g ist die *Dissoziation* zwischen Längen- und Gewichtswachstum *groß* — das Gewicht bleibt längere Zeit und stärker hinter der Norm zurück als die Länge. Diese Frühgeborenen erzielen weder das normale Durchschnittsgewicht noch die Durchschnittslänge. Ihre spätere Wachstumskurve weist langwierige Stillstände im Massenwachstum auf. „Unreife“ Kinder bieten gewöhnlich ein Bild „relativer Lebensschwäche“ dar, welche letztere sich in gesteigerter Gefährdung durch verschiedenartige Exogene Schäden des postfetalen Lebens äußert (M. v. PFAUNDLER). Handelt es sich

um ein neugeborenes Kind, das sich während des Fetallebens völlig normal entwickelt hat, das aber infolge eines Traumas oder anderer äußerer Ereignisse vorzeitig auf die Welt gekommen ist, so ist dieses frühgeborene Kind zwar leichter und kleiner als ein zu normaler Zeit geborenes Kind, doch kann man hier nicht von einer konstitutionellen Wachstumsstörung sprechen, auch wenn das Kind einige Monate nach der Geburt kleiner und kürzer ist. Sollte es aber infolge konstitutioneller Abweichung von der Norm bei den Eltern zur vorzeitigen Geburt kommen, so kann es zur Wachstumsstörung beim Kinde führen; dies um so mehr, als infolge konstitutioneller Abartung usw. auch eine Wachstumsstörung beim Fetus vorliegen kann. Frühgeburten *mit* Wachstumsstörung kommen häufiger deshalb vor, weil sie öfter infolge konstitutioneller Abweichung von der Norm oder infolge Keimschädigung der Eltern zustande kommen als infolge eines äußeren Ereignisses, wie psychischer Affekt der Mutter, Trauma usw. Handelt es sich um ein „untergewichtig“ geborenes Kind, so ist es auch vom praktischen Interesse aus wichtig, vor allem festzustellen, ob dasselbe eine „Frühgeburt“ ist, die infolge äußerer Ereignisse oder konstitutioneller Abartung der Eltern bzw. Keimschädigung derselben erfolgte, oder ob es etwa ein „debiles“ Kind, ein „hypoplastisches“ oder lediglich ein „kleines Kind“ kleiner Eltern ist (vgl. R. LEDERER). Zu dem bereits Angeführten möchten wir noch folgendes hinzufügen: Nach der Geburt machen die Frühgeborenen oft einen relativ lebensfähigen Eindruck, aber bald liegen sie — infolge eingetretener Erschöpfung — „bewegungs- und lautlos“. Sie atmen oft *unregelmäßig*, wobei die CHEYNE-STOKESSche Atmungsform abwechselnd mit dem gleichmäßigen Atmungstypus in Erscheinung tritt. Ferner erinnert der Thorax an „Trichterbrust“, die aber nur als eine *Pseudotrichterbrust* zu bezeichnen ist, denn es handelt sich hier um eine vorübergehende Erscheinung, die vor allem von der abnormen Weichheit der Rippen und des Sternums herrührt; die tiefen Einziehungen in der Mitte des Sternums — großes, tiefes Grübchen bei jeder Einatmung — kommen gegen die 2.—3. Woche zum Verschwinden. — Die *untere* Geburtsgewichtsgrenze pflegt bei 700—800 g zu liegen, denn man hat *kleinere* Kinder nicht am Leben erhalten können (YLPPÖ). — Die Durchschnittskurve des Längenwachstums verläuft in den ersten 4—5 Lebensjahren *unterhalb* der Ausgetragenen, dann aber fällt sie mit der letzteren zusammen, was ja darauf hinweist, daß die Schäden im Längenwachstum sich allmählich ausgeglichen haben; bereits im Schulalter gleicht die Länge der Frühgeburten der der gleichaltrigen ausgetragenen Kinder. Auch das Körpergewicht der Frühgeburten wird *etwas später* ebenso groß als das der gleichaltrigen ausgetragenen Kinder; das Verhalten des *Gewichtswachstums* weist also annähernd gleiche Verhältnisse auf. — Die angeführten *Abweichungen* in bezug auf das Längen- und Massenwachstum sollen nicht zufällige, sondern *charakteristische* Erscheinungen für die Mehrzahl der Frühgeburten darstellen (A. YLPPÖ). — *Nach* dem Ausgleich zeigen die Wachstumskurven der Frühgeborenen den weiteren Verlauf, der in der *Erbmasse* der Kinder bzw. bereits in der Konzeption bestimmt worden ist.

Ferner soll das gesamte Material der Kinderkliniken 20—30% untergewichtig oder lebensschwach geborene Kinder aufweisen. — Für die frühzeitige Geburt werden entweder gelegentliche Zufälle (Trauma usw.) oder akute bzw. chronische Erkrankung der Mutter sowie der Frucht verantwortlich gemacht. Von gewisser Bedeutung scheint die habituelle (familiäre) Frühgeburt

zu sein. Hierbei spielt auch die *Zwillingschwangerschaft* eine Rolle (s. unten). — M. v. PFAUNDLER unterscheidet 6 Typen, und zwar: gewöhnliche untermaßige und unreife *reine Frühgeburten* — meist untermaßige Zwillingsgeburten zu normalem Termin — untermaßige *Hypoplasie* — meist untermaßige und lebensschwache *Kinder kranker Mütter* — untermaßige, unreife, lebensschwache *Frühgeburten kranker Mütter* und lebensschwache *krankte Kinder*. — Weiterhin zeigen nicht alle Frühgeburten eine frühzeitige Ausstoßung der Frucht, denn ein kleiner Teil wird „ausgetragen“ geboren. — Zu bemerken ist ferner, daß der Anteil der *Lues* — wie die Statistik beweist — nicht so erheblich ist, wie dies üblicherweise angenommen wird. — Als Frühgeburtszeichen bzw. Merkmale der *Unreife* sind außer den geringen Körpermaßen folgende zu erwähnen: Die *Länge der Nägel*, von der man jedoch kaum berechtigt ist, Schlüsse auf das Alter zu ziehen, *sehr geringes Fettgewebe*, oft mangelhaft ausgebildete *Ohrmuscheln*, ferner *Abweichung der Körperproportionen*: großer Kopf und auffallend kurze Beine; weiterhin sind die Hoden oft nicht im Hodensack, sondern entweder noch in der Bauchhöhle oder im Inguinalkanal. — Was nun die *Mortalität* der Frühgeborenen anbelangt, so schwankt sie — in Abhängigkeit von der Beschaffenheit des betreffenden Materials sowie von den Pflegebedingungen — zwischen 30—60%. Ein sehr großer Teil der Frühgeborenen stirbt entweder bald nach der Geburt oder im 1. Lebensjahr bzw. in den ersten Lebenstagen. Je kleiner das Geburtsgewicht des Kindes, desto geringer sind die Chancen auf weitere Erhaltung des Lebens. Auch die Ätiologie der Frühgeburt kommt bei der Mortalität in Frage; ein besonders großer Teil der *luischen* Frühgeburten (etwa 75%) stirbt schon im 1. Lebensjahr. — In den späteren Lebensjahren gleicht jedoch die Mortalität der Frühgeburten der der ausgetragenen Kinder.

Nun ein Wort über *Zwillinge*. Diese zeigen gewöhnlich infolge Konkurrenz hinsichtlich Ernährung und Raum mehr rückständiges Gewicht als Länge. Bei *eineiigen* Zwillingen verlaufen die Wachstumskurven häufig ganz parallel, so daß das Wachstum durch Erkrankungen gleichmäßige Störung erfährt. — Es muß darauf hingewiesen werden, daß die Anzahl der *Zwillingskinder* für die *Häufigkeit* der Frühgeborenen von großer Bedeutung ist, denn  $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{3}$  aller Frühgeborenen sind Zwillinge.

#### 16. Ursache des Wachstums. — Quellen der Wachstumsförderung und der Wachstumsstörungen. — Exogene Faktoren: Ernährung.

Was nun die Frage nach den *Quellen* des menschlichen Wachstums anbetrifft, so sind vor allem zu unterscheiden: 1. die eigentliche *primäre Ursache* des sich in so verschiedenen Erscheinungen manifestierenden Wachstumsvorganges, welcher Ursache der letztere seinen *Ursprung* zu verdanken hat; 2. die *sekundären, auslösenden* Faktoren. Als *Hauptursache* des Wachstums ist der dem Körper innewohnende, im Keim, also durch die Anlage gegebene und durch die Befruchtung in Gang gesetzte *Wachstumstrieb* zu bezeichnen, der das formale und chemische Geschehen im wachsenden Organismus bewirkt bzw. beherrscht. Das endokrine System und verschiedene andere Faktoren können den Wachstumstrieb in *verschiedener* Richtung beeinflussen, während die *Schwere* nur einen „negativen“ Einfluß auf ihn auszuüben vermag, weil sie ihm in bezug auf die Körperlänge nur entgegenarbeitet. Denn, wie oben

erwähnt, beginnt gerade durch das Gesetz der Schwere die *Körperlänge* morgens bzw. gleich nach dem Aufstehen abzunehmen und erreicht diese Abnahme nach einigen Stunden das kürzeste Maß. Die verschiedenen exogenen wie auch endogenen Faktoren, von deren Zuhilfenahme der regelrechte Wachstumsgang abhängig ist, sind wohl als sehr wichtig, jedoch als *sekundäre* auslösende Momente zu bezeichnen. So ist die Stoffzunahme als sekundärer Faktor zur Fortdauer der Zellvermehrung usw. notwendig. — Der endogene, angeborene und erbliche *Wachstumstrieb* ist es, das — vorausgesetzt, daß er keine bzw. nur geringe Hemmung erfährt — alles Lebendige zu wachsen veranlaßt, und zwar durch die prädisponierte *Wachstumstendenz*. Bereits die Tatsache, daß selbst im Hungerzustand, wo die anregenden Einflüsse der Ernährung auf das Wachstum fehlen, das letztere nicht völlig zum Verschwinden kommt, und daß ferner, sobald dem hungernden Organismus ausreichende Nahrung zugeführt wird, das Versäumte im Wachstum bald wieder nachgeholt wird, spricht wohl dafür, daß der Wachstumstrieb der Zellen als *Hauptursache* des komplexen Phänomens des Wachstums angesehen werden muß, der unter normalen Verhältnissen durch eine Reihe von Faktoren *zweckentsprechend* reguliert wird. Wichtig ist es, zu wissen, daß der Wachstumstrieb bei verschiedenen Kindern *verschieden* groß ist. So ist wohl die Tatsache zu erklären, daß es einerseits stark aufschießende, andererseits unter dem Durchschnitt zurückgebliebene Kinder gibt, wobei es sich in beiden Fällen durchaus nicht unbedingt um pathologische Zustände zu handeln braucht. — Trotzdem ist es wichtig, den „Abweichungen“ vom normalen Wachstumszustand so frühzeitig als möglich Aufmerksamkeit zu schenken. Denn es gibt Schädlichkeiten, die die richtige und völlige Entfaltung des Wachstumstriebs *hemmen* und *Wachstumsstörungen* verursachen, die aber beseitigt werden können und müssen, damit dann ein normales Wachstum erfolgt.

Unter den *sekundären* Faktoren, die für den regelrechten Ablauf des komplizierten Wachstumsvorganges sorgen, sind sowohl die *exogenen* als die *endogenen* Momente zu unterscheiden.

Wir wollen nun zunächst die *exogenen* Faktoren besprechen. Von diesen Wachstumsfaktoren steht die *Ernährung* an Wert und Bedeutung sicherlich obenan, wobei bereits hier hervorzuheben ist, daß *Unterernährung* sowohl quantitativer als auch qualitativer Art den Wachstumsprozeß zu *hemmen* vermag. — Es muß überhaupt darauf hingewiesen werden, daß der Grund sehr vieler Wachstumsstörungen gerade in den Störungen der *Ernährung* zu suchen ist. Die *Unterernährung* kann sich erst dann an der Wachstumsfunktion bemerkbar machen, wenn die vorhandenen Reserven der Nahrungsstoffe erschöpft sind. Bis dahin kann es wohl unter dem Zeichen einer in jeder Beziehung ausreichenden Ernährung stehen, unter dem Zeichen der sozusagen „Wachstumsfälschung“; denn die Wirkung der verhüllenden Reserven hält die Folgen „ungenügender“ Ernährung noch überdeckt. Nur mit dem Abklingen dieser Wirkung ist den Ernährungsstörungen beim Kinde die Möglichkeit des Auftretens gegeben. Es ist ohne weiteres verständlich, daß die zur Störung führende *Unterernährung* im Kinde vor allem einen *wachsenden* Organismus trifft, der auf diesen Schaden anders reagiert als ein Organismus nach Abschluß des Wachstums. — Soll die Unterbilanz und nach Erschöpfung der Reserven das Wachstum weitergehen, so geschieht es auf Kosten der Körperbestandteile,

wobei es dann zu „Disproportionen“ des Wachstums kommt und nicht nur das Körpergewicht, sondern die Körperlänge hinter der normalen Grenze zurückbleiben, wie dies aus den entsprechenden Wachstumskurven zu ersehen ist. Die im Säuglingsalter nicht selten zur Beobachtung kommende „Unterernährung“ (Hungerzustand) beeinträchtigt, wenn diese länger dauert, und mit dem beim Säugling sich allmählich einstellenden „atrophischen“ Zustand einhergeht, auch das Längenwachstum. Sonst setzt sich bei Ernährungsstörungen im Säuglingsalter, wenn diese nicht eine gewisse Intensität (Schwere) und Dauer überschreiten, das Längenwachstum fort, trotzdem das Gewicht nicht zunimmt, sondern sogar abnimmt. Neben dem Alter des Säuglings hängt die Wachstumsstörung vor allem von der Intensität und Dauer der betreffenden Ernährungsstörung ab; es kommt regelmäßig zu *Dissoziationen* des Längen- und Gewichtswachstums (staturalen und ponderalen Wachstums), wobei das Gewicht in viel höherem Maße leidet als die Länge. Der LIVISCHE INDEX, der bei den aus armen Familien stammenden Säuglingen 2,8—3,0 zu betragen pflegt, sinkt auf 2,7—2,6 (M. v. PFAUNDLER). — Bei der sowohl mit Gewichts- als auch mit Längenwachstumsstillstand einhergehenden *Pylorusstenose* — wegen Mangel an Wasser — wächst nach Aufhören der Stenose das zurückgebliebene Längenwachstum sofort mit beschleunigter Energie bis zum normalen Längenwachstum. Dasselbe gilt für schwere *Dyspepsien*, wenn die Ernährung wieder günstig wird. — Hervorzuheben ist, daß bei Säuglingen, nach vorhergehendem Wachstumsstillstand, Zufuhr des *Wassers* wachstumsfördernd wirken kann (L. FR. MEYER). — Es muß darauf hingewiesen werden, daß der *Wachstumstrieb* auch nach sehr schweren Ernährungsstörungen nur selten dauernd leidet bzw. eine dauernde Wachstumshemmung zur Folge hat. — Während des Krieges zeigten die Schulkinder einen Rückstand in der Längenentwicklung. — Es muß jedoch ausdrücklich betont werden, daß die einzelnen Nahrungsbestandteile sicherlich für das *Wachstum* von *verschiedener* Bedeutung sind und daß es sich deshalb bei der Unterernährung nicht bloß um unzureichendes Nahrungsquantum allein zu handeln braucht. Denn auch eine genügende, in quantitativer Beziehung, aber nicht richtig *qualitativ* zusammengesetzte Nahrung kann eine schädigende Wirkung auf das Wachstum ausüben; in diesem Falle, wo man also mit dem Fehlen bzw. mit der Knappheit eines oder gar mehrerer für das Wachstum des Organismus unentbehrlicher Nahrungsbestandteile zu tun hat, kann man wohl von einer *qualitativen* oder *partiellen* Unterernährung infolge *falsch* zusammengesetzter Kost sprechen; der in Frage kommende Nahrungstoff ist nämlich den Bedürfnissen des *wachsenden* Organismus nicht angepaßt, was eine Wachstumsstörung zur Folge hat. Diese Erkenntnis ist wiederum nicht nur für den Pädiater und Arzt überhaupt von großer Bedeutung, sondern auch für den Landwirt von erheblichem praktischen Nutzen; denn der letztere ist in der Lage, ein quantitativ ausreichendes und überhaupt anscheinend gutes, jedoch das Wachstum wenig oder gar nicht förderndes Futter durch einen *zweckentsprechenden*, wenn auch nur kleinen Zusatz „vollwertig“ zu machen. — Unter den *exogenen* Faktoren nimmt also in bezug auf das Wachstum die zur Erhaltung der Körpersubstanz und des Bestandes dienende *Ernährung* den *ersten* Platz ein. — Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß es sich klinisch herausgestellt hat, daß *intermittierender* Hunger in Form von Fasten nicht nur keinen Schaden in bezug auf das Wachstum anrichtet, sondern sogar



einen förderlichen Einfluß zeitigen kann (vgl. M. v. PFAUNDLER). — *Gewichtszunahme* im Sinne einer Mästung (Depotbildung) muß von dem Längenwachstum, und zwar in der Praxis unterschieden werden; das Längenwachstum ist vom Massenwachstum unabhängig. — Die zahlreichen Beobachtungen in bezug auf die Resultate eines Ersatzes der Ernährung an der Mutterbrust durch „künstliche“ Kost haben gezeigt, daß Kinder an der Mutterbrust wie auch Ammenkinder das *beste Wachstum* aufweisen, daß danach die Buttermehlnahrung sowie Halbmilch mit 17% Rohrzucker kommt, daß ferner das Wachstum bei Halbmilch allein langsamer und bei Eiweißmilch am geringsten erfolgt. — Die Angaben zahlreicher Autoren, die sich in ihren Arbeiten mit Messungen an Schulkindern, und zwar sowohl während als nach dem Kriege befassen, lauten für die *erste Hälfte* des Krieges *günstig*; der Umstand, daß das Wachstum lange Zeit *nicht* gestört worden war, ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, daß die durchschnittliche Ernährung *vor* dem Kriege eher *überreichlich* war. Deshalb wurden „Störungen“ — zunächst Gewichtsrückgang — erst vom Jahre 1917 ab beobachtet. — Einbuße an *Längenzuwachs* betraf besonders Kinder aus *wohlhabenden* Familien (M. v. PFAUNDLER). SCHLESINGER konnte den Verlust am stärksten bei den *Gymnasiasten* feststellen. — Als Grundlage für den wachsenden Organismus ist, wie bekannt, die Anwesenheit *aller* zu seinem Aufbau erforderlichen chemischen Bausteine bzw. stets Zufuhr derselben für den Ansatz neuer lebendiger Substanz, und zwar während der ganzen Wachstumsperiode notwendig. Ohne stets Zufuhr aller unentbehrlichen chemischen Bausteine einerseits und ohne Energiezufuhr andererseits gibt es kein Wachstum lebendiger Substanz. Von den Nahrungsstoffen, die sich für die menschliche Ernährung als *unentbehrlich* erwiesen haben, beanspruchen unsere besondere Beachtung die *Eiweißkörper*, *Mineralstoffe* und *Vitamine*. Wir halten es deshalb für angebracht, über diese Stoffe ein Wort zu sagen. Hinsichtlich der *Eiweißkörper*, aus denen sich die Zellen des gesamten Organismus aufbauen, ist vor allem darauf hinzuweisen, daß sie — im Gegensatz zu den Kohlehydraten und Fetten, die sich bei der Ernährung weitgehend zu vertreten vermögen (2,3 g Kohlehydrate leisten dasselbe wie 1 g Fett) — *unersetzbar* sind und deshalb einen besonders wichtigen Nahrungsbestandteil darstellen. Ferner ist es sehr wichtig, die *Zusammensetzung* der Eiweißkörper scharf ins Auge zu fassen. Denn die Wirksamkeit des *Nahrungseiweißes* ist nicht von der Menge desselben allein abhängig, vielmehr von seiner Vollkommenheit bzw. Unvollkommenheit, welche letztere Eigenschaften wiederum mit der Anwesenheit bzw. Abwesenheit bestimmter *Bestandteile* der Eiweißkörper auf das innigste verknüpft sind. Diese Bestandteile sind hochmolekulare Körper, welche kolloidale Lösungen bilden und durch Kochen mit verdünnter Säure in ihre Bauelemente, *Aminosäuren*, zerfallen. Im Darm findet die Aufspaltung des Nahrungseiweißes bis zu den freien Aminosäuren statt, aus denen sich dann der Körper das „arteigene“ Eiweiß bildet (sog. „Resynthese“). Es gibt 18 verschiedene Aminosäuren: Cystin, Lysin, Tryptophan, Arginin usw., die als lebenswichtige „Bausteine“ angesehen werden müssen. In „arteigenes“ Eiweiß vermag der Organismus lediglich dasjenige *Nahrungseiweiß* zu verwandeln, in welchem sich *alle* für den Aufbau des Körpers — bzw. Zelleiweiß erforderlichen Bausteine (Aminosäuren) in ausreichender Menge finden; *solches* Nahrungseiweiß wird als biologisch *hoch-* bzw. *vollwertig* angesehen, während dasjenige, dem ein oder mehrere

Bausteine bzw. Aminosäuren *fehlen*, als *unter-* bzw. *minderwertig* bezeichnet wird. Dieser Unterschied zwischen biologisch *hochwertigem* und *minderwertigem* Eiweiß verdient deshalb besondere Beachtung, weil die Eiweißstoffe in bezug auf die in ihnen enthaltenen Aminosäuren *verschieden* zusammengesetzt sein können. So wird der zu eiweißähnlichen Stoffen (Albuminoiden) gehörige *Leim* ähnlich wie echtes Eiweiß zu freien Aminosäuren abgebaut; doch kann der Mensch bei längerem Gebrauch einer Nahrungsform, deren Eiweiß fast völlig durch Leim ersetzt wird, allmählich an Eiweißmangel zugrunde gehen; die Ursache dieser fatalen Tatsache ist darin zu suchen, daß im Leim die Aminosäure „*Tryptophan*“ ganz fehlt und die Säuren „*Tyrosin*“ und *Cystin* lediglich in ganz kleinen Mengen vorhanden sind. Der Leim ist deshalb als *minderwertig* zu bezeichnen und kann schließlich zu den Folgen „partieller“ Unterernährung führen. Gibt man aber dem unterwertigen Leim die ihm fehlenden Aminosäuren hinzu, so verwandelt man ihn in einen hochwertigen Eiweißkörper. Das *unzweckmäßige* Eiweiß kann also, wenn nur die Wahl *richtig* ist, durch ein anderes ergänzt werden, das die fehlende bzw. fehlenden Aminosäuren enthält, obwohl es an sich ebenfalls ungünstig ist. — Wir wiederholen: Die Kenntnis des *Unterschiedes* zwischen dem biologisch hoch- und minderwertigen Eiweiß ist in bezug auf das *Wachstum* von sehr großer Bedeutung, und zwar sowohl für die Ernährung des Menschen als auch für die landwirtschaftliche Produktion. — Zu den weiteren lebenswichtigen Bestandteilen unserer Nahrung gehören die *Mineralstoffe* (Salze verschiedenster Art), deren Bedeutung für das Wachstum keinem Zweifel unterliegt; sie dienen u. a. zur Festigung des Muskelgewebes und bei ihrem Fehlen in der Nahrung steht der Wachstumsvorgang still. Während der Wachstumsperiode findet, wie erwähnt, eine dauernde Zunahme der mineralischen Bestandteile des Körpers statt. Andererseits darf man nicht übersehen, daß meist *ein* Mineralstoff nicht in der Lage ist, die Rolle eines anderen bzw. eines fehlenden zu übernehmen, den letzteren also zu ersetzen.

### 17. Ernährung (Fortsetzung): Vitamine. — Ungesättigte Fettsäuren.

Es bleiben uns noch die mit dem Namen „Vitamine“ bezeichneten lebenswichtigen Nahrungsbestandteile zu besprechen, deren Fehlen in der Nahrung charakteristische Krankheitsbilder, „Avitaminosen“ genannt, hervorruft, und die in bereits winzigen Mengen ihre spezifischen biologischen Wirkungen im Organismus entfalten. — Die Einwirkung dieser Stoffe auf das Wachstum und den Ansatz des Körpergewichts ist als eine ihrer wesentlichen Eigenschaften zu bezeichnen. Dies ist ja begreiflich, denn das Fehlen der Vitamine gerade in dem Kindesalter, in welcher Lebensperiode das Wachstum eine der wichtigsten Aufgaben des Körpers zu erfüllen hat, muß sich ganz besonders auswirken, und zwar Stoffwechselstörungen zur Folge haben, die sich in einem mangelnden Ansatz des Körpergewichts wie der Körperlänge äußern dürfen. Es muß ferner darauf hingewiesen werden, daß das frühe Kindesalter den *verstärkten* Bedarf an Aufbaustoffen benötigt, während es im Gegenteil zum Erwachsenen *nicht* über größere Reserven zu verfügen vermag. — Man unterscheidet 5 Vitaminarten, die mit Buchstaben: *A*, *B*, *C*, *D* und *E* bezeichnet werden, wobei die Vitamine *A*, *D* und *E* *fettlöslich*, während die Stoffe *B* und *C* *wasserlöslich* sind. Die Vitamine sind in den Lebensmitteln *ungleich* verteilt und ihr Wert hängt zum Teil von der Behandlung und Zubereitung der letzteren

ab. Die *Reindarstellung* einiger Vitamine ist bereits gelungen. Nicht alle, in letzter Linie aus den Pflanzen stammenden Vitaminstoffe werden in *fertigem* Zustand mit der Nahrung aufgenommen, denn es handelt sich vielfach lediglich um die in der Nahrung enthaltenen *Vorstufen* (Provitamine), die an sich *unwirksam* sind und erst im Organismus in die wirksamen bzw. eigentlichen Vitamine umgewandelt werden (z. B. *Carotin*, gelber Pflanzenfarbstoff, der erst im Körper in das farblose und wirksame Vitamin *A* verwandelt wird). — Zu bemerken ist ferner, daß das *wasserlösliche Vitamin B* einen aus *sechs* Komponenten oder Faktoren *zusammengesetzten* Körper darstellt, der deshalb als *Vitamin-B-Komplex* zu bezeichnen ist. Die Vitamine dienen, wie erwähnt, zur Verhütung der charakteristischen Krankheitsbilder, der *Avitaminosen* oder *Mangelkrankheiten* (Beri-Beri, Skorbut, Rachitis usw.). Durch Mangel an diesen lebenswichtigen Substanzen erleidet das unentbehrliche Gleichgewicht unserer Zellfunktionen ernste Störungen, wobei u. a. das Wachstum jugendlicher Organismen zurückbleibt. — Weiterhin sollen — wie fast allgemein angenommen wird — die Vitamine *A* und *B* wachstumsfördernde Anteile besitzen; sie werden von manchen sogar als *Wachstumsvitamine* bezeichnet. Wir wollen aber hier nicht von einer „spezifischen“ Wachstumswirkung sprechen, sondern von einer Wirkung der für den Körper ganz *unentbehrlichen* Stoffe, ohne welche ein normales Wachstum überhaupt nicht zustande kommen kann. — Was nun das Vitamin *B* anlangt, so werden von einigen Autoren die beiden *Hauptbestandteile* dieses Vitaminkomplexes, der *antineuritische* Faktor  $B_1$ , besonders aber der *Antipellagrafaktor*  $B_2$ , als speziell wachstumsfördernde Stoffe bezeichnet. Dies scheint unserer Erachtens nicht ganz zuzutreffen. Denn Mangel dieser Bestandteile des Vitamin-*B*-Komplexes in der Nahrung ruft bei *wachsenden* Ratten *primär* schwere Störungen hervor, die wohl mit Wachstumsstillstand und sogar starkem Gewichtssturz als jedoch *sekundären* Erscheinungen einhergehen. — Beseitigung der primären Schädigungen behebt dann *sekundär* die von denselben verursachte Wachstumsstörung. Wenn somit wachsende Ratten beim lang dauernden Unterangebot des Faktors  $B_1$  bzw.  $B_2$  in der Nahrung ihr Wachstum einstellen und sogar Gewichtssturz aufweisen, welche Symptome nach Zufuhr des fehlenden Vitamins bzw. eines dasselbe enthaltenden Futters zum Verschwinden kommen, so ist man aus dieser Tatsache kaum berechtigt den Schluß zu ziehen, daß der in Frage kommende Bestandteil des Vitamin-*B*-Komplexes in der Lage ist, *spezifische* Wirkung auf das *Wachstum* überhaupt zu entfalten (vgl. L. v. GORDON). W. CASPARI sagt zwar auf Grund seiner Befunde, daß „die Höhe der Zufuhr von Vitamin  $B_1$  das Wachstum der Geschwülste in bemerkenswerter Weise beeinflusst hat“, daß also „mit steigender Zufuhr von  $B_1$  die Wachstumsgeschwindigkeit der Geschwulst ansteigt“. Aber hier handelt es sich um pathologisches Wachstum, während wir jetzt in der Hauptsache das normale Wachstum bzw. den normalen Ansatz betrachten. Aus den überzeugenden Befunden CASPARI's, die auf die Bedeutung des *antineuritischen* bzw. Antiberiberifaktors  $B_1$  für das Wachstum bösartiger Geschwülste hinweisen, ist man deshalb kaum berechtigt, die Schlußfolgerung zu ziehen, daß der Faktor  $B_1$  *überhaupt* vermag, das Wachstum in bemerkenswerter Weise zu beeinflussen. — Wir können uns deshalb besonders in bezug auf den Vitaminstoff  $B_1$ , den antineuritischen Faktor des wasserlöslichen Vitamin-*B*-Komplexes, nicht der Auffassung E. SCHLESINGER's

anschließen, der sagt: „Unbestritten sind die Beziehungen des in der Hefe, im Salat und grünen Gemüse enthaltenen antineuritischen Faktors *B* zum Wachstum. Man darf nämlich nicht übersehen, daß lang dauerndes Unterangebot oder völliger Mangel an antineuritischem Faktor *B*<sub>1</sub> mit *schweren* Erscheinungen seitens des *Magen-Darmtraktus* und des *Stoffwechsels* (*Appetitverlust*, starke *Verminderung* der Leistung von Drüsen und der Motilität des Verdauungsschlauches, *Resorptionsstörung* usw.) einhergeht, die begreiflicherweise *sekundär* den starken Gewichtssturz bei Mangel an diesem Faktor bewirken. — Was nun die anderen Faktoren des Vitamin-*B*-Komplexes (Faktoren *B*<sub>3</sub>, *B*<sub>4</sub>, *B*<sub>5</sub> und noch Faktor *Y*) betrifft, so weiß man noch nicht, *ob* und *welche* Bedeutung sie für den Menschen haben. Sie sollen imstande sein, das Wachstum *gewisser* Tiere zu fördern (*B*<sub>3</sub> und *B*<sub>5</sub> das Wachstum der Taube, *B*<sub>4</sub> das der Ratte). — Ferner muß darauf hingewiesen werden, daß auch Vitamine *C* (Skorbutschutzstoff) und *D* (Rachitisschutzstoff) das Wachstum zu beeinflussen *vermögen* (vgl. L. v. GORDON). Die günstige Beeinflussung des Wachstums durch Vitamin *D* ist bereits durch seine enge Beziehung zu dem Kalk- und Phosphorstoffwechsel, durch seine Wirkung auf die Ossifikation und die Knochenbildung zu erklären. Daß neben den als wachstumsfördernd bezeichneten Vitaminen *A* und *B* auch Vitamine *C* und *D* die Fähigkeit besitzen, das Wachstum bzw. den Gewichtsstillstand wieder in Gang zu bringen, ist u. a. aus den eingehenden Versuchen v. W. CATEL und G. POLLASKA an jungen Ziegen zu ersehen. — Wir vertreten die Ansicht, daß *alle* bekannten Vitamine zum Wachstum beitragen und daß deshalb die Behauptung, es gäbe noch ein weiteres oder gar weitere Vitamine, dem bzw. denen *spezielle* Aufgaben für das Wachstum zufallen sollen, nicht einer ersten Kritik standhält. Auf diesem Standpunkt steht u. a. auch E. REMY, nach dem „ein spezifischer Wachstumsfaktor kaum in Frage kommt“ und „die Frage der Existenz eines einzigen spezifischen Wachstumsvitamins noch weit von ihrer Lösung entfernt ist“. Für unseren Standpunkt scheint auch die Tatsache der *Korrelation* der Vitamine zu sprechen. So ist z. B. ohne Zugabe von Vitamin *B* das Vitamin *A* nicht in der Lage, das Wachstum zu fördern (vgl. u. a. E. GLANZMANN). — Daß die Vitamine sowohl für die werdende als die stillende Mutter sowie für die intrauterine Entwicklung des Kindes von erheblicher Bedeutung sind, steht fest. Der fettlöslichen Vitamine, zu denen die Stoffe *A*, *D* und *E* gehören, bedarf die werdende Mutter deshalb, weil der Kalkverbrauch während der Gravidität groß ist; darauf weisen u. a. die Schwangerschaftsosteomalacie und Neigung während der Schwangerschaft zu *Zahncaries* hin. Von dem Verlauf der Schwangerschaft ist ja die Qualität der *Milchzähne* abhängig, deren Mineralisation mit der 17. Fetalwoche anfängt und mit der Geburt beendet ist. Es handelt sich hier vor allem um das Vitamin *D* und das in Zusammenhang mit der Bedeutung von diesem fettlöslichen Vitamin stehende Calcium-Phosphorgeleichgewicht. Der stärkere Kalkverbrauch ist nämlich für den Aufbau des Kindes notwendig. Auch scheint für Schwangerschaft und Geburt das Fortpflanzungsvitamin *E* von Bedeutung zu sein, das einen „Lactationsfaktor“ enthalten soll. Wir sind aber der Ansicht, daß die schwangere und stillende Mutter sich in der *vernünftig* zusammengestellten *gemischten* Kost auch *ausreichende* Mengen von Vitaminen zuführt. Sollten Brustkinder nicht vorwärtskommen, so könnte man durch Gaben von Lebertran bzw. „Vigantol-Lebertran“, der auf einen gleichbleibenden Gehalt von Vitamin *D* eingeteilt und auf einen hohen Vitamin-*A*-

Gehalt standardisiert ist, an die Mutter, also auf dem Umweg, das Wachstum des Kindes sowohl während der Gravidität als in der Stillperiode zur Förderung bringen. Aber abgesehen vom Wachstum sind Vitamine in vielen anderen Beziehungen wichtig, denn der wachsende Organismus reagiert, wie bereits erwähnt, auf die betreffende Schädigung in besonderer Weise (u. a. E. STRASSMANN). — Man darf nämlich nicht übersehen, daß das normale Wachstum in erster Linie von der Anwesenheit in der Nahrung nicht nur der Vitamine, die, nebenbei bemerkt, jetzt in aller Mund sind, sondern *aller* für den Organismus *unentbehrlichen* Nahrungsstoffe abhängig ist, welche dabei in *ausreichender Menge* und in *richtigem Verhältnis* enthalten sein müssen; das *Zusammengewirken* aller Nahrungsstoffe schafft offenbar jene notwendigen Bedingungen, die den Anreiz zum Wachstum abgeben. Es sei hier in bezug auf die Ernährung vor allem an die Abhängigkeit des normalen Verlaufs des Wachstums und des Ansatzes von den *Eiweißverbindungen* in der Kost, deren physiologische Wertigkeit, wie erwähnt, durch den Gehalt an lebenswichtigen Aminosäuren bestimmt ist, sowie von dem Gehalt an der Asche (mineralischen Stoffen: Calcium, Phosphor, Eisen usw.) erinnert. Fehlt z. B. eine lebenswichtige Aminosäure oder ein unentbehrlicher Mineralstoff in der Nahrung, bzw. sind dieselben in zu geringer Menge in der Kost vorhanden, so kommt es auf die Dauer zu mangelhafter Ergänzung der verbrauchten Körpersubstanzen bzw. zum *Wachstumsstillstand*, wenn auch die betreffende Nahrung im übrigen ganz richtig zusammengesetzt ist. Sind z. B. die Eiweißstoffe in ihrem Gehalt an Aminosäuren *unterwertig*, so sind sie nicht in der Lage, das „arteigene“ Körpereiwweiß aufzubauen. Führt man aber dem Körper die fehlende Aminosäure bzw. den fehlenden oder in zu geringer Menge in der Nahrung vorhandenen Mineralstoff zu, so erfolgt bald wieder ein normaler Anwuchs, so daß man vielleicht berechtigt ist, diese wie auch andere Nahrungsstoffe als „*Wachstumsstoffe*“ anzusehen. C. v. NOORDEN verweist in der allgemeinen Diätetik — bereits im Jahre 1920 — daraufhin, daß er für gewisse Ernährungsformen damals auch Mineralstoffe, z. B. das *Eisen*, als „Vitamin“ bezeichnete, und zwar in bezug auf die äußerst *eisenarme* Milch. Denn „bei reiner, lang durchgeführter Milchkost ist Eisen ein wichtiger und notwendiger Ergänzungsstoff“, ein unentbehrliches „Vitamin“, dessen Mangel die „Milchkost zu einer anämisierenden stempelt“. Der der Vitaminlehre zugrunde liegende Gedanke der *Unentbehrlichkeit* gewisser Stoffe in der täglichen Nahrung für die Aufrechterhaltung der Gesundheit ist eigentlich „nicht neu, sondern so alt, wie die ganze biologische Forschung ist“ (C. v. NOORDEN und H. SALOMON). Der große Erfolg der Vitaminforschung ist auch darin zu sehen, daß sie diesen Gedanken neu belebt und noch viel mehr fruchtbar gemacht hat.

Wir möchten noch auf die Bedeutung der „*ungesättigten Fettsäure*“ für den Wachstumsvorgang hinweisen; wonach *Fehlen* von Fetten, in denen hochgesättigte Fettsäuren enthalten sind, in der Nahrung *Wachstumsstillstand* herbeiführt (BURR und BURR). Die biologisch wichtige Bedeutung dieser Fettsäuren für die Ernährung äußert sich in der Aktivierung der Wirkung des Vitamins *A* sowie auch in der Verminderung des Bedarfes des Organismus an den antineuritischen Faktor  $B_1$  des Vitamin-*B*-Komplexes (EVANS und LEPKOWSKY). — Nebenbei mag hier noch erwähnt werden, daß ungesättigte Fettsäuren bzw. Zufuhr von an solchen Fettsäuren reichen Substanzen (Gehirn, Eidotter) bei

Behandlung der Hyperthyreosen (Basedow, Thyroxinvergiftung) von Nutzen sein können (vgl. J. KÜHNAU und W. STEPP).

**18. Andere exogene Faktoren: Reine Luft, Licht (Sonnenlicht), Milieu, zufällige Krankheiten. — Rotes Licht. — Mitogenetische Strahlen.**

Zu den andern, das Wachstum *ungünstig* mitbeherrschenden *äußeren* Einflüssen gehören kümmerliche und ungesunde Lebensverhältnisse. Als wichtige Faktoren des normalen Wachstums sind gerade die *hygienischen* zu bezeichnen, und zwar vor allem *Bewegungs-, Licht- und Luftinflüsse*. Der wachsende Organismus braucht neben zweckmäßiger Ernährung noch Luft und Licht, die ja die großen Faktoren in der Ätiologie der Rachitis sind, und auf denen „auch das auf Erfahrung gegründete Gebäude der Behandlung und Vorbeugung“ beruht (A. ADAM). „Wir werden immer und immer wieder predigen“ — sagt L. LANGSTEIN — „daß das Kind Luft und Licht braucht, daß es ins Freie herausgebracht werden muß“. — Wir möchten hier nebenbei zwei interessante experimentelle Arbeiten erwähnen. Die von BILSKIS weist auf die Bedeutung des *Lebensraumes* für das Wachstum von Kaulquappen hin, indem die Verminderung des Lebensraumes *allein* das Massenzwachstum der Kaulquappen *verminderte*. Aus der Arbeit von ECKSTEIN geht hervor, daß im *Dunkelkäfig* das Wachstum junger Ratten *zurückgeht*, wenn auch der Einfluß des Lichtes geringer zu sein scheint als der des Lebensraumes, denn die jungen Ratten konnten doch nach ein paar Monaten den anfänglichen Rückstand fast ganz ausgleichen. Ferner ist aus dieser Arbeit ersichtlich, daß täglich vorgenommene künstliche Bestrahlung mit der Quarzlampe eine erhebliche Förderung des Wachstums der im Dunkelkäfig gehaltenen Ratten bewirkte, daß aber *übermäßige* Bestrahlung — nach dem erzielten gewissen Optimum — eine *Hemmung* des Wachstums im Gefolge hatte — Feststellungen, die auch in praktischer Beziehung von Interesse sind. — Weiterhin ist hier zu bemerken, daß trotz des fördernden Einflusses des Lichtes und vor allem des Sonnenlichtes auf das Längenwachstum die Völker der *warmen* Länder doch eine *geringe* Körpergröße aufweisen. Diese anscheinend widersprechende Tatsache ist dadurch zu erklären, daß in den warmen Ländern das Wachstum im schnelleren Tempo abläuft als bei den nordischen Völkern, wobei die Geschlechtsfunktionen eine stark beschleunigte Entwicklung zeigen; das letztere aber bewirkt wiederum einen früheren Wachstumsabschluß, und eine geringere Körpergröße als Endergebnis.

Von der Beeinflussung des Wachstums durch *soziale* Faktoren, die ja in den Gang des Wachstumsprozesses eingreifen können, war bereits oben die Rede. Es muß hier vor allem darauf hingewiesen werden, daß von den Umweltfaktoren, die das Wachstum zu beeinflussen vermögen, es das *soziale Milieu* ist, welches sowohl günstige bzw. wachstumsfördernde als ungünstige bzw. wachstumshemmende Umweltbedingungen umfaßt, dessen Wirkung von erheblicher Bedeutung ist und sogar den Einfluß anderer Umweltbedingungen übertreffen kann. Es handelt sich in der Hauptsache um regelmäßige soziale *Unterschiede* der kindlichen *Körperlänge*, die stets berücksichtigt werden müssen. Wie bereits erwähnt, vertritt M. v. PFAUNDLER den Standpunkt, daß der mehrere Zentimeter betragende *Vorsprung* der aus *reichen* Familien stammenden hochaufgeschossenen Kinder als etwas „pathologisch“, abwegig („artwidrig“) und

die Untermaßigkeit der Minderbemittelten als normal bzw. „artgemäß“ anzusehen sei, während E. SCHLESINGER das „größere“ Wachstum *wohlhabender* Kinder als normale Erscheinung betrachtet, wenn auch er sich der Auffassung anschließt, jede Disproportion sei abwegig und als solche das Zurückbleiben des Körpergewichts und der Breitenentwicklung bei den gutsituierten Kindern betrachtet. — Zu bemerken ist jedoch, daß bereits während der Pubertät manches von dem Rückstand in der Körperlänge eingeholt wird und daß *nach* dieser Periode die Rückständigkeit im Längen- und Gewichtswachstum gleich groß wird. Die herangewachsenen un- bzw. minderbemittelten Kinder bleiben nach der Pubertätsperiode sogar mehr im Körpergewicht als in der -länge zurück. Lehrlinge ohne Fachausbildung bleiben vielfach — trotz der beruflichen körperlichen Betätigung — relativ schlanker und sogar schmaler als die gleichaltrigen Oberrealschüler (E. SCHLESINGER). Wir sehen also, daß der Rückstand in Körperlänge und -gewicht sich *nach* der Pubertätsperiode nicht nur ausgleicht, sondern sogar in das Gegenteil umschlägt. — Auch von der möglichen Beeinflussung des Wachstums durch zufällige *Erkrankungen* war bereits oben die Rede. Es soll in diesem Aufsätze *darauf nicht näher* eingegangen werden. —

Daß das *Licht* (Sonnenlicht) das Wachstum günstig zu beeinflussen vermag, ist eine altbekannte Tatsache. Weniger bekannt ist wohl in dieser Beziehung die Bedeutung des *Rotlichtes*. Beachtung scheinen uns deshalb die interessanten Versuche von FRITZ LUDWIG und JUL. v. RIES zu verdienen, aus welchen „in absolut eindeutiger Weise sich ergibt, daß die unter dem *Rotglas* aufgewachsenen Ratten ein bedeutend kräftigeres Wachstum zeigen und ein Gewicht aufweisen, das von den kontrollierten nicht erreicht wird“. Dies ist nicht nur in wissenschaftlicher Beziehung, sondern kann vielleicht auch in praktischer Beziehung von Bedeutung sein. Die genannten Autoren nehmen auf Grund ihrer Versuchsergebnisse an, daß „die Wachstumsvitamine durch *Rotlicht* aktiviert werden können, und zwar in ähnlicher Weise wie wir dies von dem antirachitischen Vitaminen wissen, das durch Ultraviolett aktiviert wird“. Da die Wachstumsvitamine nach dem Gesagten in engem Zusammenhang mit der Bestrahlung des Sonnenspektrums zu stehen scheinen, so ist es vielleicht möglich, dadurch auch die von W. PUTSCHER und FR. HOLTZ festgestellte Tatsache zu erklären, daß die Sonnenbestrahlung, und zwar die ultravioletten Strahlen, eine ätiologische Rolle beim menschlichen *Hautkrebs* spielen. Vielleicht sind hier auch oder gar vorwiegend die *roten* Strahlen von Bedeutung. — Die verschiedenen Farben des Sonnenspektrums scheinen sich überhaupt in ihren Wirkungen gegenseitig in verschiedenartiger Weise zu beeinflussen. Einerseits *raubt* die ultrarote Bestrahlung dem sog. *Vigantol* bzw. dem durch *Ultraviolettbestrahlung* aktivierten Ergosterin seine spezifische (antirachitische) Wirksamkeit; andererseits wird unter dem Einfluß der *Rotbestrahlung* das Wachstum von Ratten sowie von Pflanzen in *auffallender* Weise gesteigert. — Während nun LUDWIG und v. RIES annehmen, daß *Rotlicht* Antagonist des Ultraviolettlisches sei, stellen W. HIRSCH und L. KELLNER diesen Antagonismus in Abrede, in dem sie die Ansicht vertreten, daß es sich hier um Bildung eines neuen Körpers mit also neuen Eigenschaften handele. — Allerdings sollte man der *Rotlichtbestrahlung* größere Aufmerksamkeit schenken als bisher; denn es ist die Möglichkeit nicht ganz von der Hand zu weisen, daß längere Zeit *unkontrolliert* betriebene Sonnenbäder usw., besonders bei älteren Personen, die dazu noch aus mit Krebs

belasteten Familien stammen, die Entstehung nicht nur des Hautkrebses, sondern des Carcinoms überhaupt bzw. sein rasches Wachstum zu begünstigen vermag. — Schließlich möge hier noch kurz gestreift werden, daß nach GURWITSCH (1926) auch die sog. „mitogenetischen Strahlen“ elektromagnetischer Natur, die von gewissen Stoffen (Hefe, Bakterien, Brei der gelben Rübe, Brei aus der Zwiebelchale usw.) ausgesandt werden und deren Wellenbereich im ultravioletten Teile der Sonnenstrahlung liegt, für das Wachstum wirksam sein sollen. Es handelt sich hier also um „mitogenetische“ Wirkung der *ultravioletten* Komponente des Sonnenlichts. Daß das Fehlen der Einwirkung des Ultravioletlichtes die Erscheinungen der Rachitis auszulösen vermag, davon war die Rede bereits oben. — Was nun die „mitogenetischen“ Strahlen anbelangt, so steht deren Erforschung noch ganz im Anfang.

### 19. Endogen bedingte Faktoren: 1. Geschlecht, Konstitution und Rasse.

*Geschlecht, Konstitution* und *Rasse* stellen drei *vererbare*, also *endogen* bedingte Faktoren dar, die den Ablauf und das Endergebnis des menschlichen Wachstums in hohem Maße beeinflussen. — Sie kommen erst *nach* der Geburt zur vollen Geltung, wobei die *Pubertätsperiode*, im Laufe welcher die Differenzierung vor sich geht, für diese Faktoren bezüglich ihres Wachstums von besonderer Bedeutung ist.

Hinsichtlich des *Geschlechts* ist zu bemerken, daß schon früh, bereits im *fetalen* Leben Verschiedenheiten im Ablauf des Wachstumsvorganges zum Ausdruck kommen, die durch das *Geschlecht* bedingt sind. Bei der Geburt besteht ein Übergewicht der Knaben (FRIEDENTHAL), eine Gewichts-differenz von 6%, welche beim erwachsenen Manne bis zu 15—17% sich zu vergrößern vermag. Die Ursache dieser *Gewichtsdifferenz* soll zum Teil in der „verschieden starken Beanspruchung und Entwicklung der Muskulatur“, vielleicht auch in den *zahlreicheren* Außenweltreizen beim *Manne*, vor allem aber in der „größeren Zahl von Zellteilungen in den Hoden zur Ausbildung der weit zahlreicheren Spermatozoen gegenüber den wenigen Eizellen in den Eierstöcken“ und ferner in einer „verschieden starken endokrinen Wirkung der Geschlechtsorgane“ zu suchen sein (E. SCHLESINGER). Es ist einleuchtend, daß diesen so wichtigen Momenten eine beim männlichen Geschlecht mehr ausgesprochene Wachstumsbeschleunigung, ein Vorseilen der Knaben vor den Mädchen, und zwar bis zur Pubertät zu entsprechen hat. — E. SCHLESINGER betont jedoch mit Nachdruck, daß „nur die *absoluten* Längen- und Gewichtszahlen der Knaben größer sind als die ihrer Altersgenossinnen“, während „in Prozenten der definitiven Länge ausgerechnet, stets die Mädchen den Knaben im Wachstum voraus-eilen“. — Ferner sind beim Wachstumsabschluß nicht lediglich die Länge und das Gewicht, sondern auch die „Proportionen“ bei *beiden* Geschlechtern *verschieden* geworden, indem beim Mädchen die Beine kürzer und der Rumpf relativ länger als bei den Jünglingen sind. Die Größendifferenz kommt deshalb mehr im Stehen als im Sitzen zum Ausdruck. —

Zunächst ein Wort über den Begriff „*Konstitution*“. Es gibt Autoren, die noch heute den Standpunkt vertreten, daß der Begriff „*Konstitution*“ den *Genotypus* allein umfaßt, unter welchem man die in den Genen „determinierte“, also unabänderliche Keim- und Erbanlage, kurz das „*Erbbild*“, das „*Erbte*“



versteht. Diese Definition scheint aber nicht ganz ausreichend zu sein. Denn der Mensch stellt ja in jedem Stadium seiner Entwicklung ein *Gemisch* der ererbten und „erworbenen“ Komponenten dar. Gegenwärtig wird von nicht wenigen Autoren die genannte engere Fassung durch eine „erweiterte“ ersetzt, nach der nämlich der Begriff „Konstitution“ den *Phänotypus* umfaßt, welcher das *Resultat* des Ererbten („Genotypus“) und des Erworbenen („Paratypus“) ist, somit also die *individuelle Note* darstellt (vgl. u. a. WEIDENREICH). — Die Trennung zwischen dem Genotypus und dem Phänotypus des Individuums ist nicht durchführbar — worauf M. v. PFAUNDLER bereits 1922 hinwies — und zwar deshalb, weil der Phänotypus eigentlich den Genotypus darstellt, der jedoch in Berührung mit der *Umwelt* geraten und daher von ihr *beeinflußt* ist. Andererseits sind die zum „Phänotypus“ gehörenden und am betreffenden Organismus zur Beobachtung kommenden Eigenschaften, wenn sie auch als solche nicht erblich sind, doch nicht als *rein phänotypisch* anzusehen, denn sie stellen immer den Ausdruck von Reaktionen — direkter oder indirekter — des Genotypus dar. — Zu bemerken ist hier noch, daß nicht fertige Eigenschaften als solche vererbt werden, sondern vielmehr Reaktionsmöglichkeiten, die in Wechselwirkung mit der Umwelt ausgelöst werden oder „ungeweckt“ liegen bleiben (K. SALLER). „Der *Phänotypus*“, sagt SALLER, „ist mit dem *Genotypus identisch* und nur dessen mit der Umwelt in Wechselwirkung getretene und von ihr ausgelöste Abwandlung;“ er ist somit „*keine Vermehrung* des Genotypus“ (S. 206). Ferner betont W. BRANDT (1931), daß die *exogenen* Umwelteinflüsse „nur *auslösend* auf einen *bereits* im Organismus *vorhandenen* Reaktionsmechanismus einwirken können“, daß der Begriff „*Vererbung erworbener Eigenschaften* ein Widerspruch in sich selbst ist“; denn *diese* Eigenschaften „waren schon längst erblich endogen in dem betreffenden Organismus vorhanden“ und nur „durch einen bestimmten Umwelteinfluß zufällig zur Manifestation gelangt“ (S. 183). — Unseres Erachtens könnte man den *Konstitutionsbegriff* folgendermaßen *definieren*: Die *Konstitution* ist als *Ausdruck* derjenigen *eigentümlichen*, in der Anlage begründeten, jedoch von der Umwelt infolge Wechselwirkung mit ihr *beeinflußten*, also gewissermaßen doch „erworbenen“ *Beschaffenheit* des Individuums zu bezeichnen, die aus seinem Bau und Gestalt, seiner Art der Entwicklungs- und Rückbildungserscheinungen, seiner Widerstandsfähigkeit und Beanspruchbarkeit, kurz aus allen seinen Eigenschaften und physiologischen Leistungen *resultiert*, die Körperbeschaffenheit *im ganzen* umfaßt und die *ganze Erscheinungsform* der Person darstellt. Diese *Definition* des Konstitutionsbegriffes scheint uns sowohl die älteren als die neueren Definitionen dieses Begriffes zu umfassen. — Was den Einfluß der *konstitutionellen* Körperbeschaffenheit auf das *Wachstum* anlangt, so erstreckt sich derselbe sowohl auf den Wachstumsablauf als auf die definitive Länge als Endresultat des Wachstums. — Besonders die Erreichung einer bestimmten Körperlänge ist als *erbliche* Funktion der Konstitution *familiär*: von langen Eltern sind vorwiegend lange Kinder zu erwarten und *vice versa*. — Während das Verhalten des Wachstums bei normal entwickelten Kindern, die also eine gute Konstitution besitzen, den *normalen* Wachstumsgesetzmäßigkeiten entspricht, handelt es sich bei den *mangelhaft* entwickelten körperlich zurückgebliebenen Kindern bereits um „*pathologische*“ Wachstumsverhältnisse, die ein praktisches Interesse beanspruchen. Die schwach veranlagten Kinder — aus einem durch Vererbung bedingten Grunde — bleiben

bereits kurz nach der Geburt gewissermaßen zurück; sie können zwar später — im 2.—3. Lebensjahr, im Spielalter wie auch im ersten Schulalter — *wieder* ein wenig aufrücken, aber mit dem Eintritt der *Pubertätsperiode* und besonders während derselben gehen die Gewichts- und Längskurven *stark auseinander*, was dadurch zu erklären ist, daß bei mangelhaft entwickelten Kindern die Puberzenz und somit die Periode der intensiven Wachstumssteigerung erst später eintritt. Eine merkliche *Dissoziation* des Längen- und Massenwachstums ist noch *nach* der Pubertät zu finden, indem die Längskurven der konstitutionell verschieden veranlagten Kinder — durch Nachwachstum bis zum 20. Lebensjahr — sich wieder ein wenig nähern, während die Massenwachstumskurven immer weiter auseinandergehen, da das Nachwachsen der Jugendlichen in dieser Richtung lediglich unvollkommen ist (vgl. E. SCHLESINGER). — Je besser die Kinder entwickelt sind, desto gradliniger ist der Kurvenzugverlauf; je mangelhafter die Kinder konstituiert sind, desto größer sind die *Biegungen* des Kurvenzuges infolge häufigen Wechsels zwischen Verflachung und Krümmungen. — Die bei den gut konstituierten Kindern lediglich angedeutete Periode verlangsamten Wachstums im 9. Jahr dauert bei den schlechter konstituierten und sogar auch bei den mittelmäßig entwickelten Kindern 2 Jahre an, abgesehen von den bei letzteren nicht selten stattfindenden zeitlichen Stillständen an der Gewichtskurve. — Am stärksten kommt der Unterschied während des *Pubertätsanteiles* zum Ausdruck, welch letzterer bei den mangelhaft und minder gut entwickelten Kindern verzögert und verspätet ist. — Besonders für das Studium des *Habitus* sind die Beobachtungen von Bedeutung, die man an den *Neugeborenen* machen kann, denn bei diesen kann ja von einer Einwirkung der Umwelt noch keine Rede sein; hier handelt es sich nämlich um Eigenschaften, die entweder durch Vermischung der beiden elterlichen Vererbungsrichtungen (*Mixovariation*) oder durch Abänderung des *Idioplasmus* (*Idiovariation*) zustande gekommen sind, während wir bei dem Phänotypus — äußerer Erscheinung des Erwachsenen — mit einem Gemisch von vererbten Eigenschaften einerseits und von den durch Einwirkung der Umwelt entstandenen andererseits zu tun haben (vgl. R. LEDERER). *Später* ist schon die Festlegung des *Habitus* für das Kindesalter ziemlich unsicher, nämlich infolge häufiger Unbestimmtheit der äußeren Form, zahlreicher Übergänge und der Veränderlichkeit des kindlichen *Habitus*. Der „*Habituswechsel*“ soll eine gerade für das Kindesalter charakteristische Eigentümlichkeit „der formalen Seite“ der Konstitution darstellen und soll nach SCHLESINGER die Tatsache erklären, daß man sich „mit den normalen konstitutionellen Belangen und Unterschieden des gesunden Kindes“ bisher nur wenig beschäftigt hat. — Die *Habitusstypen*, die man — nebenbei bemerkt — häufig als „gleichbedeutend“ mit Konstitutionstypen bezeichnet, sind Formen von prinzipiell übereinstimmendem Körperbau, wobei die einzelnen Körperteile in einem gewissen festen Verhältnis voneinander abweichen bzw. Variationen aufweisen (F. WEIDENREICH).

Was nun das *Rassenwachstum* und den Verlauf des Wachstumsvorganges bei verschiedenen *Menschenrassen* anbetrifft, so beanspruchen die diesbezüglichen Angaben zweifelsohne Beachtung, wenn sie auch leider nicht zahlreich sind. Im allgemeinen ist hier zu bemerken, daß Neugeborene, die ja stets einen großen Kopf, langen Rumpf und kurze Extremitäten besitzen, nur wenig Rassenunterschiede aufweisen. — Die Rassenveranlagung äußert sich darin, daß bei

*großwüchsigen* Rassen die Dauer des beschleunigten Wachstums zur Zeit der *zweiten* Streckungsperiode länger als bei den klein gewachsenen Rassen ist. — Eine bestimmte *Körperlänge*, die als eine Funktion der Konstitution erblich ist, stellt wohl ein *Rassenmerkmal* dar. — Ferner *beginnen* Menschen von *hoher* Rassenstatur — wie z. B. die Engländer — *frühzeitig* mit dem Wachstum und *schließen es später* ab; sie *verlängern* auf diese Weise die Wachstumsperiode (vgl. WEISSENBERG). — Es handelt sich also beim hohen Wuchs nicht um ein intensiveres, sondern vielmehr um ein *längeres* Wachstum. — Wie schon erwähnt, kommt die bestimmte *Körperlänge* als Rassenmerkmal *später* zum Ausdruck. In dieser Beziehung ist es interessant zu bemerken, daß die „kleinen“ Japaner mit 8 bzw.  $8\frac{1}{2}$  Jahren ebenso groß sind nicht nur wie die Europäer, sondern auch wie die Sudanneger, die ja später eine *große* Körperlänge erreichen; in *diesem* Alter sind also noch alle *gleich groß* (vgl. FRIEDENTHAL). Interessant ist ferner, daß vom 8. bis  $14\frac{1}{2}$  Lebensjahr die „kleinen“ Japaner sogar *größer* als die Europäer gleichen Alters sind. Erst vom 15. Lebensjahr ab werden die Japaner von den Europäern überholt, und mit  $16\frac{1}{2}$  Jahren hören die ersteren zu wachsen auf; mit  $16\frac{1}{2}$  Jahren tritt also bei den *Japanern* der Wachstumsabschluß ganz zutage. Sie unterscheiden sich dadurch von den Europäern, bei denen die Reifesteigerungsperiode des Wachstums erst mit dem 18—19. Lebensjahr zu Ende ist, und von den Negern, bei denen die Periode mit 20—21 Jahren oder sogar später endet. — Aus dem Gesagten geht wohl hervor, daß es in der Hauptsache die *Reifeperiode* ist, zu welcher Zeit die Rassenmerkmale bzw. Rassenunterschiede erst wesentlich in Erscheinung treten. — Ganz allgemein kann man sagen, daß Rassen, bei denen die Reife *früh* zutage tritt, eine *kürzere* Längenentwicklung — Abkürzung der Streckungsperiode — aufweisen und vice versa; setzt die Reife *spät* ein, so kommt es bei solchen Rassen bzw. Völkern ein und derselben Rasse auch zu einem *späteren* Stehenbleiben in der Längenentwicklung, also zu einer längeren Streckungsperiode. So weisen die südeuropäischen Völker mit ihrer *früheren* Entwicklung eine *geringere* Körperlänge auf, während den *nordischen* Völkern der *hohe* Wuchs entspricht, der mehr auf ein *längeres* als auf ein intensiveres Wachstum zurückzuführen ist. — Was nun die Tatsache anbelangt, daß es auch unter den Weißen *große* Individuen gibt, die das Wachstum der großen Neger zeigen, und ferner *kleine* Menschen, die das Wachstum der kleinen Japaner besitzen, so sind die Gründe für diese Wachstumsverschiedenheiten in den *individuellen* Verschiedenheiten der in Frage kommenden Rasse zu suchen, und zwar in verschiedenartiger Wirkung der *endokrinen* Drüsen (vgl. E. FRIEDENTHAL). — Was ferner die Frage betrifft, ob man bei *Kreuzungen* „Steigerung“ des Wachstums erwarten kann, so soll damit lediglich bei Kreuzungen *eng verwandter* Rassen zu rechnen sein, während dagegen bei solchen weit entfernt stehender Rassen auf eine derartige Steigerung der Bastarde kaum zu hoffen ist, abgesehen von der *Leistungsverminderung*, zu welchem Ergebnis FR. MYON-Oslo auf Grund der Untersuchungen der nordisch-lappischen Bastarde in Nord-Norwegen gekommen ist. Dieser Forscher glaubt die von ihm festgestellten Resultate auf störenden Ablauf der Funktionen der endokrinen Drüsen zurückzuführen, welche Störung sich als Folge der Kreuzung entwickeln soll. — Die *Körpergröße* einer *Rasse*, die, wie bereits erwähnt, als rassen- und erbbiologische Erscheinung aufzufassen ist, ist im allgemeinen *feststehend* bzw. weist nur geringe Schwankungen auf. —

Zu bemerken ist dabei, daß die Körpergröße selbst bei der kleinsten Menschenrasse im Durchschnitt doch 125 cm erreicht und andererseits die Körpergröße der größten Menschenrasse — der Neger am Obenil — nicht volle 2 m zeigen. — Wir wiederholen: Abgesehen von den wenigen Ausnahmen von Riesenwuchs ist die Körpergröße innerhalb einer Rasse *beständig*. Die von manchen vertretene Ansicht, man sei in der Lage durch Zulassung von überdurchschnittlich großen Paaren zur Fortpflanzung die Körpergröße einer Rassenbevölkerung zu steigern, hält nicht einer ernsten Kritik stand, — denn die Kinder solcher hochwüchsigen Eltern würden doch die Körpergröße bzw. den Mittelwert ihrer reinen Rasse aufweisen. — Hinsichtlich des Einflusses der *Rasse* auf den *Habitus* (Habitusgestaltung), der ja im allgemeinen mit dem Wachstumsvorgang verkoppelt ist und die formale Seite der Konstitution (Formbildung) darstellt, ist zu bemerken, daß, wie aus einer Gegenüberstellung 10—18jähriger *Russen*, *Schweden* und *Deutschen* zu ersehen ist, die genannten Völker *Unterschiede* aufweisen, und zwar einen deutlichen Abstand vom schlankeren zum breiteren Typus in der oben angegebenen Reihenfolge.

## 20. Endogenbedingte Faktoren: 2. Innersekretorische Drüsen.

Zu den *endogenen sekundären* Faktoren, die das Wachstum beeinflussen, gehören ferner bestimmte *Hormone*, welche Stoffe von den sog. *Drüsen mit innerer Sekretion* gebildet werden und als Produkte des Organismus selber in die Funktionen der Zelle und Gewebe *regulierend* eingreifen. Sie steuern unter Mitwirkung des vegetativen Nervensystems, von dem aus, wie bekannt, die Regulation der Organfunktionen geschieht, die Stoffwechselprozesse im Körper und sind dabei mit den oben erwähnten Vitaminen genetisch, antagonistisch und synergetisch verknüpft. Es liegt ferner auf Grund zahlreicher Beobachtungen nahe, anzunehmen, daß bei Wachstumsstörungen und besonders bei „Hemmungen“ das *endokrine* Drüsensystem einen *vermittelnd-regulierenden* Einfluß auf den ererbten *Wachstumstrieb* ausübt. — Auch die innersekretorischen Drüsen scheinen in der Hauptsache auslösend, modifizierend, hemmend usw. zu wirken.

Im *wachsenden* Organismus haben die *innersekretorischen Drüsen* noch die wichtige Aufgabe zu erfüllen, das Gesamtwachstum und die Differenzierung der Organe zu steuern. Es ist einleuchtend, daß auf die Inkretstörungen, mit denen — nebenbei bemerkt — der Kinderarzt als erster zu tun hat, der wachsende Organismus in anderer Weise reagiert und zu anderen Krankheitsbildern führen wird als ein erwachsener Organismus bzw. nach Abschluß des Wachstums. — Es muß betont werden, daß die krankhaften Erscheinungen der innersekretorischen Störungen beim Kinde, wie z. B. die der Schilddrüsenaplasie, bei der Geburt fehlen können. Diese interessante Tatsache ist durch die *mütterliche* Hormonwirkung zu erklären, die die Frage kommender Symptome *verhüllt*. Klingt aber diese überdeckende Hormonwirkung der Mutter ab, so tritt dann die Inkretstörung des Kindes in Erscheinung.

Hinsichtlich innersekretorischer Störungen ist ferner zu bemerken, daß die primäre Störung einer Hormondrüse mit sekundärer Veränderung anderer endokriner Drüsen einherzugehen scheint, was ja zur Steigerung der Ausschläge im Wachstumsprozeß beiträgt. So können bei primärer Störung der Hypophyse die Keimdrüsen sekundär in Mitleidenschaft gezogen werden (s. unten). —

Wenn man die bedeutungsvollen Wirkungen in Betracht zieht, welche nach vielen Autoren die innersekretorischen Drüsen auf das Wachstum und die Entwicklung ausüben, kann man zu dem Schluß kommen, daß die Vorgänge des Wachstums in der *Hauptsache* durch hormonale Einflüsse allein zu erklären seien. Diese Auffassung trifft jedoch nicht zu. Man darf vor allem nicht vergessen, daß die Wachstums- bzw. Entwicklungskurve nicht nur der betreffenden Art, sondern des einzelnen Individuums *endogen* bzw. *genotypisch* bedingt ist — also *erblich* festliegt, daß ferner die Vorgänge des Wachstums und der Entwicklung sich in besonders intensiver Weise gerade in den ersten Monaten des *intrauterinen* Lebens vollziehen, in denen die endokrinen Drüsen des Fetus noch nicht zu funktionieren imstande sind. Doch darf man hinsichtlich des letzteren die *mütterliche* Hormonwirkung nicht übersehen; denn manche Erscheinungen, sogar in der allerersten Zeit *extrauterinen* Lebens bzw. in den ersten Lebenswochen, sind, wie oben erwähnt, durch die Zufuhr und vikariierende Wirkung *mütterlicher* Hormone zu erklären. E. THOMAS vertritt jedoch die Ansicht, daß die Behauptung, die mütterlichen endokrinen Organe springen bereits in den *ersten* Fetalmonaten ein, *unwahrscheinlich* sei, und zwar deshalb, weil „die Nachkommen *thyreoidektomierter* *Muttertiere* sich ohne wesentliche Abweichungen des Körperbaues entwickeln, trotzdem in der allerersten, wichtigsten Periode auch die endokrinen Drüsen des Fetus nicht zur Verfügung stehen.“ Ferner weist dieser Autor darauf hin, daß die *endokrinen Drüsen* ein „jüngerer phylogenetischer Erwerb“ sind und „erst bei den Wirbeltieren“ auftreten, daß weiterhin „die teilweise schon recht komplizierte Formgestaltung der Wirbellosen gänzlich ohne ihre Mithilfe erfolgt“. Trotzdem wir die Wirkung entsprechender mütterlicher Hormone in den ersten Fetalmonaten anerkennen, vertreten wir jedoch mit E. THOMAS und anderen Autoren den Standpunkt, daß die Hormone sich zwar an den Wachstumsvorgängen beteiligen, es sich hier jedoch nur um eine — wenn auch sehr wichtige — „ausbauende“ (wachstumsbeschleunigende oder wachstumsverlangsamende) Tätigkeit handelt, daß es ferner der *chromosomal* verankerte, erblich festliegende *Wachstumstrieb* ist, der hier die *Hauptrolle* spielt und maßgebend ist. Wir nehmen also an, daß die Grundzüge des Wachstums in den ersten Monaten des *intrauterinen* Lebens sich schon mit Hilfe mütterlicher Hormone verwirklichen, daß aber die letzteren, wie Inkrete überhaupt, „nicht regieren“, sondern „regiert werden“ (M. V. PFAUNDLER), sie nur die *chromosomalen Antriebe* zu unterstützen, nicht aber aus sich heraus etwas zu bilden vermögen. — In bezug auf das *Wachstum* beanspruchen unsere Beachtung besonders die *Schilddrüse* und *Hypophyse*; ferner die *Epiphyse*, die *Keimdrüsen*, die *Thymusdrüse* und zum Teil auch die *Nebennieren*, von welchen Organen sowohl quantitativ als qualitativ nicht gleichartige Wachstumsimpulse ausgehen. Man hat sogar für gewisse Hormondrüsen den Ausdruck „*Wachstumsdrüsen*“ und für ihre Inkrete bzw. Hormone den Ausdruck „*Wachstumstoffe*“ geprägt. — Durch die Erkenntnis der Wirksamkeit dieser Hormondrüsen hat auch die Wissenschaft vom *Wachstum* eine Erweiterung erfahren und gewisse Schlußfolgerungen geknüpft. — Im folgenden sollen kurz der Einfluß der erwähnten Hormondrüsen auf den Wachstumsvorgang dargestellt und dabei auch kurz die einzelnen *Störungen* besprochen werden. — Die Funktionen wie die *pathologischen Veränderungen* der am Hals vor dem Kehlkopf liegenden lebenswichtigen *Schilddrüse*, die nach E. WIELAND „die Hauptwachstumsdrüse

des Körpers ist“, sind ja bestens bekannt. *Erkrankungen* dieser, unter normalen Verhältnissen das „Lebenstempo“ angehenden, den Gesamtstoffwechsel aktivierenden und regulierenden Hormondrüse, deren jodhaltiges Produkt „Thyroxin“ heißt und die sicher bereits beim Neugeborenen funktionsfähig ist, haben schwere Wachstumsstörungen im Gefolge. Bei *jungen* Tieren, die durch operative Entfernung der Schilddrüse „athyreotisch“ geworden sind, entwickelt sich infolge Wegfalls des spezifischen inneren Sekrets — neben anderen Ausfallssymptomen — eine ausgesprochene *Wachstumshemmung*. Die Knochen und besonders die langen Röhrenknochen, deren enchondrale Ossifikation an den Epiphysen gestört wird, weisen eine kurze, *zwerghafte*, kleine Form mit verdickten Epiphysen auf; außerdem entwickeln sich durch abnormes Wachstum der Epithelgebilde verkümmerte Hörner und Klauen. Bei Kindern kommt es zu einer starken *Verzögerung* des Wachstums. Nach E. ABDERHALDEN ist bei im Wachstum befindlichen Tieren, denen die Schilddrüse fortgenommen worden ist — jedoch unter Erhaltenbleiben der Epithelkörperchen — das Wachstum in ganz charakteristischer Weise gestört. Es kommt nämlich zur Entwicklung von *Zwergen*, wobei die Knochenbildung im Epiphysenknorpel sowie in den Synchondrysen stark verzögert wird, die periostale Verknöcherung dagegen „nicht beeinflusst“ zu sein scheint“. Infolge dieser Störung in der Entwicklung, welche Störung vor allem sämtliche Röhrenknochen betrifft, bleiben die Knochen im Längenzwachstum stark zurück. Auch verzögert sich das Wachstum der *Zähne*. Wird die Schilddrüse, die die Produktionsstätte des jodhaltigen Thyroxins darstellt, bei *erwachsenen* Tieren entfernt, so kommen — wenn die Beobachtungszeit eine längere ist — mit Ausnahme der Wachstumsstörung alle anderen Ausfallerscheinungen zum Vorschein (Herabsetzung des Gaswechsels, verminderter Sauerstoffverbrauch, eingengter Energiewechsel, niedrigere Körpertemperatur als bei normalen Tieren, sehr gestörte Freßlust, kurz — Herabsetzung des Stoff- und Energieumsatzes), die im Gefolge der *Athyreosis* auftreten und die jedoch nach der Tierspezies und sogar nach dem Individuum *verschieden* ausgeprägt sein können. Es fehlen also beim *erwachsenen* Tier nur die charakteristischen Wachstumsstörungen, während alle übrigen Ausfallerscheinungen und vor allem der verminderte Stoff- und Energiewechsel nach Entfernung der Schilddrüse zutage treten. — Nicht leicht ist die Frage zu beantworten, ob es sich bei der erwähnten Wachstumsstörung um eine „spezifische“ Einwirkung der *Schilddrüse* auf den Vorgang des Wachstums oder nur um eine Folgeerscheinung der allgemeinen Stoffwechselhemmung bzw. des bei Ausfall der Schilddrüsenfunktion darniederliegenden Zellstoffwechsels handelt. Man darf nämlich nicht übersehen, daß der *Wachstumsvorgang*, bei dem sich eingehende Umwandlungen vollziehen, mit lebhaften Stoffwechselforgängen (lebhafter Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureabgabe in der wachsenden Zelle, Umsetzung der Energie usw.) einhergeht, so daß es anzunehmen naheliegt, daß *Hemmung des Stoffwechsels auch die des Wachstums zur Folge haben wird* (vgl. E. ABDERHALDEN). Diesen Gedanken haben wir ja oben — bei der Besprechung der Vitamin-B-Faktoren — ausgesprochen.

Wir gestatten uns noch folgendes hinzuzufügen: Wenn die Schilddrüse das physiologische Wachstum zu regeln und wenn andererseits ihre Unterfunktion den Wachstumsvorgang stark zu hemmen vermag, so soll die ungenügende Funktion dieser Hormondrüse das atypische bzw. pathologische Wachstum der

bösartigen Geschwülste *fördern* können, wie dies aus der Arbeit von FR. BURGHARDT hervorgehen scheint. Auf Grund nämlich seiner experimentellen Ergebnisse an Krebskranken ist dieser Autor zu der „festen“ Überzeugung gekommen, daß „das Carcinom nur dort entstehen kann, wo das für die Körperentgiftung wichtigste Organ, die *Schilddrüse*, ungenügend funktioniert“. Wenn deshalb diese Hormondrüse, die nach BURGHARDT als „Wächter“ über die normalerweise im Organismus auftretenden Eiweißgifte, als große „Entgiftungsanlage“ für die Eiweißgruppen und ihre Abbauprodukte anzusehen ist, nicht mehr in der Lage ist, diese Eiweißgifte zu paralysieren, so soll nach diesem Autor die Basis entstehen, „auf der sich das Carcinom an irgendeinem Orte des Körpers ansiedeln kann“. Der Autor betont dabei, die günstige Beeinflussung des Carcinoms besonders durch das *eingepflanzte menschliche Schilddrüsengewebe* (Stücke Struma usw.). Ob eine weitere Beobachtung diese interessanten Ergebnisse bestätigen wird, muß abgewartet werden.

Wir wollen jetzt noch das durch angeborene *Hypothyreose* zustande kommende infantile *Myxödem* erwähnen, welchem Krankheitsbild für die Praxis eine gewisse Rolle zukommt. Es handelt sich hier nämlich nicht ganz selten um eine im Kindesalter einsetzende, scharf umschriebene endokrine Störung, die therapeutisch beeinflussbar ist, und zwar durch die Substitutionstherapie mit peroraler Schilddrüsenzufuhr. Mehr als das bekannte Bild des ausgeprägten Myxödems, des Kretins (gutmütig torpide Zwerge mit runzlicher Stirn, platter Nasen usw.) beanspruchen hier Beachtung die *Frühsymptome* des *Säuglings-Myxödems*: teigige Haut, breites Gesicht, *große* und zwischen den Lippen dauernd stehende *Zunge*, starke Überstreckbarkeit, Bewegungsarmut, geistige Trägheit, meist hartnäckige Obstruktion und ferner Fehlen der Knochenkerne im Röntgenbild der Handwurzel. Die in diesem *frühen* Stadium einsetzende, zur Anwendung kommende *spezifische* Behandlung kann ausgezeichnete Erfolge zeitigen, besonders bekommt die große, häufig in der Mundhöhle kaum Platz findende Zunge ihren normalen Umfang zurück (vgl. DE RUDDER). — Hinsichtlich des *Wachstums* findet sich bei infantiler *Hypothyreose* oder *Myxödem* eine starke *Wachstumshemmung*, die sich röntgenologisch in einer *sehr erheblichen Verlangsamung* der Entwicklung der *Knochenkerne* in den Epiphysen äußert. Meist ist auch die *Zahnung verspätet*, wobei die Zähne in *langen* Zwischenräumen erscheinen.

Auch gibt es Angaben über das Vorkommen des *Hyperthyreoidismus*, also der *Hyperfunktion* der Schilddrüse im Kindesalter. E. WIELAND, der in seinem 1931 erschienenen Aufsatz über Pathologie der Schilddrüse auch den *Morbus Basedowii* im *Kindesalter* erwähnt, weist u. a. darauf hin, daß die Entwicklung dieses allerdings seltenen Leidens bei *Kindern* im allgemeinen *rascher* und in relativ leichteren Formen verläuft als bei Erwachsenen, daß ferner „die *Tachykardie* bei Kindern regelmäßig und meist in sehr ausgesprochenem Maße vorhanden ist“, während der *Exophthalmus* und der *Tumor* relativ häufig ganz fehlen. Auch die *Struma* wird nach diesem Autor „bei sorgfältiger Untersuchung nie ganz vermißt werden.“ Was das *Wachstum* betrifft, so soll *gesteigertes Längenwachstum* vorhanden sein. So berichtet J. HOLMGREEN-Stockholm über jugendliche Individuen, die Zeichen des Morbus Basedowii zeigten und von *hohem* Wuchse waren (wachstumsübertreibende Wirkung der gereizten Thyreoidea bei basedowkranken Kindern). E. SCHLESINGER bemerkt, daß zwar die Kinder mit hyperplastischer Thyreoidea gewöhnlich ihre Altersgenossen bis zum Ende

der Wachstumsperiode um mehrere Zentimeter überragen, jedoch scheint hier der Grad des Kropfes keine Rolle zu spielen, denn gerade die größten unter den Altersgenossen litten so gut wie nie an Kropf. Ferner weist RÖSSLE darauf hin, daß einerseits in den Gegenden Deutschlands mit *hochstämmigen* Einwohnern Kropf *selten* vorkommt, andererseits die durchschnittliche Größe der Bevölkerung der Kropfgegenden gering ist. Doch liegt es nahe, anzunehmen, daß eine Steigerung der Tätigkeit der Thyreoidea *leichte* Wachstumssteigerung im Gefolge haben kann. — Es muß hier auf die Bedeutung des biologischen Wirkungskreises „*Schilddrüse-Hypophyse*“ für das Wachstum hingewiesen werden: Ohne Schilddrüse kann zwar das Wachstum nicht vorangehen. Dafür aber, daß das Schilddrüsenhormon als solches nicht „wachstumleitend“ ist, scheint die Tatsache zu sprechen, daß es beim *hypophysenlosen* Tier *nicht* wirkt (vgl. PH. E. SMITH und GRAESER). —

Von großer Bedeutung für das Wachstum ist ferner die mit dem Gehirn durch einen feinen Stiel in Verbindung stehende haselnußgroße Hormondrüse, die *Hypophyse*, die nicht nur ein spezifisches Wachstumshormon produziert, sondern auch synergetische Funktion auf andere endokrine Drüsen ausübt, welche wachstumsfördernde Eigenschaften besitzen — Thyreoidea, Keimdrüsen — und eine ganze Reihe von Hormonen produziert. Beim Menschen handelt es sich eigentlich sowohl funktionell als anatomisch um *zwei* biologisch wesentlichste Abschnitte: der *Vorderlappen* (Adenohypophyse) und den *Hinterlappen* (Neurohypophyse), also um ein *Doppelorgan*. Uns interessiert hier hauptsächlich der *Vorderlappen* dieser winzigen Hormondrüse, der vor allem das *Wachstumshormon* von EVANS (aus den acidophilen Zellen) und ferner das die Tätigkeit der *Schilddrüse* anfachende *thyreotrope Hormon* produziert, so daß der Hypophysenvorderlappen als *Aktivator*, Stimulator der Schilddrüse bezeichnet werden kann, der die Sekretion der letzteren anregt. Wachstumshemmung ist lediglich auf die Funktion des *Vorderlappens* zu beziehen, denn Entfernung des *Hinterlappens* hemmt das Wachstum nicht. Junge Tiere, bei denen der *vordere* Lappen dieser Drüse *zerstört* ist, bleiben *zwergenhaft*, während andererseits *fortgesetzte* Injektionen von dem *Vorderlappenhormon* beim *wachsenden* Tier eine starke *Beschleunigung* der Wachstumsvorgänge und beim *ausgewachsenen Riesenwachstum* zur Folge haben. Es sei hier an die interessanten Versuche des amerikanischen Forschers EVANS erinnert, die u. a. beweisen, daß man mit diesem Hormon künstliche Riesen erzeugen kann. Bereits im Jahre 1886 wies PIERRE MARIE auf den Zusammenhang der sog. *Akromegalie* (*Riesenspitzenwuchs*) mit Störungen der Hypophyse hin. Es handelt sich bei dieser Krankheit um ein nicht kongenitales, meist zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr beginnendes Leiden, dessen Hupterscheinungen sich in Hypertrophie bzw. *Vergrößerung* der *hervorstehenden* Körperteile — der oberen, unteren und Kopfextremitäten — äußern (abnorm große, plumpe Hände, Füße und Kiefer — infolge Knochenneubildung —, große Nase, dicke Lippen usw.), welche Teile deformiert werden. Für dieses Krankheitsbild wird die *Überfunktion* bzw. übermäßige Produktion des Hypophysenvorderlappens bzw. Anschwemmung des Wachstumshormons verantwortlich gemacht; es handelt sich dabei um *Hyperplasie* oder *Adenombildung* der acidophilen Zellen des *Vorderlappens*. Kommt diese Störung bei *wachsendem* Organismus in der Pubertätsperiode zustande, so tritt proportionierter *Riesenwuchs* auf, indem die langen Röhrenknochen der Extremitäten



und besonders die der unteren *stark wachsen*, und zwar deshalb, weil eine längere Persistenz der Epiphysenfugen stattfindet. — Für die pathogenetische Verwandtschaft des Riesenwuchses (Gigantismus) mit dem *Riesenspitzenwuchs* (Akromegalie) spricht bereits die Tatsache, daß der Gigantismus *später* in Akromegalie überzugehen pflegt. — Für die Richtigkeit dieser Annahme sprechen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse: Die fortgesetzte Verabreichung des Wachstumshormons führt bei *wachsenden* Hunden *Riesenwuchs*, bei bereits *ausgewachsenen* den Symptomenkomplex der *Akromegalie* herbei. Es handelt sich hierbei somit um zwei *altersbedingte* Formen, welche beide durch *verstärkte* Einwirkung ein und desselben Wachstumshormons des Vorderlappens zustande kommen. — Außer dem verstärkten *Längenwachstum* treten bei *hypophysärem* Riesenwuchs gewöhnlich keine anderen klinischen Erscheinungen zutage. Jedoch kann besonders während der Pubertätsperiode das gesteigerte proportionierte Längenwachstum sich mit akromegalischen Zügen, also Erscheinungen eines unproportionierten Wachstums (große, plumpe Hände und Füße, große Nase usw.) vergesellschaften. — Man darf aber diesen *echten* hypophysären Riesenwuchs mit akromegalischen Zeichen als *wirkliche* Wachstumsstörung infolge *pathologisch* vermehrter Produktion und verstärkter Ausschüttung des Wachstumshormons nicht verwechseln mit den manchmal während der *Pubertät* unter *normalen* Verhältnissen vorkommenden Fällen von lediglich *temporär* vorauseilendem und mit akromegalischen Erscheinungen einhergehendem Längenwachstum („Pubertätsakromegalandie“ nach BAUER). Außer dem *temporären* Charakter der Merkmale unterscheiden sich die letzteren Fälle durch vollkommene *Abwesenheit* der begleitenden „Kompressionserscheinungen“, die bei den Fällen von *echtem* bzw. *pathologischem* hypophysärem Riesenwuchs — mit oder ohne akromegalischen Erscheinungen — *stets vorhanden* sind und die sowohl in erhöhtem Hirndruck als in der Beeinträchtigung anderer von dem Vorderlappen der Hypophyse regulierten Funktion bestehen (vgl. P. GYÖRGY). — Die Behandlung des *hypophysären* Riesenwuchses sowie der Akromegalie (*nicht* aber der *passageren* Zustände!) soll lediglich in der *Röntgentherapie* bestehen.

Handelt es sich dagegen um *Unterfunktion* des Vorderlappens, also um *Mangel* an seinem wachstumsfördernden Hormon, so können sich entwickeln: der hypophysäre *Zwergwuchs* (Anasomia pituitorea), der an sich normal proportioniert ist und ein kindliches Skelet aufweist, oder zweitens *hypophysäre Kachexie*, auch *SIMMONDSche Krankheit* genannt; diese beiden Leiden sind in ihrem Wesen *identisch* und lediglich *quantitativ* verschieden. Klinisch handelt es sich bei diesen beiden krankhaften Zuständen um das Gegenteil des Riesenwuchses. Zu bemerken ist, daß, während bei dem oben besprochenen *Riesenwuchs* primäre Störung nur der *acidophilen* Vorderlappenzellen allein stattfindet, bei dem hypophysären *Zwergwuchs* bereits *Teile* des *Vorderlappens* erkrankt sind und bei der *Kachexie* (*SIMMONDSche Krankheit*) der *ganze* Vorderlappen *zerstört* wird. Wir sehen also, daß bei dem Zwergwuchs und der Kachexie *alle* Elemente, die ja qualitativ *verschieden* sind, in Zerstörung geraten. — Die Tatsache, daß eine *angeborene* *Unterfunktion* des *Vorderlappens* bei „Neugeborenen“ *nicht* in Erscheinung tritt, daß die hypophysären *Zwerge* alle mit normalen Gewichts- und Längenmaßen geboren sind, ist durch die *vikariierende* Wirkung des Hypophysenvorderlappens der *Mutter* zu erklären. Doch stellt

sich bereits in den ersten Lebenswochen die Funktionsstörung ein, worauf das Abflachen der Wachstumskurve hindeutet. Kommt die Zerstörung des *Vorderlappens* — partielle beim Zwergwuchs, totale bei der hypophysären Kachexie — erst *nach* der Geburt zustande, so treten die krankhaften Erscheinungen dieser Leiden dann *später* zutage. — Beim hypophysären Zwergwuchs handelt es sich um eine vollkommen *proportionierte* Wachstumshemmung, die durch verzögerte epiphysäre Knorpelwucherung und Verkalkung zustande kommt, wobei im Gegensatz zum Myxödem mit seinem dicken Skelet das letztere hier *grazil* ist. Mit Nachdruck ist ferner zu betonen, daß die *Intelligenz* bei dieser Zwergwuchsform *intakt* ist, was in differentialdiagnostischer Beziehung gegenüber dem „Myxödem“ von großer Bedeutung ist (vgl. P. GYÖRGY). — Nach E. WIELAND braucht der *Intellekt* bei den infantilen *Hypothyreotikern* „nicht wesentlich gestört zu werden“, wenn auch das „geistige Manko“ sich erst beim Schulbesuch deutlich zeigt. — Der hypophysäre Zwergwuchs kann wohl manchmal leichte *myxödematöse* Zeichen aufweisen; dies ist aber durch das Übergreifen des Zerstörungsprozesses von den acidophilen Zellen der Adenophyse auf andere sich in der letzteren befindende und das *thyreotrope* Hormon produzierende Zellen zu erklären. Auch findet die *Genitaldystrophie* — Ausbleiben der geschlechtlichen Reifung und der sekundären Geschlechtsmerkmale —, mit der dieser Zwergwuchs beständig einhergeht, ihre Erklärung in der *Unterfunktion* der auch in dem Vorderlappen liegenden *basophilen* Zellen, die das Geschlechtshormon (keimdrüsenförderndes Inkret) produzieren; der Vorderlappen ist also mit dem Geschlechtsapparat verknüpft. „*Proportionierter Zwergwuchs*, sexueller Infantilismus bei *ungestörter* Intelligenz — sagt P. GYÖRGY — sind somit die führenden Merkmale des *hypophysären Zwergwuchses*“. — Auch ist der im Kindesalter einsetzende *PALTAUFsche Zwerg*, der nach DE RUDDER bereits deshalb Beachtung beansprucht, weil er therapeutisch beeinflussbar ist, kein echter Zwerg, kein Miniaturmensch, denn er beruht auf einem „Versagen der Prähypophyse“. Er wird normal geboren und entwickelt sich in den ersten Jahren normal, aber im 4.—6. Lebensjahr kommt es zu *Wachstumsverlangsamung* und zum Ausbleiben der Genitalentwicklung. Injektionen von Hypophysenvorderlappenextrakten soll nach BIEDL hier weiteres Wachstum herbeiführen, wobei die Zeit um die Pubertät eine besonders günstige Vorbedingung für Erfolge bieten soll.

Hinsichtlich der Möglichkeit therapeutischer Beeinflussung ist es von Interesse zu erfahren, daß FR. WADEHN neulich auf Grund seiner Untersuchungen mit dem Hormon des *Hypophysenvorderlappens* bzw. dem *Wachstumshormon* von EVANS zu dem Ergebnis gekommen ist, daß „letzteres das Wachstum der Maus außerordentlich beschleunigt“, wobei — was besonders interessant ist — das Wachstum „im wesentlichen *harmonisch* verläuft und zu keiner groben Mißbildung führt“. Auf Grund der Ergebnisse seiner Versuchsreihen glaubt dieser Autor sagen zu dürfen, daß die Anwendung „entsprechend gereinigter Präparate des Wachstumshormons in der Klinik demnächst eine Rolle spielen kann“.

Wir wollen noch hinzufügen, daß die *hypophysären Zwerge* auch „familiär endemisch“ in gewissen Gegenden (in Tälern Tirols und der Schweiz) vorkommen, und zwar gewöhnlich bei „Verwandtenehen“ (rezessiver Erbgang) in Erscheinung treten. Nach LENZ soll die *Verwandtenehe* die Wahrscheinlichkeit

steigern, daß ein „rezessives“ Merkmal von den Eltern auf das Kind übergeht und Erkrankung bewirkt. —

Ähnlich wie die *Hypophyse* steht auch die *Epiphyse* oder *Zirbeldrüse* in innerer Beziehung zum Gehirn, in dessen hinteren Teil sie sich befindet. Sie wächst beim Menschen hauptsächlich in den ersten Lebensjahren und erreicht ihre völlige Entwicklung im 7. Lebensjahr, dann erfolgt ihre Involution, wenn auch eine kleine Anzahl von Drüsenzellen durch das ganze Leben hindurch erhalten bleibt. Verschiedene Beobachtungen wiesen auf Beziehungen der Zirbeldrüse zu den Geschlechtsdrüsen hin, indem nach Entfernung der letzteren bei jugendlichen Tieren die Epiphyse in eine Verkümmern geriet. — Von Interesse sind ferner die Fälle von *Epiphysengeschwülsten*, die die Zirbeldrüse zerstören; man findet nämlich dann bei Individuen *vor* der Zirbeldrüsenentwicklung bzw. *vor* dem 7. Lebensjahr ein sehr starkes *Längenwachstum* und dabei Entwicklung von solchen Erscheinungen, die gewöhnlich erst in der Pubertätsperiode zutage treten (Achselhöhlen-, Bart- und Schamhaare, tiefe Stimme, Ausbildung der Mammae, Menstruation). Es handelt sich hier also um *geschlechtliche Frühreife*, vorzeitige Pubertät (*Pubertas praecox*). — Auch tritt nach Wegnahme der Epiphyse bei einem normalen Individuum die Geschlechtsreife bedeutend *früher* ein, wobei das Wachstum gleichzeitig gefährdet wird. Dies alles ist es, was Anlaß zu der Ansicht gegeben hat, daß die Aufgabe der Epiphyse in einem *hemmenden* Einfluß auf die Entwicklung der Keimdrüsen und des Geschlechtsreifezustandes besteht. Andererseits ist die entgegengesetzte Ansicht ausgesprochen worden, daß nämlich die Epiphyse in der Lage sei, die Entwicklung der Geschlechtsdrüsen zu *fördern*. Diese widersprechenden Angaben sollen sich nach ABDERHALDEN vielleicht dadurch erklären, daß „die Zirbeldrüse Wachstum und geschlechtliche Entwicklung hemmende und fördernde Stoffe liefert“. Allerdings bestehen zweifelsohne Beziehungen zu den Geschlechtsdrüsen sowie ein Einfluß der Zirbeldrüse auf das Wachstum, besonders auf das Skelet, wobei ein *hemmender* Einfluß in den *Vordergrund* tritt (ABDERHALDEN).

Ferner beansprucht Beachtung die immer noch rätselhafte *Thymusdrüse*, die eine gute Blutversorgung besitzt, sich in der Nachbarschaft von der Schilddrüse und den Epithelkörperchen (unter dem Brustbein) befindet und sehr reich an eosinophilen Leukocyten ist. Die Hauptmasse der Thymus des Neugeborenen wird von Lymphocyten gebildet (W. STOELTZNER). Nach HAMMAR kommen sehr hohe Gewichte bei ganz gesunden Individuen vor. Seine normalen Maximalzahlen liegen *sehr hoch*. Ihre Hauptbedeutung soll in einem Einfluß auf den *heranwachsenden* Organismus bestehen. Dafür spricht bereits die in die Augen springende Tatsache, daß diese Drüse bis zur Pubertätszeit tätig ist, zu welcher Periode sie ihre höchste Entwicklung erreicht, während sie von da ab zurückgeht, einen langsamen *Involutionsprozeß* mitmacht, wenn auch Thymuszellen in geringer Anzahl das ganze Leben verbleiben. Die *Entfernung* der Thymusdrüse hat eine Störung des Knochenwachstums zur Folge, wobei die Röhrenknochen kurz und weich bleiben und verdickte Epiphysen aufweisen; die Frakturen heilen schlecht — dies ist wohl auf die mangelhafte Kalkablagerung und unzureichende Callusbildung zurückzuführen; die Bruchstellen werden von Bindegewebe überwuchert. — Das Skelet *thymusloser* Tiere ist kleiner als das unter normalen Verhältnissen, wobei das *Zurückbleiben* des Längenwachstums der langen Röhrenknochen besonders ausgesprochen ist. Auch wurde bei Kindern

die Thymus wiederholt entfernt, was ein Zurückbleiben des Wachstums im Gefolge haben soll. — Die Angaben verschiedener Autoren hinsichtlich der Folgen der Thymektomie bei jungen Tieren sind widersprechend. W. STOELTZNER glaubt „bei kritischer Berücksichtigung aller Umstände“ sagen zu dürfen, daß eine „vorübergehende unspezifische Hemmung des Körperwachstums und auch des Knochenwachstums als Folge der Thymusausschaltung tatsächlich auftreten kann“, jedoch lediglich bei sehr jungen Tieren „*schnell wachsender*“ Rassen. Beim *Kinde* aber, dessen Wachstum relativ *sehr langsam* ist, „haben die wegen Hyperplasie des Organs vorgenommenen Totalexstirpationen der Thymus niemals zu Hemmung des Knochenwachstums geführt“ (S. 1057). — Interessant ist, daß bei *Hunger* eine rasche *Verkleinerung* der Thymus auftritt, die jedoch auf Aufnahme der Nahrung zurückgeht, wobei die Lymphocyten wieder in lebhafte Tätigkeit treten. — Die Thymus hat ferner einen Einfluß auf die Entwicklung der *Geschlechtsfunktionen*, denn diese verlaufen bei *thymuslosen* Tieren abnorm. Nach ABDERHALDEN ist die Beziehung zwischen Thymus und Geschlechtsdrüsen gewissermaßen „gut begründet“. Dafür sollen die Vergrößerung dieses Organs nach Kastration, Gewichtszunahme der Geschlechtsdrüsen nach Entfernung der Thymus, Zurückgehen (Involution) der letzteren um die Pubertätsperiode sprechen.

Nebenbei sei hier noch bemerkt, daß es Tiere gibt, in deren Thymus *Epithelkörperchen* enthalten sind und daß *Entfernung* der letzteren bei Thymektomie „Tetanie“ im Gefolge haben kann (ABDERHALDEN).

## 21. Keimdrüsen (Hoden und Eierstock) und ihr Einfluß auf das Wachstum.

Zu den endokrinen Drüsen gehören weiterhin die *Keimdrüsen*, die in bezug auf ihren Aufbau, ihre Funktionen wie ihre Lagerung im Organismus für die beiden Geschlechter ganz verschieden sind, deren Funktion jedoch erst in der Pubertätsperiode zutage tritt. Kastration hat im Gefolge Veränderung sowohl der *primären* Geschlechtszeichen bzw. der unmittelbar der Fortpflanzung dienenden Geschlechtsteile als auch der *sekundären* Merkmale (der kastrierte Rehbock verliert sein Geweih, der Hahn seinen Kamm und Lappen usw.). — Die *Keimdrüse* stellt überhaupt ein Organ mit *doppelter*, und zwar mit einer *exkretorischen* und einer *innersekretorischen* Tätigkeit dar; während die drüsigen Elemente dieses Organs Keimzellen — Spermatozoen oder Eier — produzieren und sie nach außen abgeben, soll das direkt in die Blutbahn gelangende und für den Aufbau und die Aufrechterhaltung der sekundären Geschlechtsmerkmale erforderliche *Hormon* lediglich von den *zwischenzelligen* Elementen, kurzweg „Zwischenzellen“ der Keimdrüse geliefert werden, welche letzteren die französischen Forscher BOWIN und ANCEL die Bezeichnung „Glande interstitielle“ (Zwischenzelldrüse) gaben und welche STEINACH mit dem Namen „Pubertätsdrüse“ belegt hat. Die „Zwischenzellen“ sollen also nicht eine bloße Stützsubstanz, sondern einen wichtigen Abschnitt der Keimdrüse darstellen, der bzw. dessen *Hormon* für die Entstehung und das Erhaltenbleiben der sekundären Geschlechtsmerkmale von ausschlaggebender Bedeutung sei. Zu erwähnen ist hier nebenbei, daß Beseitigung der exkretorischen Tätigkeit der Keimdrüsen die innersekretorische Funktion derselben zu steigern vermag — dafür scheinen sowohl experimentelle und operative Erfahrungen als die allgemein bei den Eunuchen festgestellten Erscheinungen zu sprechen, auf welche hier nicht näher

eingegangen werden soll. Auch sollen hier nicht Dinge erörtert werden, die überhaupt die sekretorische Funktion der Keimdrüsen betreffen. Uns interessiert hier nur die *innersekretorische* Tätigkeit der Keimdrüse, der eine aufbauende Wirkung beigemessen wird —; die Beteiligung der sog. „Pubertätsdrüse“ an den Wachstumsvorgängen, und zwar ihr Einfluß auf das *Längenwachstum*, wobei für diese Geschehen die Funktion des Hypophysenvorderlappens von großer Bedeutung zu sein scheint. Das *Längenwachstum* soll von der „Pubertätsdrüse“, und zwar in bezug auf die gleichzeitige Hypophysenwirkung im sozusagen *antagonistischen* Sinne beherrscht werden; sobald die „Pubertätsdrüse“ zu arbeiten beginnt, soll die wachstumssteigernde Funktion des Hypophysenvorderlappens aufhören (P. SCHMIDT). — Funktioniert die Keimdrüse in nicht ausreichender Weise oder fehlt sie bzw. wird sie entfernt, wie es bei frühkastrierten Individuen der Fall ist, so kommt es zu einem „unbeschränkten“ *Längenwachstum*, zu einem *Riesenwuchs*, der eine Ähnlichkeit mit dem *hyperpituitären* Riesenwuchs infolge Überfunktion der Hypophyse hat. Dieser *Antagonismus* von der Keimdrüse und dem Hypophysenvorderlappen soll nämlich bei der Betrachtung der angelsächsischen und ostasiatischen Rassen deutlich zum Vorschein kommen; denn, während bei der ersteren es sich um verhältnismäßig spät einsetzende Pubertät handelt, die mit einem *Hochwuchs* einhergeht, setzt bei der ostasiatischen Rasse die Pubertät *sehr früh* ein, und dies hat *Kleinwuchs* zur Folge. P. SCHMIDT, der hierauf hinweist, bemerkt jedoch, daß „diese Tatsache allerdings nicht bei allen Rassen zutrifft“. — Von den *sekundären* Geschlechtsmerkmalen, die infolge Kastration verändert werden, interessiert uns hier besonders das *Skelet*. Bei der männlichen Kastration findet eine verspätete Verknöcherung an dem Epiphysenknochen statt, so daß der „infantile Typus“ länger erhalten bleibt und die Extremitäten übermäßig lang — im Verhältnis zum Rumpf — bleiben (vgl. R. HÖBER). Ferner entbehrt die Haut bei diesen Kastraten ihrer charakteristischen Behaarung, indem die Axillar-, Bart- und Schamhaare spärlich sind oder gar nicht erscheinen. Beim kastrierten Weib entwickelt sich neben der kindlichen Form des Beckens die Brustdrüse nur wenig.

## 22. Wechselbeziehungen von Epiphyse, Keimdrüsen und Thymus in bezug auf das Wachstum. — Nebennieren.

Nach H. Friedenthal sollen die Epiphyse (Zirbeldrüse), die *Thymusdrüse* und „Teile der Geschlechtsdrüsen, welche mit den Keimdrüsen in physiologische Verbindung getreten sind“, eine *überragende* Rolle bei den Wachstumsvorgängen haben. Er erklärt diese Beziehungen folgendermaßen: Die Zirbeldrüse soll — so lange sie entwickelt bleibt — die Geschlechtsdrüse und somit die Ausbildung der Geschlechtsorgane hemmen; *Verfall* der Epiphyse gehe mit einer Verfrühung der Geschlechtsreife, mit einer Beschleunigung der Wachstums- und Reifekurve Hand in Hand, was jedoch für den Menschen „keinerlei Vorteil bedeutet“, denn „jede Beschleunigung ist als pathologisch, im eigentlichen Sinne als minderwertig zu bezeichnen“. Dasselbe soll auch für die *Thymusdrüse* und *Geschlechtsdrüse* gelten, so daß „Thymus und Epiphyse parallel geschaltet sind“, sie sind beide aber der „Geschlechtsdrüse entgegengeschaltet“. Frühzeitiges Altern der Epiphyse soll Entwicklung der Geschlechtsdrüsen zur Folge haben, was wiederum der Entwicklung der

Thymus ein Ende machen soll, denn die letztere soll während der Wachstumsperiode nur so lange bleiben, als die Geschlechtsdrüse klein ist; reift aber die letztere, so tritt sofort Verminderung ein und sie kommt bald in Verfall. Nach H. FRIEDENTHAL sollen also die genannten *drei* Hormondrüsen — Zirbeldrüse, Geschlechtsdrüse und Thymus — von „besonderer“ Bedeutung für den normalen Verlauf der *Wachstumsvorgänge* sein, wobei die Beziehungen dieser drei Drüsen im Laufe des normalen Wachstums gleichmäßig geschaltet seien. Diese *kategorischen* Behauptungen FRIEDENTHALs bedürfen der Bestätigung durch weitere Beobachtungen. Denn nach P. TRENDELENBURG ist „die Theorie, daß die Epiphyse die Funktion der weiblichen *Keimdrüse* beeinflusse, experimentell sehr mangelhaft gestützt (Bd. 1, S. 56), ferner „müssen angesichts der vielen negativen Befunde nach einer totalen Epiphysektomie weitere Versuche abgewartet werden, ehe man ein endgültiges Urteil über die Berechtigung der Theorie, die der Epiphyse ein die Ausbildung der *männlichen* Geschlechtsorgane hemmendes Hormon zuspricht, abgeben kann“ (S. 85). — Was nun die *Thymus* anbelangt, deren Rückbildung um die Zeit der Geschlechtsreife beginnt, was bereits für einen hemmenden Einfluß der Keimdrüsen auf Thymusausbildung zu sprechen scheint, so geben die Angaben in bezug auf die weiblichen Keimdrüsen noch kein klares Bild, doch kann hier die Thymus einen gewissen Einfluß haben; die Ausbildung bzw. die Funktion der Thymus ist von *männlichen* Keimdrüsen abhängig, denn auch an menschlichen *männlichen* Kastraten ist ein abnorm langes Bestehen der Thymusdrüse beobachtet worden und ferner findet man bei Pubertas praecox des Menschen häufig eine sehr kleine Thymus, wenn auch die Angaben über den Einfluß der Thymektomie bzw. der Rückwirkung derselben auf die Größe der Hoden sowie auf die Ausbildung sekundärer Geschlechtsmerkmale auseinandergehen (vgl. TRENDELENBURG, S. 56 und 85). — Es ergibt sich allerdings aus dem Gesagten, daß der normale Verlauf des Wachstumsprozesses nicht nur wachstumsfördernder, sondern auch hemmender Faktoren bedarf; der Hemmungsfaktor darf aber unter normalen Verhältnissen nicht zu früh eingeschaltet werden, sonst kommt es zur Entwicklung eines Zwerges. — Hinsichtlich der *Thymus* beweisen die neueren Untersuchungen von L. ASCHER, die dieser Autor mit dem in seinem Thymusextrakt vorhandenen Stoff „Thymocrescin“ angestellt hat, daß die Thymusdrüse vermittels des „Thymocrescins“ — welcher Stoff — nebenbei bemerkt — keine Wachstumsvitamine enthält, „einen wachstumsregulierenden Einfluß, und zwar ein eutrophisches Wachstum erzeugt, im Gegensatz zu dem wachstumsfördernden Hormon des Vorderlappens der Hypophyse (s. oben), welches ein „hypertrophisches abnormes Wachstum“ bzw. Akromegalie und Gigantismus bewirkt. — Da es ASCHER gelang, mit dem „Thymocrescin“ die mit „Rachitis“ erzeugender Nahrung ernährten Ratten ohne Zusatz von *D-Vitamin* zu heilen und somit die Ca-Bilanz dieser rachitisch gewordenen Tiere zu normalisieren, so überschneidet sich auf dem Gebiet des Ca-Stoffwechsels der Wirkungsbereich des antirachitischen *Vitamins D* mit dem der Thymusdrüse (vgl. u. a. J. KÜHNAU und W. STEPP). — Auch sollen Störungen der *Nebennieren*, und zwar hauptsächlich des *Rindenanteils* derselben den Wachstumsvorgang ungünstig beeinflussen. Es handelt sich hier um *Überfunktion* der Nebennierenrinde — für das Kindesalter kommt lediglich *Überfunktion* des *Rindenanteils* in Betracht — infolge entweder einfacher Hyperplasie oder Geschwulstbildung. Die so zustande gekommene *Steigerung* der

Rindentätigkeit äußert sich an allgemein *beschleunigtem* Wachstum, das mit vorzeitigem Auftreten der sekundären Geschlechtsmerkmale, also mit *Pubertas praecox* und auch mit geistiger Frühreife einhergeht. Diese und andere Symptome der Rindentätigkeitssteigerung werden als „interrenale Frühreife“ oder kurz „Interrenalismus“ bezeichnet (vgl. P. GYÖRGY). — Es sei noch bemerkt, daß LUCKE-Göttingen, der auf dem Kongreß in Wiesbaden (1934) über *Nebenniere* und *Wachstum* sprach und von dem die Annahme, daß von der *Nebennierenrinde* „ein wachstums- und entwicklungsbestimmender Einfluß ausgeht, durch klinische Erkenntnisse nahegelegt wird“ (S. 341), darauf hinwies, daß, wenn beim jungen Hunde die eine Nebenniere entfernt, die andere *entnervt* wird, es zu einer eindrucksvollen Wachstums- und Entwicklungshemmung kommt, die als „Nebennierenzergwuchs“ anzusehen ist. Es ergibt sich hieraus, daß die *Entnervung* eine so starke Störung der Rindenfunktion im Gefolge hat, daß eine ausgesprochene Wachstumshemmung entsteht. Von Interesse ist, daß das Krankheitsbild dieses künstlichen Nebennierenzergwuchses mit dem Bilde des Hypophysenzwergs „wesensgleich“ ist, da alle bei dem ersteren beobachteten Erscheinungen denen einer hypophysären Wachstumsstörung infolge Insuffizienz des Vorderlappens entsprechen. Der Autor betont dabei, daß Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens Atrophie der Nebennierenrinde bewirkt, welche Atrophie durch Zufuhr von Vorderlappenextrakten verhindert bzw. rückgängig gemacht werden kann. — Zu bemerken sei hier, daß, während Fälle frühzeitiger Geschlechtsentwicklung (*Pubertas praecox*) — ähnlich wie bei Erkrankungen der Epiphyse — bei Steigerung der Nebennierenrindenfunktion bereits in nicht kleiner Zahl beschrieben wurden, den Erkrankungen der *Nebennieren* in bezug auf das Wachstum meist keine oder nur wenig Beachtung geschenkt wird. — Wir sehen also, daß ein großer Teil der *endogenen* Faktoren des Wachstums auf die *Hormone* zurückzuführen ist.

**23. Einfluß des hormonhaltigen Knochenmarkes auf das Wachstum. — Bedeutung der Lymphocytose und Milzvergrößerung. — Gleichgewicht zwischen Funktionen der zwei „antagonistisch“ wirkenden Gruppen von Organen. — Bedeutung der Glykolyse sowie der osmotischen Spannung.**

Zu den Ausführungen über die Wachstumswirkungen der Hormone ist noch folgendes hinzuzufügen. Aus der gemachten Mitteilung von PAUL ROSENSTEIN und HANS KÖHLER geht nämlich hervor, daß im *Knochenmark* ein wirksames Hormon vorhanden sein soll, das den normalen Ablauf der Wachstumsvorgänge zu regeln vermöge. Da bei älteren Menschen sich das Knochenmark verändert bzw. seine „innere Sekretion“ einbüßt und infolgedessen das erwähnte Hormon nicht mehr gebildet und somit nicht abgegeben werden könne, so soll dem Organismus im vorgerückten Alter die Steuerung für „normales“ Wachstum verlorengehen; doch kann — dieser Theorie gemäß — *atypisches*, also bösartiges Wachstum bzw. Krebswachstum stattfinden, das ja meist im vorgerückten Alter auftritt. Von dieser Auffassung ausgehend, führten die genannten Autoren *hormonhaltiges* jugendliches Knochenmark den an Krebs Leidenden zu zwecks *rückbildender* Einwirkung auf das *atypische* Krebswachstum. Einspritzung einer alkoholischen Lösung von rotem hormonhaltigen Knochenmark soll nach diesen Autoren tatsächlich „ausgezeichnete“ Resultate ergeben haben, was wiederum für das

wirkliche Vorhandensein eines das normale Wachstum regelnden Hormons im Knochenmark zu sprechen scheint. — Auch vermuten die amerikanischen Forscher BUTTS, DONALD C. A. THOMAS, L. HUFF und ERWIN C. MANZ das Vorhandensein eines chemischen Stoffes (Natriumverbindung) in der *Milz*, der einen Einfluß auf die Zelltätigkeit auszuüben und das *Wachstum* zu beeinflussen vermögen soll.

Nebenbei sei hier noch bemerkt, daß der Mensch sich mit lipoidreicher Nahrung das Pflanzenhormon „*Auxin*“ zuführt, welches in der Leber, tierischen Fetten, in Auszügen aus Sexualorganen und besonders im menschlichen Harn festgestellt worden ist und nach KÖGEL die *Zellstreckung* beeinflussen kann. Interessant ist, daß das Carcinom das *Auxin* speichert, nicht aber das *B-Vitamin*, das von vielen Autoren, wie oben betont, als wachstumförderndes Vitamin bezeichnet wird.

Es liegt ferner nahe, anzunehmen, daß es noch andere Momente des Wachstums gibt, die in dem lange nicht einfach gestalteten Stoffwechselbetriebe liegen. Wie die Forschungen von WARBURG<sup>1</sup> festgestellt haben, findet bei den rasch wachsenden Zellen der bösartigen Tumoren, aber auch in den Zellen des schnell wachsenden *Embryonalgewebes* eine sehr starke „Glykolyse“, ein Abbau der Glucose über die Milchsäure statt, wobei sich dieser Abbau auch in einer anaeroben Gärungsaktion, die ohne Säurestoff abläuft, also in einer Vergärung von Glucose zu Milchsäure unter der Bedingung der Anaerobiose äußert. Bei den rapid wachsenden Zellen der *Embryonalgewebe*, ähnlich wie bei denen der bösartigen Geschwülste, findet also die Glykolyse unter anaeroben Bedingungen in *großem* Ausmaße statt, während sie unter diesen Bedingungen im Gewebe der *erwachsenen* Organismen nur *sehr geringfügig* ist. Die *glykolytische* Fähigkeit der Zelle, die überall *stark* ausgesprochen, wo *Wachstum* ist, nimmt während der Wachstumszeit allmählich ab. Nach WARBURG ist also „kein Wachstum ohne Glykolyse“. Zu bemerken ist hier nebenbei, daß der über Milchsäure erfolgende und mit Bildung von Kohlensäure und Wasser endende Abbau der Glucose sich aus zwei Momenten zusammensetzt: aus einer „anaeroben“ Gärungsaktion und aus einer „aeroben“ Reaktion bzw. Verbrennungsreaktion (Atmungsreaktion). — Aus dem Gesagten ist also zu ersehen, daß der Stoffwechsel der wachsenden Gewebe sich u. a. durch deutliche Fähigkeit zur *Glykose* charakterisiert. — Es gibt ferner Beobachtungen, die darauf hinweisen, daß die Wachstumsvorgänge auch mit anderen Stoffwechselreaktionen einhergehen können. So sind die im Ovarium befindlichen Froscheier mit den Säften isotonisch, während sie im Wasser quellen und absterben. Die befruchteten Eier vom Frosch gehen dagegen zugrunde in den Froschsäften bzw. in einer mit derselben isotonischen Lösung, während sie in Wasser und nur in dieser Flüssigkeit zur normalen Entwicklung kommen. Dies soll durch den stark herabgesetzten osmotischen Druck der Eier bei der Befruchtung — durch eine gewisse Änderung des Stoffwechsels — zustandekommen; denn in den in Wasser übertragenen und sich hier in normaler Weise entwickelnden Eiern steigt der osmotische Druck allmählich an, bis er schließlich den Druck der Froschsäfte erreicht (BACKMANN und RUNNSTRÖM und BACKMANN und BIALASZEWICZ). Der langsam mehr und mehr steigende osmotische Druck soll durch das Einsaugen von

<sup>1</sup> WARBURG: Stoffwechsel der Tumoren. Berlin 1927.



Wasser eine *Volumenzunahme* des sich entwickelnden Gewebes bewirken, welche letztere als „Wachstum“ imponiert (DAVENPORT, SCHAPER); in das turgeszente Gewebe dürften sich später feste Stoffe einlagern. Allerdings kann die *osmotische Spannung* als eine Wachstumsbedingung aufgefaßt werden.

Es bleiben uns noch die Beobachtungen G. BESSAUS hinsichtlich des Wachstums zu erwähnen. Dieser Autor weist nämlich in seiner Arbeit auf „*Lymphocytose*“ und „*Milzvergrößerung*“ hin, welche Erscheinungen „bisher mit dem Wachstum nicht in unmittelbare Verbindung gebracht wurden“, die indessen hohe Grade erreichen können. Dies sollen 7 Fälle bestätigen, bei denen „zur Zeit des Gewichtsanstieges“ — und nach vorangegangenem Gewichtsstillstand — „erhebliche Steigerungen der relativen Lymphocytenzahl bis auf 90 festgestellt worden sind“. Außerdem wurde in allen Fällen die *Milz* palpabel, sie überragte den Rippenbogen um 1—1½ Querfinger. — Daß diese Erscheinungen, die nach dem Autor in unmittelbare Verbindung mit dem gesteigerten Wachstum gebracht werden dürfen, nicht pathologischer Natur sind, beweist der Umstand, daß sie sogar von „*Wachstumslymphocyten*“ und „*Wachstumsmilz*“ sprechen. — Schon CATEL hat über zwei Fälle berichtet, wo man eine Beziehung zwischen Wachstum und Lymphocyten annehmen mußte. Andererseits wiesen SOULA und andere Autoren auf Störungen des Gewichtswachstums hin, die sich bei ganz jungen Ratten nach Exstirpation der *Milz* einstellen. Dies soll beweisen, daß die *Milz* — wie BESSAU sich ausdrückt — „ein Instrument im Konzert der Wachstumsdrüsen ist“.

Noch folgendes möchten wir hier hinzufügen: Außer dem fein abgestimmten Spiel des Funktionsgleichgewichts im endokrinen Drüsensystem scheint für den normalen Ablauf der Wachstumsvorgänge auch das *Gleichgewicht* zwischen den Funktionen der zwei „antagonistisch“ wirkenden Gruppen von Organen von Bedeutung zu sein. Es gibt nämlich Organe — Testes, Ovarien, Magen — die keine „zellenspaltenden“ Eigenschaften besitzen und *Zellproliferation* (Zellwucherung) *fördern*; es gibt aber andererseits solche Organe — *Milz*, Thymusdrüse, Knochenmark, Lymphdrüsen — die „endothelreich“ sind und die die *Zellproliferation hemmen* bzw. „antiblastisch“ wirken. Ein *Gleichgewicht* zwischen den Funktionen dieser *beiden Organgruppen* soll unter normalen Verhältnissen den günstigsten Ablauf des Wachstumsprozesses sichern bzw. das atypische Wachstum, bzw. das Entstehen eines Tumors hindern. Ausgehend von dieser Beobachtung hat FICHERA vorgeschlagen, Krebskranke mit Extrakten aus den die *Zellproliferation hemmenden* Organen, und zwar aus der *Milz* und der Thymus „menschlicher“ Asphyktischer 7—8 Monate alter Feten zu behandeln. Mit den Extrakten aus diesen antiblastischen Organen konnte dieser Forscher gute Resultate bei der Krebstherapie erzielen, und zwar durch Wiederherstellung des gestörten Funktionsgleichgewichts (vgl. S. GORDONOFF). — Ob diese interessante „Krebsbehandlung“ sich wirklich „bewähren“ wird, muß abgewartet werden; dies wird erst eine weitere klinische Beobachtung erweisen müssen.

#### 24. Extremformen des menschlichen Wachstums. — Partieller Riesenwuchs.

Auffallende Abweichungen vom normalen bzw. mittleren Wachstum sind der *Zwergwuchs* und der weitaus seltener vorkommende *Riesenwuchs* oder *Gigantismus*, von welchen „polaren“ Erscheinungen zum Teil bereits oben die Rede war. — Diese Störungen des Wachstumsvorganges im Sinne krankhafter Hemmung

bzw. Verstärkung des Wachstums kommen nicht immer bereits als solche zur Welt, sondern ihre Besonderheiten treten meist erst nach der Geburt zutage, indem sie sich ziemlich rasch im frühen Kindesalter einstellen. *Zwergwuchs* und *Riesenwuchs* sind sozusagen „pathologische“ Begriffe, die auf dem Vergleich mit der Norm beruhen. — Wir wollen nun zunächst einige Fälle von den *Riesen* anführen: 1. *Lewis Wilkins* (U.S.A.), der mit 10 Jahren 200 cm und mit 26 Jahren 226 cm maß; das exzessive Wachstum stellte sich bei ihm ein, nachdem er in seinem 8. Lebensjahr vom Pferde stürzte. — 2. *Thomas Hasler*, der sich bis zum 7. Lebensjahr ganz normal entwickelte, um diese Zeit aber einen Hufschlag an die linke Wange bekam und bald darauf exzessiv zu wachsen begann; mit 12 Jahren maß er bereits 175 cm, mit 25 Jahren 227 cm, bei einem Körpergewicht von 155 kg. — 3. *Machnow*, der bis zu seinem 4. Lebensjahr von gewöhnlicher Größe war, bei dem aber nach dem 4. Jahre sich ohne Ursache ein starkes Wachsen einstellte, wobei er wenig aß und viel schlief; mit 22 Jahren maß er 238 cm. Wir möchten darauf hinweisen, daß in zwei von den angeführten Fällen (*Lewis Wilkin* und *Thomas Hasler*) ein *Schlag* gegen den Kopf als Ursache des exzessiven Wachstums angegeben ist. — Aus den Literaturangaben kann man den Schluß ziehen, daß die *Riesen* ihr „Hauptwachstum“ bereits vor der Pubertät durchmachen, also vor der Periode, welche unter normalen Verhältnissen mit intensivem Wachstum einhergeht (vgl. WEISSENBERG). Doch soll nach manchen Autoren die eigentliche Pubertätsperiode bzw. die Reifung auf das Wachstum der Riesen einen *beschleunigenden* Einfluß ausüben. Der Wachstumsschluß scheint bei den letzteren fast zur gewöhnlichen Zeit zu erfolgen. Was die *Körperproportionen* anbelangt, so geht *hoher* Wuchs — im Gegenteil zum *Zwergwuchs* — mit *mehr fortgeschrittenen* Formen einher: kleiner Kopf, lange Extremitäten, kurzer Rumpf, während *Zwergwuchs* sehr kindliche Proportionen aufweist (s. unten). Das scheint zu bedeuten, daß zwischen Körperhöhe und Körperproportionen ein gewisser Zusammenhang bzw. ein Abhängigkeitsverhältnis besteht. — BOLLINGER zieht die *Grenze* für den Riesenwuchs sehr hoch; nach ihm sollen Menschen von 175—205 cm nur als „hochwüchsig“ — mit dem „Charakter des Normalen“ — bezeichnet werden, während eine Körperlänge von 205 cm ab als Riesenwuchs anzusehen sei. — Nach RAUTMANN aber, der sich viel mit den Untersuchungen über die Norm befaßte und Grenzwerte festgelegt hat, soll der *Riesenwuchs* bereits von 190 cm Körperlänge ab beginnen. — Hinsichtlich des *höchsten* erreichbaren Maßes an „Riesenwuchs“ sollen nach K. LANGER Individuen mit einer Körperlänge über „253“ cm nicht beobachtet worden sein; doch kommen solche — wenn auch sehr selten — vor (vgl. R. RÖSSLE). Zu betonen ist, daß es Riesen gibt, die durch *vorübergehende* Überstürzung des Wachstums zustande kommen, wobei es sich entweder um Verfrühung der Entwicklung — bei *Pubertas praecox* — und somit um einen Riesenwuchs als Teilerscheinung der Gesamtstörung handelt oder um solchen Riesenwuchs, der nur mit gesteigerten Wachstumsvorgängen des Skelets einhergeht und bei dem die übrige Entwicklung zurückbleibt oder gar verspätet einsetzt. Im letzten Falle, der mit infantilen Erscheinungen einhergeht, handelt es sich um ein, das natürliche Ende nicht findendes Wachstum. — Sowohl *Riesenwuchs* als auch *Akromegalie*, die im Kinderalter ein fast unbekanntes Bild ist bzw. nur selten auftritt, dagegen bei Erwachsenen viel häufiger vorkommt, sind, wie bereits betont, als Folgen *übermäßiger* Produktion des

Wachstumshormons des *Hypophysenvorderlappens* anzusehen und kommen beide Wuchsformen entweder infolge eosinophiler Hyperplasie oder Adenombildung des vergrößerten Vorderlappens (Prähypophyse) zustande. Bei der „Akromegalie“, die sich durch eine symmetrische unproportionierte und plumpe Vergrößerung der Hände, Füße, Nase usw. charakterisiert, handelt es sich also um eine Wirkung dieser Kräfte nicht in die Länge, wie es beim Riesenwuchs der Fall ist, sondern in die *Breite*, und zwar infolge einer stark vermehrten „periostalen Apposition und Wucherung der die Aeren umgebenden Weichteile“ (H. BEUMER); es kommt ferner bei dieser Wachstumsstörung zugleich zu einem großen Massenzuwachs der *inneren* Organe, zur „Splanhomegalie“. — Bereits die Tatsache, daß im *Wachstumsalter* der *Riesenwuchs*, während bei *Erwachsenen* die Akromegalie auftritt, daß also der kindliche Organismus auf Hyperfunktion des Hypophysenvorderlappens mit allgemeinem Riesenwuchs, mit Wachsen in die Länge, nicht in die Breite reagiert, scheint darauf hinzuweisen, daß der in vielen Beziehungen „besondere“ *wachsende* Organismus auf die betreffende Inkretstörung in *besonderer* Weise reagiert bzw. andere Krankheitsbilder zeigt als der erwachsene Organismus, also *nach* Abschluß des Wachstums. So werden ferner auch beim Kind Myxödem und Kretinismus, während beim Erwachsenen die Kachexia strumipriva beobachtet (vgl. DE RUDDER). — Zu erwähnen sind nun noch akromegaloide oder riesenwuchsähnliche Veränderungen, die *vorübergehend* in der *Pubertät* auftreten können. — Man darf ferner nicht übersehen, daß Schwellung der „Schilddrüse“ die *einzig*e Erscheinung eines schon in der Entwicklung begriffenen *Hypophysentumors* darzustellen vermag, was auch in praktischer Beziehung von Interesse ist (H. BEUMER). Im Gegensatz zum *Zwergwuchs* (s. unten) gibt es keine verschiedenen Typen bzw. Formen des Riesenwuchses. Es ist zwar richtig, daß die Riesen sich ihrem Habitus gemäß in gewisse Gruppen teilen lassen, doch kann auf Grund dieser Verschiedenheiten keine Klassifikation der *Riesenwuchsformen* vorgenommen werden. Denn im Grunde genommen handelt es sich hier lediglich um *eine* pathologische Form des Riesenwuchses, um die *hypophysäre*. Wie bereits oben auseinandergesetzt wurde, scheint die Hypophyse allein imstande zu sein, den Wachstumsprozeß bis zum *Riesenwuchs* zu übertreiben.

Der *Zwergwuchs* stellt die zweite Extremform des menschlichen Wachstums dar, die viel häufiger als der Riesenwuchs vorkommt, wobei es *verschiedene* Typen bzw. Formen dieser Abweichung vom mittleren Menschen gibt. — Wir wollen zunächst ein paar Zwergwuchsfälle anführen: *Fatma* maß mit 16 Jahren 77,6 cm; *Smaun* mit 15 Jahren 76,7 cm; *Helene Gabler*, bei der Stillstand im Wachstum vom 6. Jahr ab begann, maß mit 20 Jahren 106 cm. — Die *oberste* Grenze, bis zu welcher „Zwergwuchs“ gerechnet werden soll, ist nach verschiedenen Autoren verschieden: nach QUETELET 112 cm; nach BOLLINGER 106 cm usw. Eine Einigung in bezug auf diese Grenze ist bereits deshalb nicht leicht zu erzielen, weil Zwerge auch ein und desselben Typus verschiedene Größe zeigen können und ferner, weil auch Zwerge nicht selten *Spätwachstum* aufweisen. So maß der Zwerg J. HUDSON mit 18 Jahren 18 englische Zoll, aber kurz nach 30 Jahren zeigte er 45 Zoll (G. S. GEOFFROY HILAIRE). — Gerade hinsichtlich des *Zwergwuchses* ist es zweckmäßig, zwischen wirklichem „Zwergwuchs“ (Nanosomia) und „Kleinwuchs“ zu unterscheiden, welcher letzterer als sozusagen „normales Minimum“ der natürlichen Schwankung der mittleren

Körpergröße anzusehen ist. — Vergleicht man die Körperproportionen der Zwerge mit denen ihrer Altersgenossen von derselben Höhe, so kommt man zu dem Schluß, daß es sich bei den Zwergen um sozusagen „stehengebliebene Kinder“ handelt; sie weisen mehr *kindliche* Körperproportionen — großen Kopf, kurze Extremitäten, langen Rumpf auf. — Es gibt, wie erwähnt, *mehrere* Zwergformen. Nach HANSEMANN sind überhaupt *zwei* Formen zu unterscheiden:

1. *Nanosomia primordialis*, bei der das Kind bereits mit kleiner Körperlänge und auch kleinem Geburtsgewicht geboren ist, dauernd kleinere Proportionen beibehält, sonst sich aber völlig normal entwickelt und auch die Geschlechtsreife rechtzeitig eintritt.

2. *Nanosomia infantilis*, die sich durch vorher normales Wachstum, dann anormales Stehenbleiben der Entwicklung auf einer gewissen Stufe, durch einen somit verfrüht eintretenden Abschluß der Entwicklung, durch dauerndes Fortbleiben eines normalerweise lediglich vorübergehenden Entwicklungsstadiums unterscheidet. Es können auch „Mischformen“ entstehen. Die vollendete Pubertät kann dann entscheiden, ob es sich im betreffenden Falle um *Nanosomia primordialis* oder *infantilis* handelt. — RÖSSLE hat vorgeschlagen, die Zwergwuchsformen nach pathogenetischen Prinzipien einzuteilen (*primordialer* Zwergwuchs *dysgenitaler* mit 2 Unterformen, *hypophysärer* usw.); die Einteilung umfaßt über 7 Zwergwuchsformen. — Von *hypophysärem* und *thyreogenem* Zwergwuchs war bereits die Rede oben (s. Hypophyse und Schilddrüse). — Die *Ursachen* der verschiedenartigen Zwergwuchsformen sind entweder in Störungen der *innersekretorischen* Drüsen, deren Hormone das Wachstum durch teils fördernde, teils hemmende Einflüsse und bereits intrauterin regulieren oder in *Konstitutionsstörungen*, in Störungen des *endogenen Wachstums* mit *Keimschädigung* zu suchen; es handelt sich nämlich um Schädigungen durch chronische Infektionen (Lues usw.), Intoxikationen (Alkohol usw.) sowie um Minderwertigkeit der Kinder durch *hohes* Alter der Eltern (PEIPER). — Was aber Kinder aus *kleinen Familien* anbetrifft, so handelt es sich hier nicht um eine „Hypoplasie“, sondern um eine Störung des endogen bedingten *Wachstumstriebes* allein, um ein lediglich in der Konstitution *erbanlagenmäßig* bedingtes *Minderwachstum*, um *familiär* bestimmte *Herabsetzung* des Wachstums. Solche Kinder bzw. aus *kleinen Familien* zeigen weder Stehenbleiben noch Verzögerung der Entwicklung, welche letztere sich völlig normal vollzieht; sie sind einfach als „kleine Kinder“ zu bezeichnen, die in den Bereich der Normalen zählen, die aber nicht imstande sind, das Wachstum der Durchschnittskinder zu erreichen (vgl. R. LEDERER).

Abschließend möchten wir noch kurz den „einseitigen“ oder „partiellen“ *Riesenwuchs* erwähnen. In den in Frage kommenden Fällen — die allerdings sehr selten vorkommen — handelt es sich um eine *einseitige* „Hyperplasie“ der Extremitäten, wie z. B. die Hyperplasie der *linken* Extremitäten im Falle des Dr. J. in H., welche Hyperplasie von einer solchen Stärke ist, daß „sie fast das Doppelte des rechten normalen ausmacht“. — Über einen Fall von kongenitalem *halbseitigem* Riesenwuchs hat H. BRÜNING bereits im Jahre 1904 berichtet. Es handelte sich um einen „sehr munteren, lebhaften und artigen“ 13monatigen Knaben, der „durch Zangengeburt 6 Wochen vor Ablauf der normalen Schwangerschaft“ geboren, aus „gesunder“ Familie stammte und bis dahin nie krank war. Bereits gleich nach der Geburt bemerkten die

Eltern, daß „das Kind schief war, besonders im Gesicht; die rechte Körperhälfte sei stärker entwickelt gewesen als die linke“. Bei der Aufnahme des Kindes konnte man die Hypertrophie der ganzen *rechten* Körperhälfte, und zwar der rechten Hand, des Fußes, Vorderarms und Unterschenkels sowie des rechten Ohres feststellen, welche Körperteile „plumper und voluminöser“ waren als die der linken Körperhälfte. Außerdem fand man „leichte Rachitis des Thorax und der Extremitäten“. Interessant ist, daß „röntgenoskopisch an Armen und Beinen *keine* bemerkbaren Unterschiede zwischen rechts und links“ vorhanden waren. — BRÜNING ging dann auf die einschlägige Literatur ein und stellte eine Tabelle zusammen, die 11 einschlägige Fälle mit ihren wichtigsten Einzelheiten umfaßt. — Ähnliche Fälle von *partiell*em Riesenwuchs sind bei H. ZONDEK in seiner Monographie über „Die Erkrankung der endokrinen Drüsen“ angeführt. — Da Sektionsbefunde solcher Fälle nicht existieren, so ist ihre Deutung ziemlich schwierig. Jedoch scheint die *Halbseitigkeit* der Hyperplasie für eine *cerebrale* Regulation des allgemeinen und somit auch des „einseitigen“ (partiellen) Wachstums zu sprechen, wenn auch die Befunde der Autoren HOUSSAY und HUG (im Experiment) die Annahme cerebraler Zentren nicht bestätigen. — Mit Recht bemerkt H. CURSCHMANN, daß derartige *halbseitige* Hyperplasien „die Frage der zentralen Beeinflussung des Wachstums erneut zur Diskussion stellen“. Das *halbseitige* Zurückbleiben der paretischen Körperhälfte nach Hirnschädigungen, wie z. B. es bei kindlicher Poliencephalitis der Fall ist, scheint nach diesem Autor für die Möglichkeit zu sprechen, daß „gewisse halbseitige Lokalisationen in cerebro unter irgendwelchen anderen, nicht bekannten und sicher sehr seltenen Umständen auch eine halbseitige *Hyperplasie* zur Folge haben könnten“. — Wir wollen hoffen, daß die weitere klinische Erfahrung uns in dieser Frage einen Schritt vorwärts und somit etwas Licht in das mysteriöse Dunkel, mit dem diese Frage bisher noch umgeben ist, bringen wird.

## 25. Primäre Wachstumshemmungen.

Im nachstehenden möchten wir folgende primäre Wachstumsstörungen kurz erwähnen: *Arachnodaktylie*, *Chondostrophie*, *Mongolismus*, *Ostengenesis imperfecta* sowie auch die *Asthenie (Status asthenicus)* und die *Hypoplasie*. Es handelt sich hier um gewisse Abarten degenerativer Natur, die mit Wachstums- und Entwicklungshemmung einhergehen und die sich durch die Konstanz der für jede Abartung charakteristischen Hauptsymptome auszeichnen, während die zahlreichen mehr „fakultativen“ Erscheinungen dazu berechtigen von „multiplen Abartungen“ zu sprechen. Als „multiple Abartungen“ faßt M. v. PFAUNDLER Konstitutionsanomalien und -krankheiten zusammen, bei denen man „bestimmte abwegige Bildungen oder Reaktionsvarianten in überzufälliger Häufigkeit neben gewissen anderen, und zwar oft völlig heterogen dünkenden bei ein und demselben Individuum antrifft“. — Im allgemeinen ist bei den zu besprechenden Abartungen an „genotypische Bedingtheit“ zu denken.

Bei der Abart *Arachnodaktylie* („Akromakrie“ v. PFAUNDLER) ist das Längenwachstum entweder gar nicht oder nur vereinzelt vermindert, während das *Körpergewicht* gewöhnlich weit hinter dem auf die Körperhöhe bezogenen zurückbleibt (E. FREUDENBERG). — Auffallend lange Extremitätenteile finden sich bei dieser Form der Abartung. „Das Hauptcharakteristikum — sagt

J. HUSLER — ist beträchtliche *Vermehrung der Längendimensionen der langen Röhrenknochen, und zwar in distalwärts zunehmendem Maße.*“ Neben dieser *Akromakrie* (lange Extremitätenteile) sind noch folgende Erscheinungen zu erwähnen: Sehr grazile Entwicklung des Skelets überhaupt, charakteristisches sporenförmiges Vorspringen des Kalkaneus, schmaler und langer Thorax, meist Trichterbrust, leistungsfähige Muskulatur, abnorme Schloffheit der Gelenke und Bänder. Dazu kommen noch gewisse Hemmungs- und Mißbildungen, die den Zustand als allgemeine Abartung kennzeichnen. Die von diesem Leiden betroffenen Kinder sind ungewöhnlich hager. Der Namen dieser Störung (*Arachnodaktylie* bzw. Spinnenfingrigkeit) rührt von den schmalen und langen Händen her, die dünne, häufig verbogene, bläulich verfärbte und naßkalte Finger aufweisen.

Die *Chondrodystrophie* stellt ein nicht selten vorkommendes, angeborenes und ausgesprochenes familiäres Leiden dar, das in einer Störung des *Längenwachstums* der Körperteile besteht, und zwar infolge Hemmung der enchondralen Verknöcherung bei ungehemmter periostaler Ossifikation. Die Röhrenknochen sind im Gegenteil zu der eben besprochenen Arachnodaktylie kurz und plump. Oberarm- und Oberschenkelknochen sind besonders stark verkürzt; Arme und Beine sind nur kümmerliche Stummel. Die *Länge* ist durch die kurzen Beine bis zum *Zwergwuchs* herabgesetzt. Kopf und Rumpf sind dabei groß. Die Nase ist breit und kurz; ihre Wurzel ist flach. Die Muskeln sind gewöhnlich gut entwickelt. Späte Schließung der Fontanelle. Die an Chondrodystrophie Leidenden zeigen gute Intelligenz; sie weisen häufig lebhaftes Temperament auf und haben sogar Neigung zu Witzen (ehemalige „Hofnarren“). — Die *hypoplastische* Form (Einschränkung der Knorpelproliferation) kommt häufiger vor als die *hyperplastische* (Steigerung bei ungeordnetem Ablauf). — Es kann auch eine *isolierte* und dabei symmetrische chondrodystrophische Wachstumsstörung — lediglich an den humeri bzw. an den femora allein — stattfinden. Auch kann eine *halbseitige* Chondrodystrophie auftreten. — Die Krankheitserscheinungen können sehr früh auftreten — bereits in den „ersten Schwangerschaftsmonaten. — Die *Genese* dieses Leidens scheint nicht eine „endokrine“ zu sein. Nach FREUDENBERG „liegt wahrscheinlich ein Vitium primae formationis vor, eine genotypisch bestimmte Störung der Körperlänge“. Es scheint sich also hier um Fehlanlage am Keim zu handeln. Dafür scheint auch die besondere Belastung der betroffenen Kinder mit andersartigen Mißbildungen zu sprechen. — Niemals werden bei dem in Frage kommenden Leiden Erscheinungen gefunden, die auf gestörte Verkalkung hinweisen — also im Gegenteil zu den rachitischen Diffimormitäten; dies wird auch röntgenologisch bestätigt.

Was den sog. „*Mongolismus*“ (Mongoloide Idiotie) anbelangt, so stellt er einen typischen, vor allem durch Schwachsinn und gewisse Eigentümlichkeiten charakterisierten und nicht selten vorkommenden Zustand dar, bei dem es sich nicht um einen fortschreitenden „Krankheitsvorgang“, sondern um eine bereits bei der Geburt vollendete Abartung handelt (vgl. J. HUSLER). Die unverkennbaren Habituseigenschaften, durch die sich der *Mongolismus* auszeichnet, sind: das *schrägstehende* Auge (Schrägstellung der Lidachsen) — infolge tieferstehenden Innenwinkels — und *Schlitzform der Lidöffnung*, wodurch das Gesicht ein mongolenartiges Aussehen erhält; ferner kurze, plumpe Nase

(Sattelnase), Brachycephalie, also die Hauptmerkmale der mongolischen Rasse. Weiterhin noch eine Reihe anderer Züge, welche zwar als „Abartungszüge“ zu deuten, jedoch nicht alle vorhanden sein müssen: Spitzohr, abstehendes oder verkümmertes Ohr, lange voluminöse Zunge, einwärts verkrümmter 5. Finger usw. Solche Kinder zeigen häufig Hasenscharte, Trichterbrust und andere Mißbildungen. Auch kann Aplasie der Schilddrüse vorhanden sein; dann vergesellschaftet sich der Mongolismus mit myxödematösen Zügen, was zu Fehldiagnosen Anlaß geben kann. Während aber die Züge des Myxödems nach Schilddrüsenbehandlung zum Verschwinden kommen, bleibt jedoch der sich vorfindende Mongolismus. — Der letztere geht stets mit einem *geistigen Defekt* (allgemein Schwachsinn von torpidem oder erethischem Charakter) einher; man spricht deshalb von „mongoloidem Schwachsinn“ oder „mongoloider Idiotie“. — In den meisten Fällen von *Mongolismus* sind Körperlänge und Körpergewicht *unternormal*. Die Kinder sind meist ausgetragen, wenn sie auch bei der Geburt lediglich ausnahmsweise das normale Gewicht (3300 g) haben. — Plumper Bau der Hände und Füße, schlanke und kurze Proportionen der langen Röhrenknochen, *sichelförmige Einwärtskrümmung* des Kleinfingers usw. weisen auf Wachstumsstörungen des Extremitätenskelets hin. — Zu erwähnen sind noch *Schlaffheit* aller Gelenke und infolgedessen Überbeweglichkeit der Glieder; hochgradige *Darmträchtigkeit* (bereits von frühester Kindheit) und die Kombination dieses Leidens mit angeborenem Herzfehler (J. HUSLER). — Alkoholismus, Tuberkulose, Lues und andere Krankheiten bei den Eltern wurden als ursächliche Faktoren herangezogen. Aber diese wie auch andere Vermutungen halten nicht einer ernsten Kritik stand. — Auf Grund der Untersuchungen von OREL und anderer Autoren liegt es nahe anzunehmen, daß der Mongolismus genotypischer — erblicher — Natur ist, wobei es sich um *recessiven Erbgang* handeln dürfte. Eine Anzahl von Fällen sollen für die Bedeutung der *Elternverwandtschaft* sprechen (vgl. J. HUSLER).

Bei dem krankhaften Zustand „*Osteogenesis imperfecta*“ (*fetale* Form) oder „*Osteospathyrosis idiopathica*“ (*Spätform*) handelt es sich um *ungenügende* Bildung der Knochengrundsubstanz infolge Versagens der Funktion der Osteoblasten, wobei die bindegeweblich präformierten Teile des Skelets mitbetroffen sind (abnorm dünnes, evtl. Lücken aufweisendes Schädeldach, zartgebaute, kalkarme Röhrenknochen infolge Mangels an kalkaufnehmender Grundsubstanz) — während die enchondrale Ossifikation — im Gegensatz zu der bereits besprochenen Chondrodystrophie — ungestört bleibt. — Die erwähnten Veränderungen treten röntgenologisch deutlich zutage. Starke mechanische Beanspruchung bewirkt infolge eines solchen Knochenbaues leicht *Frakturen*. Die *fetale* „*Osteogenesis imperfecta*“ verursacht bereits während des *intrauterinen* Lebens *Röhrenknochenfrakturen* und bewirkt deshalb Verkürzung der Extremitäten („*Mikromelie*“). — Die „*Osteospathyrosis idiopathica*“ (*Spätform*) zeichnet sich durch eine erhebliche *Knochenbrüchigkeit* aus, die erst im Säuglingsalter wie in späterer Kindheit in Erscheinung tritt. — Auch werden bei solchen Kindern „*blaue Skleren*“ und „*Osteosklerose*“ gefunden, welche *vererbte* Abnormitäten in manchen Familien mit *Osteogenesis imperfecta* auftreten. Ferner wurden noch weitere Mißbildungen — Gaumenspalte, Lippenspalte, angeborene Herzfehler usw. — bei diesem auf genotypischer Grundlage beruhenden Leiden festgestellt (vgl. E. FREUDENBERG). — Man darf diesen krankhaften Zustand

nicht mit der „Rachitis gravis“ zusammenwerfen, bei der auch Knochenbrüchigkeit vorkommt, mit der aber dieser Zustand nichts zu tun hat, wenn auch Versuche mit Verabreichung von Vigantol und Phosphorlebertran hier berechtigt sein können.

Es bleiben uns noch zwei zu den primären Wachstums- und Entwicklungsstörungen gehörige und in praktischer Beziehung Beachtung beanspruchende Zustände zu streifen, nämlich der *Status asthenicus* und *Status hypoplasticus*. Bei dem ersteren handelt es sich um Fälle, die neben langem, dünnem Hals, flachem, schmalen Brustkorb mit steil abfallenden Rippen, abstehenden Schulterblättern, ferner neben dünnen Extremitäten mit hypotonischer Muskulatur, tiefstehendem Diaphragma, Tropfenherz, mangelhaftem Fettpolster und Senkung der Baueingeweide auch *ungenügende Breitenentwicklung* bei *nicht* herabgesetztem Längenwachstum aufweisen. Außerdem zeigen die an *Status asthenicus* Leidenden einen charakteristischen „Gesichtstypus“ und weisen häufig Neigung zu besonderer Reizbarkeit der beiden „vegetativen Lebensnerven“, also zur „vegetativen Labilität“ auf. Die letztere dokumentiert sich in Pulsverlangsamung bei Druck auf die geschlossenen Augen (positiver *Aschner-Reflex*), in respiratorischer Arrhythmie, labiler Pulsfrequenz, Disposition zu Darmspasmen; Glanzauge, Dermographismus, unmotivierter Erhöhung der Körpertemperatur, also „Hyperthermie“, in vasomotorischen Störungen und häufig auch noch in gesteigerter nervöser Erregbarkeit (vermehrte Sehnenreflexe, Zungenwogen bei Vorstreckung der Lunge usw.). — Obwohl es sich hier um einen genotypisch bestimmten Habitus handelt, können auch *äußere* Einwirkungen einen Einfluß haben. Daß man durch geeignete Lebensweise, richtige Ernährung, zweckentsprechende Gymnastik, rationelle Atemübungen usw. Erfolge zu erreichen und so auch die *Wachstumsvorgänge* zu beeinflussen imstande ist, steht fest. Es kommen aber solche Fälle vor, wo alle sonst günstig wirkenden *äußeren* Umstände in bezug auf den abnormen Habitus *versagen*, und zwar deshalb, weil der *endogen* bedingte Faktor, der doch entscheidend ist, hier stark überwiegt. Wie dem aber auch sei, hat sich der Arzt immer zu bemühen, vor allem seelische Entspannung herbeizuführen — und zwar nach Erforschung der seelischen Situation — und für die körperliche Ertüchtigung der Astheniker, für die mögliche Beeinflussung ihrer vegetativen Labilität zu sorgen. Verschiedene Nahrungsmittel, Arzneien usw. sind hier fast wertlos; sie können aber suggestiv verwertet werden (vgl. E. FREUDENBERG). — Wir möchten hier noch hinzufügen, daß man längere Zeit auch in der Kinderheilkunde alles Mögliche mit der Bezeichnung „Asthenie“ zu belegen versuchte. M. v. PFAUNDLER, der sich begrifflicherweise der Tendenz, alle möglichen Entwicklungsanomalien, alles, was als „mager“ imponiert, zusammenzufassen und unter der Bezeichnung „Asthenie“ gemeinsam zu betrachten, nicht anschließen konnte, hat in bezug auf das *Schulalter* folgende Einteilung der „Untervollen“ vorgeschlagen: *Asthenische* Schulkinder, dann *magere* Kinder mit vorhandenem Panniculus adiposus, jedoch mangelhafter Muskulatur, ferner *erblich* magere (endogene Magersucht), weiterhin äußerst bewegliche regsame und infolgedessen einen erhöhten Verbrauch aufweisende Kinder, ferner infolge mangelhaften Appetits sowie auch psychischer Einwirkungen („Schulkrankheit“) mager gewordene Kinder. Diese Einteilung beansprucht bereits wegen ihrer „Trennung“ — also nicht Synthese, sondern Analyse-Beachtung, wenn sich auch hier



ätiologische und pathogenetische Momente nebeneinander finden, wie darauf E. LEDERER hinweist. Ähnlich wie M. v. PFAUNDLER sind auch KLEINSCHMIDT und andere Autoren gegen das *Zusammenwerfen* aller möglichen Zustände unter dem Namen „Asthenie“.

Nun ein Wort über den „*Status hypoplasticus*“ oder kurz „Hypoplasie“. Es handelt sich hier um Fälle, bei denen ohne erkennbare Ursachen das *Länge-* und *Gewichtswachstum* zu irgendeiner Zeit des intra- oder extrauterinen Lebens gestört bzw. verlangsamt und gehemmt wird, um eine auf genotypischer Grundlage beruhende Konstitutionsanomalie, wobei die Kinder klein bis zur Zwergwuchsart sind. — Das Geburtsgewicht scheint hier nicht von besonderer Bedeutung zu sein; denn wenn auch die meisten hierhergehörigen Fälle bereits mit Untergewicht geboren sein dürften, kommen doch Fälle mit sogar fast normalem Geburtsgewicht vor, die aber späterhin alle Merkmale der „Hypoplasie“ aufweisen (vgl. R. LEDERER). Das Wesen der echten Hypoplasie (hypoplastischer Konstitution) und die Quelle der Wachstumsstörung ist in dem autochthonen *Wachstumstrieb*, der in der Keimanlage begründet ist, vielleicht auch in der Keimänderung zu suchen. Doch können bei der Entstehung der Hypoplasie auch *innersekretorische* Drüsen, deren Einfluß bereits intrauterin sich geltend macht, eine gewisse Rolle spielen, indem sie dazu entweder direkt — durch den möglichen Ausfall ihres regulierenden Einflusses — oder indirekt — durch Beeinflussung des Wachstumstriebes — beitragen. — Von Hypoplasie kann man allerdings nur dann sprechen, wenn durch *äußere* Faktoren (Ernährung, Pflege, Krankheiten usw.) bewirkte sekundäre Wachstumsstörung ausgeschlossen werden kann. — Leider sagt der Begriff „Hypoplasie“ nichts darüber aus, ob Reifeerscheinungen später eintreten und wie sie verlaufen werden (vgl. E. FREUDENBERG).

## 26. Nachwort.

Aus dem bisher Hervorgegebenen geht wohl hervor, daß das Wachstum ein komplexes Phänomen darstellt, an dem sich verschiedenartige Faktoren beteiligen, daß man hier zu unterscheiden hat: 1. den *inneren* bzw. endogen bedingten „Wachstumstrieb“, der sich in der artspezifischen Gestaltung der Wachstumskurve äußert, selbst im Hungerzustand fortbesteht und als eigentliche „Ursache“ der verschiedenen Manifestationen zu bezeichnen ist; 2. verschiedenartige *sekundäre* Faktoren oder Einflüsse — sowohl exogene als endogene — wobei von den *exogenen* Faktoren die *Ernährung* bzw. die Zufuhr aller *unentbehrlichen* Nahrungsbestandteile, einschließlich aller *Vitamine*, von den *endogenen* Faktoren die auf das Wachstum wirkenden *Hormone* an Wichtigkeit *obenan* stehen. — Führt sich der Mensch ausreichende Mengen von allen für ihn notwendigen Nahrungsstoffen, besonders an Eiweißkörpern, Mineralstoffen und Vitaminen zu, was alles ja die *richtig* zusammengestellte *gemischte* Kost enthält, so wird eine solche Nahrung ihn zu optimalem Wachstum befähigen; weitere Steigerung der Nahrungszufuhr ist für den normalen Ablauf der Wachstumsvorgänge und normale Ausbildung des menschlichen Körpers zwecklos, da dem physiologischen Ansatz Grenzen gesetzt sind und man also den letzteren nicht beliebig steigern kann.

Auf die mit den Hormonen auf das innigste verknüpften *Vitamine*, von denen einzelne als *Wachstumsstoffe* bezeichnet werden, zurückkommend, ist

hier nochmals zu betonen, daß ihnen *allen* neben der *spezifischen* Wirkung auf die Vorbeugung sowie Bekämpfung der bei ihrem Mangel in der Nahrung auftretenden *charakteristischen* „Ausfallerscheinungen“ (z. B. Xerophthalmie bei Mangel an Vitamin *A* usw.) noch zwei *unspezifische* Allgemeinwirkungen — wenn auch in verschieden ausgesprochenem Maße — zukommen, die sich in *Förderung* des Wachstums und *Steigerung* der *Widerstandskraft* gegen Infektionen äußern. — Außerdem sollen die *Vitamine* und besonders die Stoffe *C* und *D*, wie aus der soeben (1935) erschienenen Monographie von R. SEYDERHELM und H. GREBE<sup>1</sup> hervorgeht, noch eine weitere *unspezifische* Einwirkung auf den Organismus besitzen, die „bis jetzt nicht bekannt war“ und die in einer *ausgesprochenen Vermehrung* der „Retikulocyten“, d. h. der jüngsten roten Blutkörperchen im kreisenden Blute — infolge einer *gesteigerten Ausschwemmung* von jugendlichen Erythrocyten aus dem *Knochenmark* — besteht. Die genannte „Retikulocytose“ stellt nach diesen Autoren „eine überaus charakteristische Art von Knochenmarkreizung“ dar, zumal sie nach Zufuhr verschiedener Nahrungsstoffe mit einem *unter* einer bestimmten Schwelle gelegenen Vitamingehalt „niemals aufzutreten pflegt“. — Ferner ist hier hinsichtlich der Wachstumssteigerung der Jugend nach dem Kriege (s. Kap. 14) noch folgendes hinzuzufügen. Diese aktuelle Frage behandelt E. W. KOCH in seiner 1935 veröffentlichten Monographie, wobei auch er darauf hinweist, daß es sich um zwei wichtige Veränderungen handelt: „beschleunigtes Wachstum“ und „frühzeitige Reifung“ der Jugend. KOCH zieht zur Erklärung dieser biologisch auffallenden Erscheinungen die Theorie der „*Heliogenen Acceleration des menschlichen Wachstums*“, und zwar durch *Ultraviolettstrahlung* heran. Daß von der *heutigen* Jugend, dank der Versportlichung der Bekleidungsstücke, welche *freie* Kleidung im Zuge der Entwicklung des Wanderns usw. der Sonne breiten Zutritt zum Körper gibt, die *Ultraviolettstrahlung* in erheblich größerem Umfange verwertet wird als früher, steht fest. Wir können uns aber nicht damit einverstanden erklären, daß in der „Helioexposition“, und zwar in der *Ultraviolettbestrahlung* allein, welche letztere eher für die Steigerung der Leistungsfähigkeit von Bedeutung sein kann (vgl. G. LEHMANN<sup>2</sup>), die *einzig* Ursache sowohl des beschleunigten Eintritts der Keimdrüsenreifung als des bedeutend erhöhten Längenwachstums, überhaupt der Zusammendrängung und Verkürzung des Entwicklungsverlaufs zu suchen. Die Deutung dieser Erscheinungen ist überhaupt schwierig. Vielleicht haben (s. Kap. 14) Umwelteinflüsse das endokrine System angegriffen und auf diese Weise unerwünschte Wirkung auf die angeborene Konstitution des Volkskörpers ausgeübt und sie gewissermaßen verändert (s. unten). Zu diesen Umwelteinflüssen gehört vielleicht die in den letzten Dezennien entwickelte „Vitamingier“, eine maßlose Übertreibung, die ihren Höhepunkt in der extremen „Rohkostbewegung“ erreicht hat, und vielleicht auch eine übertriebene „Helioexposition“ im Freien sowie möglicherweise andere exogene Momente. — Die Bedenken KOCHs, dem jetzigen frühzeitigen Reifen könne später ein sehr unerwünschtes „vorzeitiges Alter“ der Bevölkerung entsprechen, nämlich der *früher* einsetzenden Menstruation eine „Vorverlegung“ der Menopause folgen

<sup>1</sup> SEYDERHELM, RICHARD u. HERMANN GREBE: Vitamine und Blut. Ein Beitrag zur klinischen Bedeutung der Retikulocyten. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1935.

<sup>2</sup> LEHMANN, G.: Der Begriff körperliche Leistungsfähigkeit und die Möglichkeit ihrer Hebung. Med. Welt 1934, Nr 26, 906—908.

und es werde somit zu einem „nicht unerheblichen Geburtenausfall“ kommen, welche Bedenken das Volk begreiflicher Weise zu beunruhigen vermögen, scheinen uns verfrüht zu sein. Man sollte deshalb ruhig abwarten, vorläufig keine Verallgemeinerungen machen, aber diese ganze biologische Erscheinung weiter *genau beobachten*, sie einer gründlichen und allseitigen Untersuchung unterziehen, welcher Meinung eigentlich auch KOCH selbst zu sein scheint. Dies um so mehr, als jetzt die Regierung sich für solche, das Volk selbst betreffenden Fragen besonders interessiert und sich sehr bemüht, dieselben restlos zu lösen.

Es ist einleuchtend, daß man das komplizierte Wachstumsproblem von *dem* Gesichtspunkt aus zu betrachten hat, daß es sich nicht um Beeinflussung einzelner „spezifisch“ wirkender Stoffe, sondern um richtiges *Zusammenwirken* einer ganzen Reihe von Faktoren *verschiedener* Natur und dabei von exogenen und endogenen handelt, die oder die von ihnen geschaffenen Bedingungen die Wachstumsanregung gewährleisten und mit dem endogen bedingten Wachstumstrieb das bewirken, was als „Wachstum“ bezeichnet wird. An dieser Feststellung müssen wir festhalten; sie ist von grundlegender Bedeutung, vorausgesetzt, daß in den Zellen, die auf Impulse wachstumsanregender und diesen Vorgang unterhaltender Faktoren entsprechend reagieren sollen, *günstige* Bedingungen herrschen bzw. alles in Ordnung ist; sonst nutzen keine wachstumsfördernden Faktoren, keine auch im Überfluß zugeführten Bausteine — sie bleiben dann alle unwirksam. — Ferner ist als „irreführend die Auffassung zu bezeichnen, laut welcher die „Blutdrüsen“ die *Hauptrolle* in der Konstitutionspathologie spielen und daß für alle Wachstumsanomalien Störungen bzw. Disharmonien der inneren Sekretion verantwortlich seien. Man darf nämlich nicht übersehen, daß „jede Einzelzelle ein innersekretorisches Organ ist, insofern sie substantielle Boten in den Kreislauf sendet“ (M. v. PFAUNDLER); auch *sie* vermag also auf andere Teile des Ganzen einzuwirken. Den *endokrinen Drüsen* kommen höchstwahrscheinlich *solche* Leistungen bei der allgemeinen Arbeitsteilung lediglich in *erhöhtem* Maße zu. Wir schließen uns der von M. v. PFAUNDLER vertretenen Ansicht an, daß es in erster Linie der *Idiotypus* ist, der „richtunggebend“ für alle Organe ist und daß die innersekretorischen Drüsen vorwiegend als „seine Diener“ erscheinen, also „Etappen auf der Route der Befehle“ sind. Daß Umwelteinflüsse das endokrine System auszugreifen und auf diese Weise gewisse Wirkungen — modifizierenden bzw. störenden Charakters — auf die Konstitution auszuüben vermögen, ist selbstverständlich. Dies spricht aber nicht gegen den auch von anderen Autoren vertretenen Standpunkt, daß die „Blutdrüsen“ nicht in der Lage sind, durch ihre Wirkungen den *ererbten Bauplan abzuändern*, also selbst zu „regieren“, daß es sich nur um Übertragung „idiotypischer Befehlsmacht“ an sie handelt.

# V. Die Pneumonose.

Von

H. W. KNIPPING-Düsseldorf.

## Inhalt.

|  | Seite      |
|--|------------|
| Literatur . . . . .  | 249        |
| Einleitung . . . . .   | 250        |
| A. Die verschiedenen Pneumonoseformen . . . . .  | 254        |
| I. Die Grippepneumose . . . . .  | 254        |
| II. Die Kampfgaspneumose . . . . .   | 254        |
| III. Die pneumonotische Veränderung der Austauschmembran bei chronischer<br>Stauungsinduration . . . . .   | 254<br>257 |
| IV. Krankhafte Ablagerungen und Speicherungen in den Lungen. Im wesent-<br>lichen durch das histologische Bild wahrscheinlich gemachte Beeinträchtigung<br>der Austauschfunktion der Lungenmembran . . . . . | 258        |
| 1. Amyloid . . . . .   | 258        |
| 2. Ablagerung von Fettstoffen . . . . .  | 259        |
| 3. Diabetische Pneumonose . . . . .  | 259        |
| V. Pneumonose beim Emphysem . . . . .  | 260        |
| B. Therapie der Pneumonose . . . . .   | 260        |

## Literatur.

- ADELHEIM, ROMAN: Beitrag zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der Kampf-  
gasvergiftungen. *Virchows Arch.* **236**, 309 (1922).
- ANTHONY: Untersuchungen über Lungenvolumina und Lungenventilation. *Habilschr.*  
Hamburg 1930.
- ARSENJEVIC u. KNIPPING: Über die Atmung beim Coma diabeticum. *Z. exper. Med.* **74**,  
45 u. 48 (1930).
- BRAUER: Die respiratorische Insuffizienz. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **44. Kongr.**, Abb. 12,  
S. 132. Wiesbaden 1933.
- BRÜTT: Über die Entstehung der Corpora amylacea in den Lungen. *Virchows Arch.* **207**.
- BÜSCHER: Grün- und Gelbkreuz. Spezielle Pathologie und Therapie der Körperschädigungen  
durch die chemischen Kampfstoffe. Hamburg 1932.
- CLERC, RAMOND u. GUILHAUME: Etude clinique des séquelles pulmon. chez les ypérites.  
*Presse méd.* **1919**, No 68.
- DAUTREBANDE: Les Echanges respiratoires au niveau des poumons et des tissus. Paris 1930.
- FLURY u. ZERNIK: Schädliche Gase. Berlin: Julius Springer 1931.
- FRIES, AMOS A. and WEST, CLARENCE: *Chemical Warfare*. New York 1921.
- HANSLIAN, RUDOLF: Der chemische Krieg. Berlin: E. S. Mittler & Sohn 1927.
- HEITZMANN, O.: Über Kampfgasvergiftungen. *Z. exper. Med.* **13**, 180 (1921).
- HENKE u. LUBARSCH: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 3. W. CEELEN:  
Die Kreislaufstörungen der Lungen. Berlin 1930.
- HEUBNER, W.: Zur Pharmakologie der Reizstoffe. *Arch. f. exper. Path.* **107** (1925).
- JANSEN-KNIPPING-STROMBERGER: Klinische Untersuchungen über Atmung und Blutgase.  
*Beitr. Klin. Tbk.* **80**, H. 3, 304—373 (1932).

- KNIPPING u. PONNDORF: Zum Verlauf der Sorption von Dämpfen aus strömendem Gas durch feste Sorbentien und die Eignung von Aktivkohle und Kieselsäuregel zur analytischen Erfassung kleiner Dampfmengen aus Atemluft. Beitr. Klin. Tbk. **68**, H. 6, 751—806 (1928).
- u. ZIMMERMANN: Über die Sauerstofftherapie bei Herz- und Lungenkranken. Z. klin. Med. **124**, H. 5 u. 6, 435.
- KROETZ: Physiologische und pathologische Schwankungen der Sauerstoffdurchlässigkeit der Lungen. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 43. Kongr. **1931**, 105.
- LAQUEUR, E. u. R. MAGNUS: Über Kampfgasvergiftungen. Z. exper. Med. **13**, 31, 200 (1921).
- LUBARSCH u. PLENGE: In HENKE-LUBARSCH, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 3, S. 627—654. Berlin 1931.
- MARCHAND, F.: Über die pathologisch-anatomischen Befunde bei der diesjährigen Influenzaepidemie. Münch. med. Wschr. **1919 I**, 117.
- MAYER GUIEYESSE, PLANTEFOL et FAURÉ-EREMMET: Lésions pulmon. déterminées par les corps vésicants. C. r. Acad. Sci. Paris **170** (1920).
- PETERS: Erklärung für das Zustandekommen des pyramidenförmigen Thorax. Klin. Wschr. **1924 II**, 1535.
- RÜHL: Über Störungen der Sauerstoffdiffusion durch Capillarwandungen und ihre Beeinflussbarkeit durch Strophanthin. Klin. Wschr. **1932 I**, 247.
- SCHJERNING: Über das Problem der Cyanose und den Begriff der Pneumonose. Beitr. Klin. Tbk. **50**, 96.
- SCHÖN: Lungendurchblutung und Lungenerkrankung. Dtsch. med. Wschr. **1932 I**, 574.
- SEEMANN: Histologie der Lungenalveole. Jena 1931.
- STÄHELIN: Spätfolgen der Vergiftung durch Kampfgase für die Respirationsorgane. Jbl. ärztl. Fortbildg. **2**, H. 2, 17—24 (1920).
- Handbuch der inneren Medizin, v. BERGMANN u. STÄHELIN, Bd. 2, S. 987—1060. 1930.
- STRAUB: Über den kleinen Kreislauf. Dtsch. Arch. klin. Med. **116**, 409 (1914); **121**, 314 (1917).
- TENDELOO: Studien über die Entstehung und den Verlauf der Lungenkrankheiten. Berlin 1931.
- VEDDER, E. B.: The Medical Aspects of Chemical Warfare. Baltimore 1925.
- WINTERNITZ: Chronic lesions of the respir. tract initiated by inhalation of irritat. gases. J. amer. med. Assoc. **73** (1919).

## Einleitung.

Der Begriff Pneumonose wurde von BRAUER während der schweren Grippeepidemien in den ersten Jahren nach dem Kriege entwickelt. Die bedrohlich tiefe Frühcyanose, vorzüglich bei Kranken mit geringen Herzbefunden, leidlichen Pulsen, ohne größere pneumonische Infiltrate und ohne ausgesprochenes Lungenödem war damals der Anlaß, an eine diffuse Schädigung der gesamten respiratorischen Oberfläche zu denken. Das vereinzelt ganz überraschend große Mißverhältnis zwischen den klinischen Herz- bzw. Lungenbefunden und dem Cyanosegrad — derartige Krankheitsbilder sind seitdem gelegentlich bei Grippepneumonien immer wieder beobachtet worden — ließ die postulierte pneumonotische Endothelschädigung und Minderung der Gasdurchlässigkeit von vornherein als klinisch bedeutungsvoll erscheinen. Dementsprechend ist auch das Interesse der Kliniker für die Pneumonose in den seitdem verflossenen Jahren recht beträchtlich gewesen. An sorgfältigen, speziellen Untersuchungen liegt in der Literatur allerdings nur sehr wenig vor. Das erste Jahrzehnt seit der Formung des Pneumonosebegriffs durch BRAUER hat auf dem Lungengebiet indessen eine sehr wesentliche Vertiefung unserer Kenntnisse über die funktionellen Zusammenhänge gebracht. Wichtige Methoden zur Prüfung der Lungenleistung wurden ausgearbeitet. Es ist angezeigt, von dieser neuen Warte aus alles das, was wir über die Pneumonose bisher erfahren haben, zu prüfen

und zu ordnen. Es ist um so mehr an der Zeit, als wir heute den Kampfgas-erkrankungen besonderes Interesse entgegenbringen müssen, die ja ganz offensichtlich eine praktisch wichtige „pneumonotische“ Schädigung der Lungen einschließen.

Entsprechend der ersten Formung des Pneumosebegriffs auf Grund der genannten Frühcyanose, die man als eine vorwiegend pulmonal bedingte Cyanose ansprach, mußte versucht werden, eine arterielle Sauerstoffuntersättigung bei den in Frage kommenden Kranken nachzuweisen. Die exakten Methoden zur Blutgasanalyse haben dazu die Handhabe gegeben. Nun fand sich, daß arterielle Sauerstoffsättigungsdefizite, die man anders als durch Veränderungen im Sinne der Pneumose nicht erklären zu können glaubte, recht häufig sind<sup>1</sup>. Eindeutige, wenn auch geringe arterielle Sauerstoffsättigungsdefizite fanden sich unter anderem bei Mitralstenosen und chronischen Stauungslungen, bei der Numalnarkose und unter Einwirkung von vegetativen Wirkungsstoffen. Recht bedeutende Sättigungsdefizite konnten bei der Grippe und bei experimentellen Kampfgasvergiftungen nachgewiesen werden. Alle diese Lungenveränderungen wurden in den Pneumosebegriff mit hineingezogen. Die arteriellen Defizitbefunde sind gut gesichert. In großen Reihenuntersuchungen haben auch wir sie zum Teil bestätigen können. Nicht ganz so klar steht es mit der Deutung dieser Defizite. Wenn sie durch eine „pneumonotische“ Störung der Durchlässigkeit der Membran<sup>2</sup> bedingt sein sollen, müssen wir alle nur erdenklichen anderen Störungen der Lungenfunktion ausschließen. Diese schwierige Arbeit ist in der Pneumosefrage wohl die dringlichste und doch bisher kaum in Angriff genommen worden. Voraussetzung ist die Kenntnis sämtlicher verschiedenen Formen der respiratorischen Insuffizienz und der Hilfsmittel, sie zu analysieren und quantitativ gegeneinander abzuwägen. Es würde zu weit führen, diese Dinge hier in aller Breite zu behandeln. Ich verweise auf eine ausführliche Darstellung aus der Hamburger Klinik (JANSEN, KNIPPING und STROMBERGER).

Finden sich sehr große arterielle Sättigungsdefizite bzw. Differenzen der Sauerstoffspannung im Blute und in der Alveolarluft, also zu beiden Seiten der Austauschmembran, so ist die Deutung nicht schwer, da alle anderen außer der Pneumose eine respiratorische Insuffizienz verursachenden Erkrankungen (s. unten) sicher klinisch und röntgenologisch ausgeschlossen werden können, sofern es sich eben um Veränderungen stärkeren Grades handelt. Eine befriedigende Deutung ist aber unendlich viel schwieriger, wenn die Spannungsdifferenzen nur gering sind. Die Gründe hierfür liegen zunächst im Methodischen.

<sup>1</sup> Es mag bei dieser Gelegenheit gleich eingangs darauf hingewiesen sein, daß die oben vorausgesetzte Erschwerung der Diffusion in erster Linie nur hinsichtlich des Sauerstoffes interessiert. Denn die Diffusionsgeschwindigkeit des Sauerstoffes ist nach den Versuchen von LILJESTRAND und SAHLSTEDT an der Froschlunge 40mal geringer als die der Kohlensäure. Dabei sind die Mengen, welche die Lungenmembran passieren müssen, in der Zeiteinheit bei beiden Gasen nahezu gleich.

<sup>2</sup> Nach der bisherigen Ansicht sollen an der austauschenden Membran gleichmäßigen Anteil haben a) das Capillarendothel, b) ein schmales Zwischenbindegewebe und c) das Alveolarepithel. SEEMANN hat neuerdings gezeigt, daß es kein eigentliches, die ganze Alveolarinnenfläche auskleidendes respiratorisches Epithel gibt. Die Alveolen sind lediglich von einer strukturlosen Alveolargrundmembran überzogen. Nur in den Nischen der Alveolarsäckchen sind einzelne Alveolarepithelien angelagert.

Wie schon in der genannten früheren Mitteilung auseinandergesetzt wurde, sind für die Pneumonosefrage die Sauerstoffspannungsverhältnisse im Blute des eigentlichen Lungencapillargebietes und in der Alveolenluft maßgebend. Bei normaler Durchlässigkeit der Lungenmembran soll zu beiden Seiten derselben Spannungsgleichgewicht bestehen. Ist das Blut dieses „eigentlichen“ Capillargebietes unserer klinischen Untersuchung zugänglich? Das arterielle Blut, welches für die einschlägigen Untersuchungen herangezogen werden konnte, wurde im allgemeinen mit dem Lungencapillarblut identifiziert. Das ist einer der maßgebenden Fehler bei der bisherigen Bearbeitung der Pneumonosefrage. Das aus den Arterien genommene Blut ist praktisch identisch mit dem Blut des linken Herzens. Das letztere aber ist zusammengesetzt aus dem Mischblut der Capillaren von Millionen von Alveolen und aus einem rein venösen Anteil, welcher dem nutritiven Lungenkreislauf entstammt. Von Bedeutung und ebenfalls bisher zu wenig beachtet ist ferner die Tatsache, daß zu dem Blut aus Capillargebieten, welche normal beatmet werden, sich Blut aus Bezirken mischt, die schon normalerweise keine ausreichende Versorgung mit frischer Atemluft haben. Bei ruhiger, normaler Atmung sind die Volumenschwankungen in den verschiedenen Lungenbezirken außerordentlich different (TENDELOO, DAUTREBANDE, LÖWY u. a.). In den gut gelüfteten Bezirken werden Sättigungsdefizite aus unzureichend ventilierten Bezirken nicht kompensiert; denn in jenen kann das Blut nicht mehr wie gesättigt werden und eine quantitative Koordination von Alveolenventilation und Durchblutung in den verschiedenen Lungenbezirken besteht scheinbar nicht.

Es zeigen sich also *schon beim Normalen zwei Möglichkeiten für die Entstehung von geringen Spannungsunterschieden zwischen Alveolarluft und dem uns allein statt des eigentlichen Lungencapillarblutes zugänglichen arteriellen Blut*, die sicher nichts mit einer Diffusionserschwerung in der Lungenmembran zu tun haben. Die tatsächlich beim Normalen gefundenen Spannungsunterschiede können also nicht, wie es schon geschehen ist, als „normale Pneumonose“ gedeutet werden. Werden nun beim Kranken Spannungsdifferenzen geringen Ausmaßes gefunden, so ist die Deutung als „pneumonotisch bedingt“ sicher nicht leichter. Nehmen wir als Beispiel die Stauungslunge. Hier ist die Möglichkeit von Störungen der Koordination von Atmung und Durchblutung noch größer als beim Normalen. Bestünde eine auf den Ventilationsumfang der einzelnen Lungenbezirke abgestimmte Regulation der Durchblutung, so würde sie durch die Lungenstauung ohne Zweifel beeinträchtigt sein. Stauung im funktionellen Lungenkreislauf bei der Linksinsuffizienz bewirkt schließlich, vor allem in den tiefsten, kaum ventilierten Lungenbezirken, Reduktion unbekanntes Ausmaßes des gestauten Blutes, welches sich in den Pulmonalvenen dem Sauerstoff beladenen Blut aus anderen Lungenbezirken beimischt.

Nicht zuletzt mag hier noch die *Schwierigkeit, wahre Alveolarluft zu erhalten*, erwähnt werden. Es stehen mehrere Methoden, „Alveolarluft“ zu gewinnen, zur Verfügung. Es besteht aber keine Möglichkeit zu beweisen, daß der Sauerstoffdruck, den wir in mit diesen Methoden gewonnenen Luftgemischen bestimmen, tatsächlich der Sauerstoffdruck ist, dem das Capillarblut in jeder Alveole ausgesetzt war. Ich verweise auch hier auf eine ältere Arbeit aus der Hamburger medizinischen Klinik (JANSEN, KNIPPING und STROMBERGER).

Alle diese angeführten Ursachen für Spannungsdifferenzen zwischen Alveolarblut und Arterienblut sind in ihrer Auswirkung nicht bedeutend. Sie mögen bestenfalls eine Spannungsdifferenz bzw. ein Sättigungsdefizit von 10 Vol.-% verursachen. Sie erschweren, wie oben erörtert, die Deutung geringerer Defizite als Pneumonose ungemein, aber sie können kaum — ich möchte das besonders betonen — die großen Defizite erklären, wie sie z. B. SCHJERNING bei Kampfgasvergiftungen in unserer Klinik nachgewiesen hat (s. unten).

Für den Nachweis einer Pneumonose bzw. die Deutung eines Spannungsunterschiedes ist schließlich notwendig, die vielleicht häufigste Störungsform der Lungenfunktion, den sog. *Kurzschluß*, auszuschließen. Kurzschluß liegt dann vor, wenn durch ein Infiltrat oder etwa regionales Lungenödem usw. venöses Blut, ohne arterialisiert zu sein, in die Pulmonalvenen gelangt. Steht ein nur kleiner Spannungsunterschied zur Diskussion, so stehen wir vor der klinisch und röntgenologisch kaum lösbaren Aufgabe, kleine bzw. miliare Kurzschlüsse durch verstreute, geringfügige Ödembezirke bzw. Infiltrate oder etwa durch Verschlus der Bronchiolen bei starker Schleimbildung sicher auszuschließen. Unbeträchtliche Spannungsunterschiede dürfen also auch aus diesem Grunde nicht ohne weiteres als Pneumonose gedeutet werden. Sie schließen natürlich die Pneumonose nicht aus. Im Gegenteil, ich halte pneumonotische Funktionsstörungen für sehr häufig; aber der Beweis gelingt eben nur, wenn sie größeren Umfangs sind und die besprochenen Voraussetzungen sich erfüllen lassen. Gerade das wird nicht oft möglich sein. Also eindeutig bewiesene Pneumonosen sind einstweilen sehr selten. Würde sich diese Übersicht jedoch auf die durch die Lungenfunktionsprüfung sicher belegbaren Pneumonoseformen beschränken, so würde sie gewiß der Bedeutung der Pneumonose nicht gerecht werden. Ich habe daher in der nachfolgenden Übersicht auch die Krankheitsbilder, welche auf Grund der histologischen Präparate eine Diffusionserschwerung glaubhaft sein lassen, zunächst mit aufgenommen.

Dementsprechend, und nicht zuletzt auch wegen der mannigfachen Schwierigkeiten bei der Abgrenzung des Pneumonosebegriffes gegeh andere Formen der respiratorischen Insuffizienz, möchte ich einstweilen die *Pneumonose definieren als bedeutsame Veränderung der großen Austauschmembran*, die entweder rein klinisch (wie bei der frühen Grippecyanose) oder durch die blutgasanalytische Funktionsprüfung<sup>1</sup> (z. B. bei der experimentellen Kampfgasvergiftung s. unten) oder schließlich nur histologisch (Lungenamyloid usw.) belegt werden kann. Anzustreben ist in Zukunft, in allen Fällen und Gruppen durch klinisch chemische Prüfungen quantitative und eindeutige Belege für diese Art der Lungenfunktionsstörung zu gewinnen. Die einschlägigen Methoden sind hoch in Entwicklung begriffen.

<sup>1</sup> Ein Test für den Umfang der Diffusion durch die Lungenmembran sollte schließlich in der Ermittlung der größtmöglichen Sauerstoffaufnahme gegeben sein. Indessen ist schon beim Normalen die maximale Sauerstoffmenge, welche durch die Lungenmembran durchgelassen werden könnte, nicht direkt zu bestimmen. Wenn man mit Arbeit belastet und die Sauerstoffaufnahme bis zu ihrem Maximalwert (etwa 4,0 l pro Minute) steigert, so zeigt sich, daß im allgemeinen beim Normalen diese Grenze durch das die Lunge passierende maximale Blutvolumen und auch die Blutsauerstoffkapazität bestimmt ist. Wenn aber, wie z. B. beim Emphysem, die Grenze pulmonal bedingt ist — Steigerung der Sauerstoffspannung in der Einatemungsluft bewirkt dann Erhöhung der maximalen Sauerstoffaufnahme —, so muß natürlich auch hier an die übrigen und in ihrer Auswirkung bedeutenderen Formen der respiratorischen Insuffizienz zuerst gedacht werden.



## A. Die verschiedenen Pneumoseformen.

### I. Die Grippepneumose.

Wie schon erwähnt, hat BRAUER zuerst bei der Grippe die Bedeutung der Membranveränderung (Pneumose) in den Vordergrund des klinischen Interesses gerückt. BRAUER unterschied bei den tiefen Cyanosen der Grippeepidemien der Nachkriegszeit scharf zwischen einer *Früh-* und einer *Spätcyanose*. Die *erstere* wurde als *durch Pneumose bedingt* gedeutet. In diesem Stadium fehlten nennenswerte bronchopneumonische Infiltrate und Lungenödem; der Puls war leidlich, der Blutdruck nicht reduziert. Herz und Vasomotorenmittel beeinflussten die Cyanose nicht (SCHJERNING); die Atmung war eher gesteigert. Erschwerung der Lungenlüftung durch Sekrete und Spasmen in den Luftwegen fehlte ganz offensichtlich. Die *Spätcyanose* ist natürlich *in erster Linie durch die pneumonischen Herde, durch die Herz- und Vasomotorenschädigung zu erklären*. Diese klinischen Beobachtungen sind gut gesichert und auch mehrfach wieder erhoben worden. Als nun während der letzten Jahre die modernen Methoden für die Untersuchung der arteriellen Blutgasspannung systematisch an der Hamburger Klinik zur Anwendung kamen und in hunderten von Untersuchungen (JANSEN, KNIPPING und STROMBERGER) ein großes Vergleichsmaterial von Normalen und Kranken entstand, haben wir auch mehrfach Grippekranke in gleicher Weise untersuchen können. Aber wir haben in den letzten Jahren nicht wieder diese tiefen Cyanosen wie in den ersten Jahren nach dem Kriege gesehen. Dementsprechend waren auch die beobachteten arteriellen Defizite nicht sehr groß, im Maximum 15% bei offensichtlich fehlenden Infiltraten. Pneumonische Formen, die natürlich in diesem Zusammenhang nicht interessieren, zeigten größere Defizite. Aus allen diesen Gründen — wir haben die verschiedensten Bedingungen, welche kleine Defizite verursachen können, ausführlich besprochen — möchte ich deshalb den rein klinischen Beobachtungen bei den Cyanosen der früheren Jahre einstweilen größere Beweiskraft zusprechen.

Ich halte es für sehr wahrscheinlich, daß außer der Grippe auch andere hochtoxische Infektionskrankheiten die Lungenmembran im Sinne der Pneumose zu schädigen vermögen. Wir sind vielleicht zu sehr geneigt, in der Klinik geringe Cyanosen bei Infektionskrankheiten auf den Kreislauf zu beziehen. Arterielle, also pulmonal bedingte Cyanosen sind doch recht häufig und unter diesen verdient die pneumonotisch bedingte größere Beachtung, als man ihr bisher gewidmet hat.

### II. Die Kampfgaspneumose.

Die riesige Oberflächenentwicklung in der Lunge, die auf etwa 100 qm geschätzt wird, und der unmittelbare Kontakt aller Teile dieses großen Organs mit der Außenluft sollten für exogene Schädigungen günstigere Bedingungen abgeben, als bei irgend einem anderen Organ. Im allgemeinen werden durch die bekannten Reflexmechanismen und durch die Reinigung der Atemluft in den Luftwegen exogene Reize auf die große innere Auskleidung der Lunge vermieden, wenn nicht eben, wie z. B. bei den Kampfgaseinwirkungen, die Sicherungen des Körpers versagen müssen. Die reflektorische Reizapnoe verliert ihren Wert, wenn die Dauer der Einwirkung die überhaupt mögliche Apnoe-

zeit überdauert. Die Befreiung der Atemluft von den in Frage stehenden giftigen Gasen und Dämpfen ist technisch überdies ungemein schwierig, und so ist es nicht überraschend, wenn der Reinigungsapparat des Organismus hier fast vollkommen versagt.

Dringt der Reizstoff bis in die Alveolen vor, so sind die Folgen bei der Riesenhaftigkeit der in Frage kommenden Flächen katastrophal. Nehmen wir an, daß eine nur 0,03 mm dicke entzündliche Sekretschicht sich auf der Atmemembran entwickelt, so bedeutet das schon 3 l Sekret, also praktisch eine *innere Erstickung der Lungen*. Die Bildung von entzündlichem Ödem bzw. entzündlichen Infiltraten und die starke Hyperämisierung unter der Kampfgaseinwirkung sind zur Genüge geläufig und beachtet worden. Aber offenbar hat man bei diesen und ähnlichen Schädigungen doch zu sehr die Verkleinerung der Alveolen und der inneren Oberfläche durch Erguß, durch gequollene und abgestoßene Alveolarepithelien, durch Leukocyten, Erythrocyten usw. ins Auge gefaßt und *vergessen, daß* in allen Phasen der Kampfgaseinwirkung und vor allem *bei der leichten chronischen Einwirkung der giftigen Gase und Dämpfe die Veränderung der Membran selbst sehr wesentlich sein muß*.

Unter der schweren akuten Kampfgasvergiftung sind natürlich das Ödem und die pneumonischen Infiltrate fast immer so stark entwickelt, daß der pneumonotische Anteil des ganzen Krankheitsbildes sich klinisch nicht isolieren läßt; in der Zeit, wo wir die vielen Kampfgasvergiftungen des Krieges gesehen haben, haben wir der eigentlichen Membranschädigung in unseren Vorstellungen noch zu wenig oder gar keine Bedeutung beigemessen. Und die leichteren Fälle mit chronischer Einwirkung, bei denen Ödem und Infiltrat, also die akuten Erscheinungen zurücktraten und die Pneumonose reiner hätte untersucht werden können, sind natürlich in dieser Richtung unbeachtet geblieben<sup>1</sup>. Insbesondere beim *Phosgen* ist nach stärkerer Einwirkung das Lungenödem sehr bedeutend. Resorptive Giftwirkungen treten zurück. Durch Zellvermehrung und Fibrin bekommen die Bezirke mit Lungenödem schließlich entzündlichen Charakter. Sehr hohe Konzentrationen verursachen Bronchialmuskelkrampf. Es gibt aber geringere, noch tödlich wirkende Konzentrationen, die offenbar ohne Bronchialkrampf einhergehen (FLURY). Beim *Chlor* dominieren schon mehr die Resorptionserscheinungen. Geringer ist das Lungenödem beim *Dichlordiäthylsulfid*. Das Dichlordiäthylsulfid ist kaum riechbar. Es eignet sich eventuell besser als Phosgen und Chlor zum experimentellen Studium der Pneumonosefrage (s. unten). Nicht unwichtig im Hinblick auf die experimentellen Möglichkeiten, aus dem Komplex der Kampfgaswirkung einen gewissermaßen pneumonotischen Anteil zu isolieren, erscheint mir die Tatsache, daß die Ödembildung in den Lungen, wie die Versuche von LAQUEUR und MAGNUS zeigen, abhängig von dem Vorhandensein intakter Lungenerven ist. Wird bei Katzen

<sup>1</sup> Systematische, lang dauernde, mindestens vielwöchentliche experimentelle Untersuchungen über die Kampfgaswirkung stehen noch aus. Experimentelle Untersuchungen über die akute Kampfgaswirkung werden unten besprochen. Die Frage: Pneumonose oder keine Pneumonose ist für die Praxis der Gaskampfgasvergiftungen natürlich von wesentlicher Bedeutung. In Hinblick auf die Therapie sei nur erwähnt, daß die Pneumonose die besten Angriffsmöglichkeiten für eine erfolgreiche Sauerstofftherapie bietet, daß Kampfgaslungenödem und die Kampfgaspneumonie dagegen für die Sauerstofftherapie nur unter ganz bestimmten Bedingungen in Frage kommen (KNIPPING und ZIMMERMANN).

der Vagus beiderseits durchschnitten, so bewirkt Phosgen nicht die starken ödematösen Veränderungen wie bei Tieren mit intaktem Vagus.

Aus der bisher vorliegenden klinischen Kampfgasliteratur scheint mir im Hinblick auf die Pneumonosefrage die Monographie von BÜSCHER besonders beachtlich. BÜSCHER hat in den Jahren nach dem Kriege die Arbeiter des Gasplatzes Breloh betreut. In Breloh wurde die gesamte Gasmunition vernichtet. Kampfgasvergiftungen waren an der Tagesordnung. BÜSCHER hat damals mehr als wir vordem an der Front die Gasvergiftungen in allen Phasen gesehen. Ich verweise auf diese Monographie und gehe hier nur kurz auf das für die Pneumonosefrage so wichtige klinische Bild der Kampfgasvergiftung ein. In erster Linie interessiert dabei natürlich die Phosgenvergiftung. Die Schutzreflexe bei dieser sind im allgemeinen nicht sehr lebhaft. Oft wird ganz im Beginn der Vergiftung nur über Beklemmung und Druckgefühl auf der Brust, leichtes Kratzen im Halse und Übelkeit geklagt. Die Dyspnoe setzt im allgemeinen schon nach einigen Stunden ein; auch die Cyanose ist ganz im Beginn sehr intensiv. Wesentlich erscheint mir, daß bei stark vermehrtem Atemumfang die Atmung nicht nur frequenter sondern in den allerersten Phasen auch wirklich sehr tief und die einzelne Atemexkursion dementsprechend groß sind. Die Anschoppung wird bald so umfangreich, daß nur noch mit äußerster Anstrengung relativ oberflächlich geatmet wird. Die Sektion von in diesen ersten Phasen Verstorbenen hat Lungengewichte von 2½ kg und mehr ergeben. Das Normalgewicht beträgt 500—600 g. Ein großer Teil der Gesamtblutmenge bzw. des Plasma ist also in der Lunge konzentriert. Diese Verdrängung des Lungenvolumens beherrscht fast ganz das klinische Bild. Je mehr das Lungenödem bzw. die entzündlichen Infiltrate zunehmen, je mehr wird der Thorax ausgedehnt, und auch die Abdominalatmung in Anspruch genommen, um das letzte an Atemreserven herauszuholen. Bei größtem Thoraxvolumen ist die eigentliche Atembewegung klein und frequent, erfordert aber doch den Einsatz aller Muskeln und Hilfsmuskeln. Das gibt neben der motorischen Unruhe, wie wir sie auch sonst bei akut einsetzender schwerer Dyspnoe sehen, dem ganzen Bild etwas Unheimliches und Bedrohliches. Die geringen noch lufthaltigen Lungenbezirke werden extrem überdehnt. Es kommt nicht selten zu Hautemphysem und Emphysem des Mediastinums. Was nun in dem ganzen Bilde an Pneumonose denken läßt, ist die *allererste Phase mit starker Dyspnoe und Cyanose aber noch tiefer Atmung*. Solange die Atmung wirklich tief ist — in den späteren Phasen ist die einzelne Atemexkursion klein und scheint dem oberflächlichen Beobachter nur deshalb tief zu sein, weil sie wegen der Erschwerung der Atmung mehr Zeit als der normale Atemzug in Anspruch nimmt —, kann das Lungenödem noch nicht sehr umfangreich und so für Dyspnoe und Cyanose maßgebend sein wie in den späteren Phasen der Vergiftung. Erschwert wird diese Deutung durch zwei Dinge. Erstens wissen wir nicht, wie stark die entzündlichen Prozesse und miliaren Stenosen durch Schleim und Sekret in den kleinsten Luftwegen in dieser ersten Phase sind. Und zweitens ist noch nicht zu übersehen, in welchem Umfang die tiefe cyanotische Verfärbung des Patienten durch die Bluteindickung und andere extrapulmonale Faktoren bedingt ist. Durch den Plasmaverlust steigt die Zahl der Erythrocyten pro Kubikmillimeter Blut. Es sind bis 9 Millionen Erythrocyten im Kubikmillimeter beobachtet worden. Auf der anderen Seite spricht für die Bedeutung

des pneumonotischen Anteils am ganzen Krankheitsbild die überraschend gute Reaktion auf Sauerstoff. Massive Ausfüllung der Alveolen größerer Lungenbezirke mit Ödemflüssigkeit bzw. Leukocyten und Fibrin ließe keine Angriffsmöglichkeit für die Sauerstofftherapie in diesen Bezirken. Und in den noch gesunden Bezirken kann durch den Wechsel von Luft- und Sauerstoffatmung das Blut nicht mehr wie auch vordem bei der Luftatmung gesättigt werden. Aber alle Untersucher, vor allem auch BÜSCHER, sprechen von einer ausgezeichneten Sauerstoffwirkung.

Für die exakte funktionelle Analyse steht uns das *Tierexperiment* zur Verfügung. SCHJERNING hat diese Dinge zuerst damals in der Hamburger Klinik etwas systematischer angegriffen (SCHJERNING). Es handelte sich nur um relativ kurz dauernde Versuche (etwa einige Minuten) an Katzen mit Inhalation von Chlorgas. Es war dabei recht schwer, die richtige Mitte zwischen einer Dosis zu finden, welche die arterielle Sättigung unbeeinflusst ließ und der Dosis, die den Tod infolge von Lungenödem bewirkte. Es konnten aber schließlich nach mühevollen Vorversuchen die im ersten Kapitel erörterten Bedingungen für den Pneumonosenachweis erfüllt werden. So wurde im Versuch 9 nach Chlorinhalation ein Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes von 12,0 Vol.-% (vor der Inhalation 20,0 Vol.-%) nachgewiesen; die Sektion konnte unmittelbar nach dem Versuch vorgenommen werden. Makroskopisch zeigten die Lungen keine Veränderungen. Mikroskopisch erwiesen sich die untersuchten Bezirke frei von Ödem und pneumonischen Infiltraten. In einem anderen Versuch mit ähnlich großem Defizit zeigten auch die Lungen makroskopisch keine Veränderungen. Die mikroskopische Untersuchung deckte jedoch peribronchial angeordnete pneumonische Herde und in größeren Bezirken Lungenödem auf. Diese Versuche sind im Rahmen des Pneumnoseproblems recht beachtlich, wenn auch zur Zeit Nachprüfungen fehlen und die Zahl der einwandfreien Versuche recht klein ist.

An dieser Stelle mögen schließlich die Untersuchungen von RÜHL Erwähnung finden. RÜHL konnte durch intravenöse Applikation von *Numal* bei Hunden beträchtliche, durch Sauerstoffatmung zu verbessernde Untersättigung des arteriellen Blutes verursachen. Bei der nach den Versuchen vorgenommenen histologischen Untersuchung fand sich nur in einem Teil der Fälle Lungenödem; vielleicht ist in diesen Versuchen gerade die hier besonders interessierende Vorstufe des Lungenödems getroffen worden.

### III. Die pneumonotische Veränderung der Austauschmembran bei chronischer Stauungsinduration.

Die klinischen bzw. blutchemischen Befunde, welche zur Annahme pneumonotischer Veränderungen in der Stauungslunge führten, wurden schon besprochen. Es wurde auch gezeigt, wie schwierig die Deutung der nachgewiesenen Sättigungsdefizite des arteriellen Blutes und vor allem die Deutung von Differenzen zwischen der Sauerstoffspannung von Alveolarluft und von arteriellem Blute ist, sofern diese Differenzen nicht erheblich sind. Wenn wir das *mikroskopische Bild der Alveolen einer akuten Lungenstauung* ins Auge fassen, so ist die Erschwerung des Gasaustausches in der Lungenmembran nicht gerade einleuchtend. Die Blutgefäße sind prall gefüllt, die Capillaren zeigen eine deutliche Schlängelung

des Verlaufes und springen knopf- und girlandenartig in die Alveolen vor. Eine sehr charakteristische Abbildung findet sich im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie von HENKE-LUBARSCH, Bd. III, 3. Berlin. Die Kreislaufstörungen der Lunge, Abb. 1. Die luftführenden Räume können dabei stark eingeengt sein. Diese letztere Erscheinung bedeutet klinisch eine erhebliche Herabsetzung der Vitalkapazität unter Zunahme des extrapulmonalen Thoraxinhaltes (in diesem Fall also des Inhaltes des Lungengefäßsystems). Einschränkung der Vitalkapazität verhindert nicht — es müßte sich schon um eine sehr beträchtliche Minderung handeln — die volle Arterialisierung. Die Austauschmembran erscheint unverändert, eher dünner als normal. Was die nicht selten im histologischen Bild der akuten Lungenstauung zu findenden Ödembezirke für die Lungenfunktion bedeuten, wurde auch schon besprochen.

Tritt die Stauung in ein ausgesprochenes *chronisches* Stadium, so ist das *Bild der Austauschmembran ein grundsätzlich anderes*. Die mikroskopischen Präparate zeigen lymph- und plasmazellige, bisweilen von eosinophilen Zellen untermischte Durchsetzung nicht nur des peribronchialen und perivasculären Gewebes, sondern auch des eigentlichen respiratorischen Gerüsts. Das interalveoläre Bindegewebe hyperplasiert; diese Veränderung zusammen mit dem Ödem der Alveolarwände bewirkt wahrscheinlich die eigenartige Konsistenz der chronischen Stauungslungen. Überraschend ist oft die starke Verbreiterung des Interstitiums. Ein anschauliches mikroskopisches Bild hierzu findet sich ebenfalls im Handbuch der pathologischen Anatomie von HENKE-LUBARSCH, s. Abb. 8. In alten Stauungslungen breiten sich Rundzellularinfiltrate stellenweise so massig aus, daß es zu drüsigen Umbildungen der Alveolen und Bronchiolen kommt. Nicht selten ist der Befund von Amyloidkörpern in alten Stauungslungen. BRÜTT sah in den Alveolarepithelien in der Umgebung solcher Amyloidkörper vacuoläre Verfettung des Protoplasmas, Bildung hyaliner und kolloider Kügelchen. Diese Veränderungen sind wohl geeignet, die Gasdiffusion zu erschweren. SCHJERNING hat zuerst eine solche Pneumonose bei der Lungenstauung vermutet. SCHÖN hat entsprechende arterielle Defizite nachgewiesen.

*Zusammenfassend* ist zu sagen, daß eine *Änderung der Austauschmembran bei der Stauungsinduration sicher besteht*. Der Umfang dieser Erschwerung ist dagegen noch nicht endgültig geklärt. Die bisher vorliegenden Untersuchungen sind noch zu gering. Bei der Häufigkeit der chronischen Lungenstauung verdient diese Pneumonoseform besonders lebhaftes Interesse.

#### IV. Krankhafte Ablagerungen und Speicherungen in den Lungen. Im wesentlichen durch das histologische Bild wahrscheinlich gemachte Beeinträchtigung der Austauschfunktion der Lungenmembran.

**1. Amyloid.** In Frage kommen hier vor allem das Amyloid und einige Fettstoffe. Sie sind zwar selten, aber können doch so diffus die Austauschmembran in Mitleidenschaft ziehen, daß wir sie bei der Besprechung der Pneumonose nicht übergehen können.

Beim Amyloid sind einstweilen nur pathologisch anatomische Beobachtungen zu berücksichtigen. Die Beteiligung der Lungen beim allgemeinen Amyloid ist nicht häufig. Sie wird deshalb auch in vielen Lehrbüchern der speziellen pathologischen Anatomie nicht erwähnt. Aber es gibt doch ganz ausgeprägte

Fälle mit stärksten Amyloideinlagerungen in den Alveolenwänden. Das histologische Bild eines sehr eindrucksvollen Falles findet sich bei LUBARSCH-PLERGE (S. 629, Abb. 7). Es ist bisher nie erörtert worden, daß bei derartigen Einlagerungen die Gasdiffusion durch die Austauschmembran entscheidend beeinträchtigt sein könnte. Zweifellos liegt, wenn die Amyloidentwicklung so mächtig ist wie in den oben angedeuteten Fällen, eine *Funktionsstörung im Sinne der Pneumonose* vor. Praktisch spielt sie wegen ihrer sehr großen Seltenheit natürlich keine Rolle. Sie würde auch klinisch kaum diagnostizierbar sein, denn es besteht in diesen Fällen und Stadien meist erhebliche Anämie und Sättigungsdefizite von 10—20% können schon bei normalem Hämoglobinbefund ganz übersehen werden. Die Auswirkungen chronischer Anoxämie derartiger Grade sind zwar beträchtlich, aber in ihren klinischen Erscheinungen uncharakteristisch und schwer diagnostizierbar.

**2. Ablagerung von Fettstoffen.** Diese Ablagerung ist viel häufiger, interessiert aber im Hinblick auf die Pneumonose natürlich nur bei stärkeren, und vor allem große Lungenbezirke restlos erfassenden Prozessen. Die Ablagerung von Fetten in den Epithelien kann miliar und auch ganz grob und großtropfig sein. Recht bemerkenswert sind die entsprechenden Veränderungen in der Lunge bei der NIEMANN-PICKSchen Krankheit und der SCHÜLLER-CHRISTIANSchen Erkrankung, der sog. „cholesterinigen Lipoidose“. Die letztere Erkrankung weist eine zwar häufige aber ungleichmäßige Lungenbeteiligung auf. (Literatur bei LUBARSCH-PLERGE.) Die Einlagerung von Fettstoffen in den Lungen bei Lues, Carcinom und vor allem bei der Tuberkulose sei hier auch erwähnt. LUBARSCH und PLENGE publizieren das mikroskopische Bild eines beachtlichen Falles mit überraschend großer *Lipoidablagerung in der Alveolarwandung bei Tuberkulose*. Wie weit bei diesen mikroskopisch sehr eindrucksvollen Veränderungen der Austauschmembran der Gaswechsel im Sinne der pneumonotischen Funktionsstörung beeinträchtigt wird, ist noch zu beweisen.

**3. Diabetische Pneumonose.** In den Lungen von Diabetikern mit Lipämie sind auch gelegentlich große Fettmengen nachweisbar. Das Fett liegt jedoch mehr in den Capillaren als in den Epithelien. Ich möchte aber auf Grund des gelegentlich im schwersten Coma trotz hoher Acetonblutwerte zu beobachtenden Absinkens der Acetonausscheidung mit der Atemluft vermuten, daß eben *bei komatösen Zuständen auch die Membran selbst stärker verändert* sein muß. Es ist sehr auffällig, wenn in solchen schwersten Komazuständen der Acetongeruch gering wird. Anoxämische Hypoventilation (trotz Acidose), verursacht durch gleichzeitig bestehende Dekompensation des Kreislaufes, könnte dieses Nachlassen des Acetongeruches Komatöser erklären, ließ sich aber in mehreren Fällen mit Bestimmtheit ausschließen. Es steht uns für die sichere Entscheidung dieser Dinge beim Koma die quantitative Analyse der Atmung zur Verfügung (KNIPPING und ARSENIJEVIC). Die Austauschstörung in der Membran mag ihre Ursache in der Fetteinlagerung haben. Es ist aber auch denkbar, daß Veränderungen der Lungenmembran im Sinne der diabetischen Nephrose eine Rolle spielen<sup>1</sup>. Entsprechende histologische Untersuchungen stehen noch aus.

<sup>1</sup> Aceton ist vielleicht für die experimentelle Prüfung der Lungenmembrandurchlässigkeit sehr geeignet. Man kann größeren Tieren pro Kilogramm etwa 2 ccm Aceton pro Dosis intraperitoneal injizieren. Die Wiedergewinnung aus der Atemluft bzw. dem Urin ist sehr exakt. Eine partielle in ihren Ausmaßen genau bekannte Umlagerung in Isopropylalkohol muß allerdings beachtet werden.

### V. Pneumonose beim Emphysem.

DAUTREBANDE hat eine Störung der Gasdiffusion im Sinne der Pneumonose beim Emphysem angenommen. Entsprechend einer Untersuchungsreihe von KROETZ ist im Unterdruckversuch beim Emphysem (ferner auch beim Asthma bronchiale und bei der Lungentuberkulose) ein größeres arterielles Sättigungsdefizit als bei normalen Personen nachzuweisen. Ein sicherer Ausschluß der übrigen Formen der respiratorischen Insuffizienz, z. B. Herabsetzung des Atemgrenzwertes, ungleichmäßige Belüftung in den überblähten Lungenrändern usw. steht noch aus. An dieser Stelle mag schließlich die Änderung der Dicke der Austauschmembran (Quellung und Entquellung) und damit vielleicht auch eine Beeinflussung des Gasaustausches unter der Einwirkung vegetativer Wirkungsstoffe Erwähnung finden, die zuerst von KROETZ und W. R. HESS vermutet wurde. Sehr wahrscheinlich wird der alveoläre Gasaustausch durch den Sympathicus gefördert und durch den Vagus gemindert.

### B. Therapie der Pneumonose.

Da es sich bei der Pneumonose im allgemeinen um eine sekundäre Erkrankung degenerativer Art handelt, ist die *primäre Erkrankung in erster Linie Gegenstand der Therapie*. (Kreislaufbehandlung bei chronischer Lungenstauung, Entfernung der primären Eiterung bei Amyloid, Behandlung des Diabetes usw.).

Die pneumonotische Minderung der Sauerstoffdiffusion durch die Lungenmembran kann unter *Sauerstoffatmung* schnell und in weiten Grenzen ausgeglichen werden. Gute Sauerstoffwirkung ist natürlich, wie schon erörtert, kein Beweis für das Vorliegen einer Pneumonose, da bis auf den Kurzschluß (z. B. Pneumonie und massives Lungenödem) alle Formen der respiratorischen Insuffizienz auf Sauerstoff reagieren. Auf alle Fälle sollten die schweren Grippecyanosen und auch alle Kampfgasvergiftungen sehr energisch mit Sauerstoff behandelt werden. In bedrohlichen Situationen und kurz dauernd, d. h. einige Minuten, darf reiner Sauerstoff angewandt werden. Im übrigen empfiehlt es sich, *Gemische von 50% Sauerstoff und 50% Stickstoff* anzuwenden. Der Sauerstoff bedarf sorgfältiger Reinigung (s. KNIPPING und ZIMMERMANN).

Ob man mit vegetativen Wirkungsstoffen therapeutische Erfolge von nennenswertem Ausmaße erzielen können, steht noch dahin.

# VI. Diagnostik der peripheren Durchblutungsstörungen.

Von

M. RATSCHOW-Altona<sup>1</sup>.

Mit 25 Abbildungen.

| Inhalt.  |  | Seite |
|--|--|-------|
| Literatur . . . . .  |  | 261   |
| Einleitung . . . . .   |  | 273   |
| Klinische Krankheitsbilder . . . . .   |  | 275   |
| 1. Angioneuropathien . . . . .   |  | 275   |
| 2. Angioorganopathien . . . . .  |  | 277   |
| Klinische Diagnostik . . . . .   |  | 281   |
| 1. Methoden . . . . .  |  | 281   |
| Lagewechsel und peripherer Puls S. 282. — Lagewechsel und Änderung der<br>Hautfarbe S. 282. — Lagewechsel und Sensibilitätsstörungen S. 283. — LEWIS<br>diagnostische Methoden und thermische Hautmessungen S. 283. — Plethysmo-<br>graphie, Oszillometrie, Capillarmikroskopie und Arteriographie S. 288.   |  |       |
| 2. Untersuchungsergebnisse . . . . .   |  | 292   |
| Ambulant durchführbare Untersuchungen S. 292. — Puls, Hautfarbe und<br>Sensibilität bei Lagewechsel S. 293. — Reaktive Hyperämie S. 301. — Nerven-<br>ausschaltung, Wärme- und Kältereizung, Nagelabblassen nach E. HOFFMANN<br>S. 304. — Klinische Untersuchungsmethoden S. 307. — Über das Verhalten<br>der Hautwärme S. 307. — Plethysmographische und oszillometrische Unter-<br>suchungsergebnisse S. 311. — Das Capillarbild S. 316. — Arteriographie, Blut-<br>untersuchungen S. 319. |  |       |
| Anatomische Diagnostik . . . . .   |  | 323   |
| Gewebsbild der BUERGERSchen Krankheit S. 324. — Gewebsbild bei skle-<br>rotischer Gangrän S. 329. — Gewebsveränderungen bei „funktionell“ bedingten<br>Gefäßleiden S. 330.   |  |       |
| Experimentelle Grundlagen der Diagnostik . . . . .   |  | 332   |
| Schluß . . . . .   |  | 339   |

## Literatur<sup>2</sup>.

- ABADIE, CH.: Les spasmes vasculaires. Diagnostic et traitement des maladies qu'ils provoquent. Presse méd. 32, No 32, 341, 342 (1924).
- ACHUTIN: Eine biologische Methode zur Bestimmung des Höhengrades der Hyperadrenalinämie. Z. exper. Med. 56, 698 (1927).
- AIELLO, GUISEPPE: Contributo casistico allo studio dell'acrocianosi e della sclerodermia. Osp. magg. 18, 443—448 (1930).

<sup>1</sup> Sekundärarzt der Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Altona.

<sup>2</sup> Eine Zusammenfassung der Literatur über die Klinik des Brandes findet sich bei DISSELBECK und UHLENBROCK. Erg. inn. Med. 47, 606 (1934).



- ALBERTI, VITTORIO: Lo stramento di nervi nella gangrena simmetrica delle estremita e nelle ulcere perforanti dei piedi. Arch. ital. Chir. **1930**, 744—746.
- ALBERTONI, PIETRO: Alterazioni termiche e lesioni trofiche nei processi morbosi. Policlino, sez. med., **28**, H. 2, 49—59 (1921).
- ALLEN, EDGAR, V.: Thromboangiitis obliterans: Methods of chronic occlusive arterial lesions distal to the wrist with illustrative cases. Amer. J. med. Sci. **178**, 237—244 (1929).
- and GEORGE E. BROWN: Erroneous diagnosis of RAYNAUDS disease in obliterative vascular disease (Thromboangiitis obliterans). I. Vasomotor disturbances simulating RAYNAUDS disease. Amer. J. med. Sci. **174**, Nr 3, 319—329 (1927).
- — and H. R. MAHORNER: Thromboangiitis obliterans. Philadelphia: Saunders 1928.
- and FREDERICK A. WILLIUS: Disease of the coronary arteries associated with thromboangiitis obliterans of the extremities. Ann. int. Med. **3**, 35—39 (1929).
- ALZONA, FEDERICO: Ricerchi capillariscopiche nella thrombo-angioite obliterante (Morbo di Buerger). Bull. Sci. med. **6**, H. 2, 97—111 (1928).
- AMINJEW, A.: Veranlagung und Beruf als Ursache für die Entstehung von „spontaner Gangrän“. Arch. klin. Chir. **166**, 320 (1931).
- ASKANAZY, M.: Die Gefäßveränderungen bei der akuten tuberkulösen Meningitis und ihre Beziehungen zu den Gehirnläsionen. Dtsch. Arch. klin. Med. **99**, 333 (1910).
- ASSMANN: Über periphere Gefäßstörungen im jugendlichen und mittleren Lebensalter. (41. Kongr., Wiesbaden, Sitzg. 8.—11. April 1929.) Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1929**, 477—480.
- Über periphere Gefäßstörungen im jugendlichen und mittleren Lebensalter (RAYNAUDS Gangrän, Spontangangrän, Thromboangiitis obliterans.). Klin. Wschr. **1929 II**, 1342 bis 1351.
- Beitrag zur Kenntnis der angioneurotischen Diathese. Krkh.forsch. **4**, 4, 280.
- BARD, L.: Angine de potrine et asphyxie locale des extrémités; un cas à terminaison mortelle. Presse méd. **29**, No 28, 73, 74 (1921).
- BAUER, JULIUS u. GEORG RECHT: Über spastische und obliterierende Gefäßprozesse mit und ohne ischämische Ernährungsstörungen. Wien. Arch. inn. Med. **23**, 11 (1932).
- BAUMGARTEN, P. V.: Entzündung, Thrombose, Embolie und Metastase im Lichte neuerer Forschung. München 1925.
- BAYLISS, W. M.: J. of Physiol. **28**, 220 (1902).
- BBROVDS: Bidr. to te Kenis van het spont. Gangraen. Nederl. Tijdschr. **56**, 194.
- BEITZKE, H.: Zur Entstehung der Atherosklerose. Virchows Arch. **267**, 625 (1928).
- BENECKE, R.: Thrombose. MARCHAND-KREHLS Handbuch für allgemeine Pathologie, Bd. 2, 2. Abt.
- BENEDEK, LADISLAUS: RAYNAUDScher Symptomenkomplex bei Halsrippe. Dtsch. Z. Nervenheilk. **82**, H. 3/4, 217—223 (1924).
- BENEDICT, F. G.: Erg. Physiol. **24**, 594 (1925).
- BENOIT, WALTHER: Beitrag zur Angiitis productiva obliterans. Z. Kreislaufforsch. **23**, 261—270 (1931).
- BERNHARD, ADOLPH: Summary of the chemical blood findings in thromboangiitis obliterans. Med. Rec. **97**, Nr 11, 430, 431 (1920).
- BETTMANN: Stauungsbefunde im Gefäßabschnitt der Haut. Arch. f. Dermat. **158**, 105 (1929).
- Zum Reaktionsmechanismus der Hautgefäße. Dtsch. med. Wschr. **1929**, Nr 1.
- BEUTEL u. KLEIN: Über den Nachweis von capillarpermeabilitätssteigernden Stoffen im Blute nach Röntgenbestrahlung. Z. klin. Med. **123**, 104 (1933).
- BIER, AUGUST: Die Entstehung des Kollateralkreislaufs. Teil I: Der arterielle Kollateralkreislauf. Virchows Arch. **147**, 256, 444 (1897).
- Die Entstehung des Kollateralkreislaufs. Teil II. Der Rückfluß des Blutes aus ischämischen Körperteilen. Virchows Arch. **153**, 306, 434 (1898).
- Über die nach und während der v. ESMARCSchen künstlichen Blutleere eintretenden Gefäßveränderungen und ihre physiologische Erklärung. Dtsch. med. Wschr. **1899 II**, 505.
- Reiz und Reizbarkeit. Ihre Bedeutung für die praktische Medizin. Münch. med. Wschr. **1921 II**, 1473.

- BIER, AUGUST: Über einige wenig oder gar nicht beachtete Grundfragen der Ernährung. I. Teil: Einleitung. Ernährung durch das Blut, Blutgefühl. Münch. med. Wschr. **1923 I**, 104.  
— Über Organhormone und Organtherapie. Münch. med. Wschr. **1929 I**, 1027.
- BILLROTH: Jahresberichte der I. chirurgischen Universitätsklinik Wien, 1871, 1873.
- BING, ROBERT: Über das intermittierende Hinken und verwandte Motilitätsstörungen. Med. Klin. **1907 I**, 142.
- BLOCK, ERNST: RAYNAUDSche Krankheit und Hypophyse. Klin. Wschr. **1927 I**, 457—459.
- BOAS: The capillaries of the extremities in acrocyanosis; blood pressure and morphology. J. amer. med. Assoc. **79** (1922).
- BORAK, J.: Zur Pathogenese und Therapie der RAYNAUDSchen Krankheit. Z. Neur. **111**, H. 1/2 (1927).
- BORCHARD: Beiträge zur primären Endarteriitis obliterans. Dtsch. Z. Chir. **44**, 133 (1897).
- BORCHARDT, HAROLD: Endarterielle Gefäßneubildung. Virchows Arch. **259**, H. 2, 373, 378 (1926).  
— Über die Veränderungen der Arterienmedia bei Spontangrän und ihre Beziehung zum Diabetes. Virchows Arch. **259**, H. 3, 521—530 (1926).
- BORST, M.: Forschung und Klinik. Entzündung. Münch. med. Wschr. **1932 I**, 253, 298.
- BOWEN, BYRON, D. EDWARD, C. KÖNIG and ANNE VIELE: A study of the lower extremities in diabetes as compared with non-diabetic states from the standpoint of X-ray findings with particular reference to the relationship of arteriolo-sklerosis and diabetes. Bull. Buffalo gen. Hosp. **2**, 35—41 (1924).
- BOYER, G. et G. THIBAUT: La maladie de LEO BUERGER; que faut-il entendre par troubles trophiques d'origine vasculaire? Presse méd. **35**, No 7, 100, 101 (1927).
- BROOKS, BARNEY and FRED A. JOSTES: A clinical study of diseases of the circulation of the extremities: A description of a new method of examination. Arch. Surg. **9 I**, Nr 3, 485—503 (1924).
- BROWN, GEORGE E.: The skin capillaries in RAYNAUDS disease. Arch. int. Med. **35**, Nr 1, 56—73 (1925).  
— Calorimetric studies of the extremities. III. Clinical data on normal and pathologic subjects with localized vascular disease. J. clin. Invest. **3**, Nr 2, 369—390 (1926).  
— The treatment of peripheral vascular disturbances of the extremities. J. amer. med. Assoc. **87**, Nr 6, 379—383 (1926).
- BRÜNING, FRITZ: Die Ernährung der Gefäßwand. Klin. Wschr. **1924 II**, 2282—2284.
- BUERGER, LEO: Thrombophlebitis migrans der oberflächlichen Venen bei Thromboangitis obliterans. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **21**, 353 (1910).  
— The pathology of thromboangitis obliterans. Med. Rec. **97**, Nr 11, 431—437 (1920).  
— The circulatory disturbances of the extremities. Philadelphia and London 1924.  
— Thrombo-angitis obliterans. Experimental reproduction of Lesions. Arch. of Path. **7**, 381—390 (1929).
- BUNGE: Zur Pathogenese und Therapie der verschiedenen Formen der Gangrän an den unteren Extremitäten. Arch. klin. Chir. **62**, 179 (1900).  
— Zur Pathologie und Therapie der durch Gefäßverschluß bedingten Form der Extremitätengangrän. Arch. klin. Chir. **63**, 467 (1901).
- BUROW: 1875. Zit. nach BUNGE.
- CASSIERER: Die vasomotorisch-trophischen Neurosen, 2. Aufl. Berlin 1912.
- CASSIERER-HIRSCHFELD: Vasomotorisch-trophische Erkrankungen. Spezielle und Pathologie und Therapie innerer Krankheiten von KRAUS und BRUGSCH, Bd. 10, Teil 3, S. 557. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1924.
- CAWADIAS, A. P.: Brit. med. J. **1930**, 234.
- CEELEN: Extremitätengangrän, 56. Tagg dtsh. Ges. Chir. Berlin 1932.  
— u. E. v. REDWITZ: Beitrag zur Spontangangrän der Extremitäten. Dtsch. Z. Chir. **234**, 613 (1931).
- COBET, RUDOLF: Zur konservativen Behandlung der Extremitätengangrän. (41. Kongr., Wiesbaden, Sitzg 8.—11. April 1929.) Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1929**, 480—482.
- CONSTAM, GEORGE R.: Primary involvement of the upper extremities in thromboangitis obliterans (BUERGER'S disease). Amer. J. med. Sci. **174**, Nr 4, 530—536 (1927).
- CORNIL et RANVIER: Manuel d'histol. pathol., 2. Teil, p. 554. Paris 1873.
- CSERNA: Die Thromboangitis obliterans. Verh. 43. Kongr. inn. Med. Wiesbaden **1930**, 344.

- CURSCHMANN, HANS: Untersuchungen über das funktionelle Verhalten der Gefäße bei trophischen und vasomotorischen Neurosen. *Münch. med. Wschr.* **1907 II**, 2519.
- Über atypische Formen und Komplikationen der arteriosklerotischen und angiospastischen Dysbasie. *Münch. med. Wschr.* **1910 II**, 1630.
- DAHMEN, O.: Über Acroasphyxia chronica. RAYNAUDSche Krankheit und Sklerodermie. *Dermat. Wschr.* **1926 I**, 737.
- DAMBLE, K.: Beitrag zur Pathologie der Periarteriitis nodosa. *Beitr. path. Anat.* **85**, 619 (1930).
- D'ANTONA, LEONARDO: Disturbi trofici e vasomotori RAYNAUD-simili associati a poliglobulia splenomegalica. *Arch. Sci. med.* **53**, 84—95 (1929).
- DEMEL, SGALITZER u. KOLLERT: Die klinischen Ergebnisse der Arteriographie bei Erkrankung peripherer Arterien. *Mitt. Grenzgeb. Med. und Chir.* **42**, 357 (1931).
- — — Die Bedeutung der Kontrastfüllung peripherer Arterien für den Nachweis der Arteriosklerose. *Z. klin. Med.* **114**, 533 (1930).
- — — Zur Darstellung und Behandlung der Erkrankung peripherer Arterien. *Wien. klin. Wschr.* **1930 II**.
- — — Zur Klinik der Arteriographie. *Bruns' Beitr.* **152**, 609 (1931).
- DIETRICH, A.: *Münch. med. Wschr.* **1929 I**.
- u. K. SCHRÖDER: Abstimmung des Gefäßendothels als Grundlage der Thrombenbildung. *Virchows Arch.* **274**, 425 (1930).
- Wesen und Bedingungen der Thrombose und Embolie. *Klin. Wschr.* **1931 I**, 54.
- DIETRICH, K.: Beiträge zur Pathologie der Arterien des Menschen. *Virchows Arch.* **274**, 452 (1929).
- DIMITRIJEW: Zur Frage der Bedeutung der Nebennieren in der Pathogenese der Gangraena spontanea. *Zbl. Chir.* **52**, 1081 (1925).
- DISSSELBECK u. UHLENBRUCK: Der Brand der Extremitäten. *Erg. inn. Med.* **47**, 606 (1934).
- DREYER: Eigentümliche Fußgrangrän. *Zbl. Chir.* **40**, 1628 (1913).
- DÜRCK, H.: Die Periarteriitis nodosa im Rahmen der Allgemeininfektion. *Münch. med. Wschr.* **1931 I**, 173.
- DÜRCK, HERMANN: Die sogenannte Thromboangiitis obliterans im Rahmen der infektiös-toxischen Gefäßentzündungen. *Zbl. Path.* **48**, Erg.-H., 272—291 (1930).
- DURL et LAMY: Contribution à l'étude de l'artérite oblitérante progress. *Arch. Méd. expér.* **1893**.
- EBBECKE: *Pflügers Arch.* **169 I** (1927).
- EDDY, HOWARD G. and HOWARD P. TAYLOR: Experiences with the dermatherm (Tycos) in relation to peripheral vascular disease. I. Normal studies. *Amer. Heart* **6**, 683 (1931).
- — Experiences with the dermatherm (Tycos) in relation to peripheral vascular disease. II. Study of abnormal conditions. *Amer. Heart* **8**, 190 (1932).
- EDENS, ERNST: Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1932.
- EMILE-WEIL, P. et A. LÉVY-FRANCKEL: Syndrome d'oblitération artérielle des membres inférieurs à type de thrombo-angéite, observé pendant neuf ans. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **45**, 1409—1415 (1929).
- ERB, W.: Über das intermittierende Hinken und andere nervöse Störungen infolge von Gefäßerkrankungen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **13 I** (1898).
- Klinische Beiträge zur Pathologie des intermittierenden Hinkens. *Münch. med. Wschr.* **1910 II**, 1105—1184; **1911 II**, 2487.
- FARKAS, EUGEN: Endarteriitis obliterans. *Münch. med. Wschr.* **1932 II**, 1117.
- FELL u. WERMER: Ein neues Kreislaufphänomen bei Störungen der arteriellen Blutversorgung. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 624.
- FISCHER-WASELS: Die funktionellen Störungen des peripheren Kreislaufs. *Frankf. Z. Path.* **45**, H. 1 (1933).
- FLEISCH, A.: Gestalt und Eigenschaften des peripheren Gefäßapparates. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 7, 2. Hälfte, S. 865.
- FLORESCU, AL.: Die Ergebnisse der Nebennierenexstirpation in der Behandlung der jugendlichen Endarteriitis obliterans. *Cluj. med. (rum.)* **8**, Nr 6, 199—206 (1927).
- FOERSTER, O. u. L. GUTTMANN: Cerebrale Komplikationen bei Thromboangiitis obliterans. *Arch. f. Psychiatr.* **100**, 506—515 (1933).

- FRAENKEL, ALEXANDER: Über neurotische Angiosklerose. Wien. klin. Wschr. **1896 I**, 147.
- FREIDOWITSCH, G.: Zur Pathologie des intermittierenden Hinkens. I. Mitt. Intermittierendes Hinken und Paralyse des Sympathicus. Dtsch. Z. Nervenheilk. **113**, 288—293 (1930).
- FRENKEL, H.: Zwei Fälle von spontaner Extremitätengangrän im Kindesalter. Z. Kinderheilk. **29**, H. 3/4, 213—216 (1921).
- FREY, SIGURD u. H. G. ZWERG: Die röntgenologische Darstellung der Gefäße am lebenden Tier und Menschen (Vasographie). Dtsch. Z. Chir. **232**, 173 (1931).
- FRICK, F.: Beitrag zur Klinik der Angioneurosen. Ein Fall von Akroparästhesie, symmetrischer Gangrän (RAYNAUD), Sklerodaktylie und Skleroderma diffusum. Acta dermatovener. (Stockh.) **5**, H. 3, 449—465 (1924).
- FRIEDLÄNDER: Über Arteriitis obliterans. Med. Zbl. **4**, 65 (1876).
- FRIEDMANN: Ein Fall von obliterierender Endarteriitis. Klin. Wschr. **1931 I**, 382.
- GANTER: Arch. f. exper. Path. **113** (1926).
- GLOER, H.: Kurze neue Beiträge und Bemerkungen zur Periarteriitis nodosa. Zbl. Path. **37**, 337 (1926).
- GOECKE, H.: Zur Entstehung der Endarteriitis obliterans. Virchows Arch. **266**, H. 3, 609—629 (1928).
- GOLDFLAM: Zur Frage des intermittierenden Hinkens. Neur. Zbl. **29**, 2 (1910).
- GOLDSCHIEDER: Über die Erkrankungen der peripherischen Blutgefäße. Z. ärztl. Fortbildg **25**, Nr 1, 2—6; Nr 2, 65—69 (1928).
- GOLDSTEIN, J.: Zur Klinik und Diagnostik der Periarteriitis nodosa. Wien. Arch. inn. Med. **21**, 255 (1931).
- GRASMANN, MAX: Über die Spontangangrän der Extremitäten Jugendlicher. Münch. med. Wschr. **1928 II**, 1679—1681.
- GRENET, H. et P. ISAAC-GEORGES: L'exploration oscillométrique des artères des membres au cours du syndrome de RAYNAUD. Presse méd. **34**, No 29, 449—451 (1926).
- GRUBER, G. B.: Kasuistik und Kritik der Periarteriitis nodosa. Zbl. Herzkrkh. **18**, 145 (1926).
- Zur BUERGERSchen Thromboangiitis obliterans. Verh. dtsch. path. Ges. **24**, 290 (1929).
- Endarteriitis obliterans und Kältebrand. Beitr. path. Anat. **84**, 155 (1930).
- Vorweisungen zur speziellen Pathologie der Gefäße bei Vasoneurosen. Zbl. Path. **50**, 390 (1931).
- Über den Brand der Gliedmaßen und seine Genese. Dtsch. med. Wschr. **1931 I**, 85.
- Gefäßstörung und Gangrän. Z. Kreislaufforsch. **23**, 537 (1931).
- GUILLAUME, A. C.: Étude clinique sur la soi-disant maladie de BUERGER. Gaz. Hôp. **100**, 1041 (1927).
- Les lésions artério-phlébitiques des artérites oblitérantes juveniles des membres et la soi-disant maladie de BUERGER. An. Anat. et Path. **4**, 550 (1927).
- La maladie de BUERGER et l'artérite juvénile ne semblent être qu'une seule et même affection. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **51**, 329 (1927); **51**, 611 (1927).
- HAGA: Über spontane Gangrän. Virchows Arch. **152**, 26 (1898).
- HALLER: Ungeklärte Formen von Spontangangrän an der unteren Extremität. Münch. med. Wschr. **1929 I**, 100.
- HALPERT, ANNY: Über Mikrocapillarbeobachtungen bei einem Fall von RAYNAUDScher Krankheit. Z. exper. Med. **11**, H. 3/4, 125—137 (1920).
- HANDWERCK, C.: Extremitätengangrän Jugendlicher. Münch. med. Wschr. **1928 II**, 1960, 1961.
- HARBITZ, F.: Über Arteriitiden unbekannter Art namentlich im Hinblick auf ihre Verwandtschaft mit der luischen Arteriitis und Periarteriitis nodosa. Norsk. Mag. Laegevidensk. **1921**, Nr 9.
- HARRIS, KENNETH, E., THOMAS LEWIS and JANET M. VAUGHAN: Haemoglobinuria and urticaria from cold occurring singly or in combination; observations referring especially to the mechanism of urticaria with some remarks upon RAYNAUDS disease. Heart **14**, 305—337 (1929).
- HECHT, VIKTOR: Zur Pathologie und Therapie der Erfrierungsgangrän. Wien. med. Wschr. **1915 I**, 1487.
- HEITZ, JEAN: Fréquence des troubles de la perméabilité artérielle aux membres inférieurs chez les diabétiques. Rev. internat. Méd. et Chir. **32**, No 6, 68—71 (1921).

- HENDERSON, Y. (New-Haeven): Inhalational treatment of angina pectoris and intermittend claudication. *Amer. Heart. J.* **6**, 548 (1931).
- HENSCHEN, FOLKE: Über eine eigenartige, mit Thrombenbildung verbundene Reaktion des Gefäßendothels. *Acta med. scand.* (Stockh.) **65**, H. 5/6, 539—554 (1927).
- HERTZELL: *Berl. klin. Wschr.* **1913 I**, 535.
- HEYER, EUGEN: Symmetrische Gangrän beider Füße bei febrilem Abort und gleichzeitiger Gynegendarreichung. *Zbl. Gynäk.* **51**, Nr 27, 1718—1721 (1927).
- HIGIER, HEINRICH: Zur Klinik und Pathogenese der atypischen Formen der Endarteriitis obliterans und des angiosklerotischen Hinkens („Cladication intermittente“ Charcots). *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **73**, H. 1/2, 71—100 (1922).
- HINTZE: Hyperämiestudien im Röntgenbilde. *Arch. klin. Chir.* **157**, 41 (1929).
- HINTZE, A.: Die Verteilung des Gefäßinhalts beim überlebenden menschlichen Organismus und beim Versuchstier unter verschiedenen physikalischen und chemischen Bedingungen. *Virchows Arch.* **281**, 526 (1931).
- Wesen und Bedeutung der reaktiven Hyperämie. *Dtsch. Z. Chir.* **234**, 172 (1931).
- HIROSE, YOSHIO u. ERICH SCHILF: Über die Änderungen des Blutdruckes nach Aus- und Einschalten größerer Gefäßgebiete. *Pflügers Arch.* **228**, 731.
- HODARA: Beitrag zur Pathologie der Erfrierungen. *Mtschr. Dermat.* **22**, H. 9 (1869).
- HOFF, FERDINAND: Über die Wirkung von Hautreizen und Massage. *Münch. med. Wschr.* **1931 I**.
- HOFFMANN, ERICH: Über Abblassen der Nägel bei starker Streckung der Finger. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1833.
- HUECK, W.: Anatomisches zur Frage nach Wesen und Ursache der Arteriosklerose. *Münch. med. Wschr.* **1920 I**, 535, 573, 606.
- ISHII u. H. KUBE: *Mitt. med. Ges. Osaka* **1930**, 29.
- IWAI, SEISHIRO and NIN MEI-SAI: Etiology of RAYNAUDS disease. *Trans. 6. Congr. far-east. Assoc. trop. Med. Tokyo* **1**, 905—908 (1925/26).
- — Etiology of RAYNAUDS disease. (A prelim. report.) *Jap. med. World* **5**, Nr 5, 119 bis 121 (1925).
- — Etiology of RAYNAUDS diseases. (Second report.) *Jap. med. World* **6**, Nr 12, 345 bis 347 (1926).
- JACOB, WALTHER: Untersuchungen über Formaldehyd-Gangrän. Teil I: Der Vorgang der Stasen- und Thrombosenbildung bei Einwirkung von Formaldehyd nach Beobachtungen an der Froschschwimmhaut *intra vitam*. *Arch. f. exper. Path.* **98**, H. 1/2, 55—74 (1923).
- Untersuchungen über Formaldehydgangrän. II. Teil: Die durch Formaldehydbepinselung erzeugbare trockene Gangrän, die Folge einer Konglutinationsthrombose, ähnlich der bei Mutterkorngangrän. *Arch. f. exper. Path.* **102**, H. 1/2, 93—123 (1924).
- JAEGER: Zur pathologischen Anatomie der Thromboangiitis obliterans bei juveniler Extremitätengangrän. *Virchows Arch.* **284**, 526, 584 (1932).
- KAHLER, H.: Über Endarteriitis and Periarteriitis. *Wien. klin. Wschr.* **1931 I**, 99—103, 139—143.
- KAZDA, FRANZ: Spontangangrän bei Luetikern. *Dtsch. Z. Chir.* **199**, H. 1/2, 74—95 (1926).
- KILLIAN, HANS: Untersuchungen über die Wirkung von Adrenalin, Hypophysenextrakt und Histamin auf den Blutstrom in den kleinsten Gefäßen der Froschzunge. *Arch. f. exper. Path.* **108**, H. 5/6, 255—279 (1925).
- KLINGE, F.: Der Rheumatismus. Pathologisch anatomische und experimentell pathologische Tatsachen und ihre Auswertung für das ärztliche Rheumaproblem. *Erg. Path.* **27** (1933). Monograph. München: J. F. Bergmann.
- u. E. VAUBEL: Die Gefäße beim Rheumatismus insbesondere die Aortitis rheumatica mit Betrachtungen zur Ätiologie des fieberhaften Rheumatismus vom pathologisch-anatomischen Standpunkt. *Virchows Arch.* **281**, 701 (1931).
- KNOBLAUCH u. HENCKY: *Zit. nach LUSZCAK*.
- KÖHLER: Über Frostschäden ohne Frostwetter. *Zbl. Chir.* **40**, 1362 (1913).
- KOLB, OTTO: Zur Lehre der spontanen Gangrän. *Med. Inaug.-Diss. Zürich* 1870.
- KOLISCH, EMIL: Zur Kenntnis der sogenannten „RAYNAUDSchen Krankheit“. *Frankf. Z. Path.* **5** (1910).
- KOPF, HANS: Hypophyse und RAYNAUDSche Krankheit. *Münch. med. Wschr.* **1925 I**, 940.

- KOSDOBA, A. S.: Zur Frage nach der Rolle der Infektion in der Pathogenese der sogenannten spontanen Gangrän. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **42**, 263 (1931).
- KOYANO, K.: A clinical study of one hundred and twenty cases of thromboangiitis obliterans among the Japanese. *Acta Scholae med. Kioto* **4**, H. 3, 489—500 (1922).
- A contribution to the pathology of thromboangiitis obliterans. Studies on the composition of the patients blood. *Acta Scholae med. Kioto* **5**, H. 2, 353—366 (1923).
- KRAMER, DAVID: Diabetico gangrene incidence and pathogenesis. An analysis of 58 cases among 1008 diabetics. *Amer. J. med. Sci.* **183**, 503 (1932).
- KRAMPF, FR.: Beiträge zur spontanen Extremitätennekrose und zur Frage der Endarteriitis obliterans. *Dtsch. Z. Chir.* **173**, 387 (1922).
- KRAWKOW, N.: Über die funktionellen Veränderungen des Gefäßsystems der Tiere und des Menschen bei verschiedenen pathologischen Zuständen. *Klin. Wschr.* **1924 I**, 368 bis 370, 414—418.
- KROETZ: Zur Klinik der Periarteriitis nodosa. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **1921**, 311.
- KROGH: Anatomie und Physiologie der Capillaren. Berlin: Julius Springer 1929.
- KROMPECHER, STEPHAN: Teleangiostenose, die morphologische Grundlage der „juvenilen“ oder „spontanen“ Gangränen. (Endarteriitis obliterans, Arteriitis obliterans, Thromboangiitis obliterans.) Arteriosklerosis renum und Skleroderma. *Beitr. path. Anat.* **85**, 647 (1930).
- KREINDLER u. H. ELIAS: Zur Klinik und Pathogenese der juvenilen Akrocyanose. *Z. Kinderheilk.* **50**, 608—629 (1931).
- KUSSMAUL u. MAIER: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **1866 I**.
- LANDIS, EUGEN: Observations on the diagnosis and treatment of peripheral vascular disease. *Ann. int. Med.* **8**, 282 (1934).
- LANDIS, EUGEN M. and JOHN H. GIBBON jr.: A simple method of producing vasodilatation in the lower extremities. With reference to its usefulness in studies of peripheral vascular disease. *Arch. int. Med.* **52**, 785—808 (1933).
- LANGE, FR.: Studien zur Pathologie der Arterien insbesondere zur Lehre von der Arteriosklerose. *Virchows Arch.* **248**, 463 (1924).
- Funktionsprüfung der Arterien mit einer capillarmikroskopischen Methode. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **148**, 58 (1925).
- Die Gestalt der Blutcapillaren bei Hypertonie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **152**, 302 (1926).
- Die Funktion der Blutstrombahn bei Arteriosklerose. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **157**, 320 (1927).
- Über die blutdrucksenkende Wirkung gewisser Organextrakte. *Arch. f. exper. Path.* **164**, 417 (1932).
- LAUENSTEIN: Zur Frage der Erfrierung der Füße bei niederen Kältegraden. *Zbl. Chir.* **40**, 951 (1913).
- LAYANI: Les acrocyanoses. Thèse de Paris 1929.
- LEHRNBECHER, A.: Über Calcinosis interstitialis und ihre Beziehungen zur RAYNAUDSchen Krankheit. *Brunns' Beitr.* **142**, H. 2, 380—397 (1928).
- LEMANN, I. I.: Diabetic gangrene in the south. *J. amer. med. Assoc.* **89**, Nr 9, 659 (1927).
- Coronary occlusion in BUERGERS disease (Thromboangiitis obliterans). *Amer. J. med. Sci.* **176**, 807—812 (1928).
- LERICHE, RENÉ et RENÉ FONTAINE: Recherches expérimentales sur l'innervations vasomotrice; les réflexes vasculaires des membres. *Presse méd.* **35**, No 54, 852—854 (1927).
- — et PH. FRIEH: Indication et resultats de l'arteriographie dans les artérites. *Press. méd.* **1933 II**, 1100.
- LERICHE, R. et A. POLICARD: État des capillaires pendant l'excitation du sympathique périartériel chez l'homme. *C. r. Soc. Biol. Paris* **84**, No 1, 40, 41 (1921).
- — Note sur les modifications de la circulation capillaire dans la maladie de RAYNAUD. *Lyon chir.* **18**, No 2, 214—217 (1921).
- LETULLE, MAURICE, MARCEL LABBÉ et JEAN HEITZ: De la calification des artères chez le diabétique. *Arch. Mal. Coeur.* **20**, 577 (1927).
- LEWIS, D.: Spontaneous gangrene of the extremities. *Arch. Surg.* **15**, 613 (1927).
- and F. REICHERT: The collateral circulation in thromboangiitis obliterans. *J. amer. med. Assoc.* **87**, 302 (1926).

- LEWIS, THOMAS: Vascular reactions of the skin to injury. Pt. I. Reaction to stroking; urticaria factitia. *Heart* 11, Nr 2, 119—139 (1924).
- The blood vessels of the human skin and their responses, Vol. 15. London: Shaw & Sons, Ltd., 1927.
- Experiments relating to the peripheral mechanism involved in spasmodic arrest of the circulation in the fingers, a variety of RAYNAUDS disease. *Heart* 15, 7—101 (1929).
- Supplementary notes upon the reaction of the vessels of the human skin to cold. *Heart* 15, 351 (1931).
- and RONALD T. GRANT: Vascular reactions of the skin to injury. Pt. II. The liberation of a histamine-like substance in injured skin; the underlying cause of factitious urticaria and of wheals produced by burning; and observations upon the nervous control of certain skin reactions. *Heart* 11, Nr 3, 209—265 (1924).
- — and EUGENE M. LANDIS: Some physiological effects of Sympathetic ganglionectomy in the human being and its effect in a case of RAYNAUDS malady. *Heart* 15, 151—176 (1930).
- — Observations upon the vascular mechanism in acrocyanosis. *Heart* 15, 229—246 (1930).
- and W. S. LOVE: Vascular reactions of the skin to injury. III. Some effects of freezing, of cooling and of warming. *Heart* 13, Nr 1, 27—60 (1926).
- and GEORGE W. PICKERING: Vasodilatation in the limbs in response to warming the body with evidence for sympathetic vasodilator nerves in man. *Heart* 16, 33 (1931).
- — and PAUL ROTHSCHILD: Observations upon muscular pain in intermittent claudication. *Heart* 15, 359—383 (1931).
- LUSZCZAK: Abhandlungen aus dem Gebiet der Gewerbehygiene. Thermoelektrische Hautmessung. Wien: Franz Deuticke 1932.
- MARCHAND, F.: Arterien in Real-Encyclopädie der gesamten Heilkunde, 4. Aufl., Bd. 1, S. 768.
- Die Kälte als Krankheitsursache. Handbuch der allgemeinen Pathologie von KREHL und MARCHAND, Bd. 1, S. 112. Leipzig 1918.
- MARANON, G.: Acrocyanose et glandes génitales. C. r. Congr. franç. méd. 1933, 160.
- MARCHESANI, OSWALD: Eine neue Auffassung des Krankheitsbildes der sogenannten juvenilen rezidivierenden Glaskörperblutungen. *Klin. Wschr.* 1934 II, 993.
- MARCUS, HENRY: Studie über die symmetrische Gangrän. II. Experimentelle Untersuchungen über die Bedingungen der Entstehung der Gangrän. *Acta med. scand.* (Stockh.) 54, H. 5, 413—455 (1921).
- MAREY: Travaux du laboratoire, 1876, 7. Aufl. Leipzig und Wien 1928.
- MARINESCO, KREINDLER u. BRUCH: Câteva date capilaroscopice si vasculare in acrocianoza. *Rev. Stiint. med.* (rum.) 1929.
- SAGER u. KREINDLER: Zur Pathogenese der Myasthenie. *Z. klin. Med.* 113, 404 (1930).
- MARTINET, ALFRED: Syndrome de RAYNAUD et hyposphyxie constitutionnelle; il n'y a pas de maladie de RAYNAUD. *Presse méd.* 28, No 58, 565, 566 (1920).
- McMICHAEL, JOHN: Extensive visceral endarteritis obliterans in a young child. *Arch. Dis. Childh.* 4, 156—169 (1929).
- MEERSSEMAN, F. et H. COUMEL: Artérite oblitérante juvenile à localisations multiples (Septicémie artérielle Suvaigne). *Bull. Soc. Med. Hôp.* III 48, 956 (1932).
- MERKELBACH, O.: Endarteriitis obliterans Winiwarter. *Z. klin. Med.* 124, 66 (1933).
- MESZAROS, KARL: Capillarmikroskopische Beobachtungen bei Sklerodermie. *Acta med. scand.* (Stockh.) 72, 241—250 (1929).
- Arteriitis obliterans als familiäre Erkrankung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 171, 391 (1931).
- MEYER, JACOB: Intermittent claudication (thrombo-angiitis obliterans) involving the intestinal tract. *J. amer. med. Assoc.* 83, Nr 18, 1414—1416 (1924).
- MEYER, WILLY: A further contribution to the etiology of thromboangiitis obliterans. *Med. Rec.* 97, Nr 11, 425—430 (1920).
- MOLDAWSKI, J.: Zur Frage der Ätiologie des „Spontanbrandes“. *Z. klin. Med.* 104, H. 5/6, 817—819 (1926).
- MORAWITZ u. BRUGSCH: Gefäßkrankheiten in *Klin. Fortbildung* von G. KLEMPERER. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1933.

- MORRISON, L. B. and I. K. BOGAN: Calcification of the vessels in diabetes. A roentgenographic study of the legs and feet. *J. amer. med. Assoc.* **92**, 1424—1426 (1929).
- MÜLLER, EDUARD: Die Angioneurosen in Neue Deutsche Klinik von KLEMPERER. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1928.
- MÜLLER, O.: Zur Funktionsprüfung der Arterien. *Dtsch. med. Wschr.* **1906 II**.
- MÜLLER, OTTFRIED: Die Capillaren der menschlichen Oberfläche. Stuttgart: Ferdinand Enke 1922.
- MUNCK, F.: Gefäßerkrankungen. *Erg. Med.* **2 II** (1928).
- NÄGELSBACH, E.: Die Entstehung der Kältegangrän. *Dtsch. Z. Chir.* **1920 I**, 205—244.
- NATUS, MAXIMILIAN: Beiträge zur der Lehre von der Stase. *Virchows Arch.* **199**, 1 (1910).
- NEHAT, OMER: Contribution à l'étude histopathologique de la thromboangéite oblitérante juvénile. *Ann. d'Anat. path.* **7**, 317—326 (1930).
- NEUBÜRGER, KARL: Einiges über die Bedeutung funktioneller Gefäßstörungen in der Pathologie. *Jkurse ärztl. Fortbildg* **17**, H. 1, 13—23 (1926).
- Zur Anatomie der peripheren Gefäßstörungen. *Klin. Wschr.* **1931 I**, 577.
- Zur Frage der juvenilen Gangrän. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 533.
- NEUMANN, BERNHARD: Akute Thromboangiitis obliterans. Ein Beitrag zum Krankheitsbilde der juvenilen Gangrän. *Arch. klin. Chir.* **159**, 352—360 (1930).
- NIEKAU: Anatomische und klinische Beobachtungen mit dem Hauteapillarmikroskop. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **132**, 301 (1920).
- NIEMEYER, R.: Über primäre Endarteriitis obliterans der Extremitäten. *Zbl. Herzkrkh.* **13**, Nr 18, 273—281 (1921).
- NICOLE: *Z. exper. Med.* **1930**, 70.
- NOBLE, T. P.: Thrombo-angiitis obliterans in Siam. *Lancet* **1931 I**, 288—291.
- NORDMANN u. REUYSS: Thrombose der Extremitätenarterien mit Gangrän der Beine. *Z. Kreislaufforsch.* **1929**, 21.
- NORPOTH, LEO: Thromboangiitis obliterans mit Beteiligung der abdominalen Gefäße. *Münch. med. Wschr.* **1932 II**, 1470.
- OELSNITZ, DE: L'épreuve de la bande d'Esmarch. Son utilité diagnostique et thérapeutique dans les troubles vasculaires périphériques d'origine sympathique. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **37**, No 17, 746—748 (1921).
- OPPEL, V. A.: On the experimental bases of the theory of gangraena arteriitica suprarenalis. *Lancet* **1922 I**, 116—121.
- ORNATSKY, W. W.: Über Adrenalin im Blute an „spontaner“ Gangrän Erkrankter. *Arch. klin. Chir.* **130**, H. 1/2, 293—306 (1924).
- PAAL: RAYNAUDSche Krankheit und Unfall. *Mtschr. Unfallheilk.* **27**, Nr 4, 110—117 (1920).
- PACHON: Oscillomètre sphygmométrique etc. *C. r. Soc. Biol. Paris* **84**, Nr 17 (1909).
- PAINTER, C.: Thromboangiitis obliterans. *New England J. Med.* **199**, 13 (1928).
- PAL: Permanente Hypertonie. *Med. Klin.* **1909 II**.
- PARISIUS, W.: Capillarstudien bei Vasoneurosen. *Z. Nervenheilk.* **72**, 310 (1921).
- PARISSIUS u. WINTERLIN: Der Blutstrom in den Hauteapillaren usw. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **141**, 243 (1922).
- PAUL, F.: Zur Histogenese der Periarteriitis nodosa und ihre Stellung im System der Gefäßerkrankung. *Krkh.forsch.* **5**, 192 (1927).
- PEARSE jr., HERMANN E. and JOHN J. WORTON: The blood pressure in the arteries of the extremities in normal subjects and in patients with peripheral vascular disease. *Amer. J. med. Sci.* **183**, 485 (1932).
- PERLA: An analysis of forty one cases of thromboangiitis obliterans with a raport of a case involving the coronaries and the aorta. *Surg. etc.* **41**, 21 (1925).
- PFAB, BRUNO u. OTTO HOCHÉ: Untersuchungen mit dem Capillarmikroskop bei chirurgischen Gefäßerkrankungen. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **38**, H. 1, 123—131 (1924).
- PICK, LUDWIG: Thermische Kriegsschädigungen, Erfrierung, in SCHJERNINGS Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg. *Pathologische Anatomie* 1921, S. 523.
- PICKERING, G. W. and W. HESS: Vasodilatation in the hands and feet in response to worming the body. *Clin. Sci.* **1**, 213 (1933).
- PLESCH, J.: Funktionelle Gefäßdiagnostik. *Z. klin. Med.* **121**, 640 (1932).
- POLLAK, FRANZ: Zur Frage der cerebralen Trophik. (Klinische Erfahrungen bei Morbus RAYNAUD, einseitigem Überwachstum der Extremitätenenden (O. FISCHER), systematisierter Hemiatrophie und Hemihypertrophie.) *Arch. f. Psychiatr.* **89**, 788—801 (1930).



- PORLA, DAVID: An analysis of forty-one cases of thrombo-angitis obliterans. With a report of a case involving the coronaries and the aorta. *Surg. etc.* **41**, Nr 1, 21—30 (1925).
- RABINOWITZ, H.: Experiments on the infectious origin of thromboangiitis obliterans and the isolation of a specific organism from the bloodstream. *Surg. etc.* **37**, 353 (1923).
- RANSON, S. W. and W. D. WIGHTMAN: Vasodilator Mechanismus. III. The vasodilator action of nicotine. *Amer. J. physiol.* **62**, Nr 2, 405—415 (1922).
- RATSCHOW, M.: (1) Kausalgene der Varizenkrankheit. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 2226.  
 — (2) Arterioluminographie am Nierenpräparat. *Z. klin. Med.* **117**, 351 (1931).  
 — (3) Über Kreislaufbedingungen im varicös entarteten Venengebiet. *Z. klin. Med.* **119**, 179 (1931).  
 — (4) Histopathologische und kreislaufphysiologische Untersuchungen an varicös entarteten Venen. *Dermat. Wschr.* **1932 II**, 1813.  
 — (5) Histopathologische und experimentelle Befunde bei peripheren Durchblutungsstörungen. *Zbl. inn. Med.* **1932**, Nr 43.  
 — (6) Beitrag zur Ursache der Extremitätengangrän. *Zbl. Chir.* **1933**, Nr 14, 46.  
 — (7) Experimentelle Studien über periphere Durchblutungsstörungen und ihre Beziehung zur peripheren Gangrän. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 816.  
 — (8) Klinische und experimentelle Befunde zur rheumatischen Arteriitis. *Verh. inn. Med.* **46**. Kongreß Wiesbaden **1934**.  
 — (9) Das Verhalten des Blutdrucks bei peripheren Durchblutungsstörungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 I**.  
 — (10) Klinische Funktionsprüfungen der peripheren Durchblutung. *Zbl. inn. Med.* **55**, Nr 22 (1934).  
 — (11) u. J. ARENDT: Zur Diagnose der Isthmusstenose der Aorta. *Fortschr. Röntgenstr.* **49**, 347 (1934).
- RAVAUULT, PIERRE P.: La gangrène diabétique des membres. Aperçu clinique et pathogénique. *J. Méd. Lyon* **7**, No 152, 235—240 (1926).  
 — Les thromboses oblitérantes primitives des artères des membres. *Arch. franco-belg. Chir.* **1926**, 473.
- RAYNAUD: De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités. Paris 1862.
- RECHTMANN, A.: Thromboangiitis obliterans. *Med. J. a. Rec.* **129**, 367 (1929).
- RECKLINGHAUSEN: *Arch. f. exper. Path.* **55**, 46, 79, 375 (1906).  
 — *Z. klin. Med.* **113**, 663 (1930).
- RICKER: Pathologie als Naturwissenschaft. Berlin 1924.
- RIEDER, WILHELM: Klinik und Pathologie der RAYNAUDSchen Erkrankung, zugleich ein Beitrag zur Frage der Capillarfunktion und der Anatomie der peripheren Gefäßnetze. *Arch. klin. Chir.* **159**, 1—29 (1930).
- RISCHLER: Über die histologischen Veränderungen nach Erfrierungen. *Beitr. path. Anat.* **28**, 541 (1900).
- RÖPKE u. CEELLEN: Extremitätengangrän. *Z. org. Chir.* **57**, 721 (1932).
- RÖSSLE: Die geweblichen Äußerungen der Allergie. *Wien. klin. Wschr.* **1932 I**.  
 — Zum Formenkreis der rheumatischen Gewebsveränderungen mit besonderer Berücksichtigung der rheumatischen Gefäßentzündung. *Virchows Arch.* **288**, 780 (1933).
- ROMBERG, v. Über Arteriosklerose. *Kongr. inn. Med.* 1904, S. 63.
- ROTSCHEID, PAUL: Zur Diagnostik und Problematik der Dysbasia angiospastica. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 70. Erwiderung auf die gleichnamige Arbeit von ZLOCISTI.
- RUDNITZKI: Zur Frage von den Gewebsveränderungen in gefrorenen Extremitäten. *Russk. Wratsch.* **1899**, Nr 44.
- SAHLI: Lehrbuch der Klin. Untersuchungsmethoden, 7. Aufl. Wien: Franz Deuticke 1928.
- SAITO, MAKOTO: Gangren of the leg. *Rinsho-Igaku* **18**, Nr 5.  
 — Über Prognosestellung durch Arteriographie bei der Gangrän der unteren Extremitäten. *Ber. chir. Klin. Aichi Med. Univ. Nagoya* (jap.).  
 — Über die chirurgische Behandlung der Erythromelalgie. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **41**, 203—209 (1929).
- SAMUELS, SAUL, S.: The early diagnosis of thromboangiitis obliterans. A new diagnostic sign. *J. amer. med. Assoc.* **92**, 1571, 1572 (1929).  
 — and SYDNEY C. FEINBERG: The heart in thromboangiitis obliterans. *Amer. Heart J.* **6**, 255—263 (1930).

- SCALA, GUGLIELMO: Quistioni di etiologia sulle gangrene delle estremita. *Fol. med. (Napoli)* **15**, 1451—1485, 1527—1551 (1929).
- SCHADE u. WOHLLEBEN: Über den Röntgennachweis der Pulsationsübertragung von Arterien auf Venen. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 296.
- SCHARAPOW, B. I.: Über Veränderungen im sympathischen Nervensystem bei der spontanen Gangrän. (Vorl. Mitt.) *Z. Neur.* **121**, 584—589 (1929).
- Über Veränderungen im Nervensystem bei der spontanen Gangrän. (Weitere Mitt.) *Z. Neur.* **123**, 227—232 (1930).
- SCHLESINGER, HERMANN: Funktionelle Gefäßstörungen, ihre interne und chirurgische Behandlung. *Dtsch. med. Wschr.* **1927 I**, 307—310.
- Prognose und Therapie des intermittierenden Hinkens und der beginnenden Extremitätengangrän. *Med. Klin.* **1929 I**, 18—21.
- Die Prognose der Thromboangitis obliterans (BÜRGERSCHE Krankheit). *Klin. Wschr.* **1930 II**, 2112—2114.
- SCHMIDT, WALTER: Die Vasographie mit Uroselektan, eine Methode zur röntgenologischen Darstellung und Funktionsprüfung des peripheren Kreislaufs. *Chirurg* **2**, 652 (1930).
- SCHMIDT-WEYLAND: Experimentelle Untersuchungen zur Erzeugung von Gangrän und ihre Beziehungen zur Thromboangiitis obliterans. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1148.
- SCHNEYER: Inwieweit ist das Fehlen der Fußpulse pathognomisch für die Claudicatio intermittens? *Dtsch. med. Wschr.* **1924 I**, 109—111.
- SCHRAPP, RENÉ: Du mécanisme antagoniste des nerfs vasomoteurs du tonus vasculaire et de l'automatisme vasculaire. *Presse méd.* **32**, No 57, 602—605 (1924).
- Sur la maladie de BUERGER. *Presse méd.* **35**, No 61, 946—948 (1927).
- SCHRETZENMAYR: Über das Verhalten der großen Arterien in vivo gegenüber gefäßaktiven Stoffen. *Arch. f. exper. Path.* **164**, 383 (1932).
- SCHÜLLER, J.: Zweijährige Erfahrung mit der Arteriographie. *Arch. orthop. Chir.* **30**, 233 (1931).
- SCHWALBE: Blutdruckmessung, diagnostische Technik.
- SCUPHAM, GEORGE W. and CARL A. JOHNSON: Peripheral vasculaire phenomena. The peripheral pulse volume in occlusive arteria diseases. *Arch. int. Med.* **52**, 877 (1933).
- SEBERT, F.: Über intermittierendes Hinken mit Gangränfolge bei Jugendlichen. *Münch. med. Wschr.* **1928 II**, 1551.
- SEMSROTH, K. u. R. KOCH: Über Gefäßläsionen bei Allgemeininfektionen. *Krkh.forsch.* **8**, 191 (1930).
- SHEARD, CHARLES: Calorimetric studies of the extremities. I. Theory and practice of methods applicable to such investigations. *J. clin. Invest.* **3**, Nr 2, 327—355 (1926).
- SIGLER, LOUIS, H.: Study of thrombo-angiitis obliterans. *Ann. of Clin. med.* **3**, Nr 7, 475—480 (1925).
- SIGMUND, H.: Über einige Reaktionen der Gefäßwand und des Endokards bei experimentellen und menschlichen Allgemeininfektionen. *Verh. dtsh. path. Ges.* **20**, 260 (1925).
- SILBERT, SAMUEL: The treatment of thrombo-angiitis obliterans by intravenous injection of hypertonic salt solution. *Prelim. report. J. amer. med. Assoc.* **86**, Nr 23, 1759—1761 (1926).
- Studies on thrombo-angiitis obliterans (BUERGER). II. The effectiveness of therapeutic procedures. *J. amer. med. Assoc.* **89**, Nr 12, 964—966 (1927).
- Thrombo-angiitis obliterans (BUERGER). V. Results of treatment with repeated injections of hypertonic salt solution. *J. amer. med. Assoc.* **94**, 1730—1733 (1930).
- A. L. KORNZWEIG und MACFRIEDLANDER: Thrombo-angiitis obliterans (BUERGER). IV. Reduction of blood volume. *Arch. int. Med.* **45**, 948—957 (1930).
- and MACFRIEDLANDER: Studies in thrombo-angiitis obliterans (BUERGER). VII. The basal metabolism. *J. amer. med. Assoc.* **96**, 1857, 1858 (1931).
- and SAUL S. SAMUELS: Thrombo-angiitis obliterans (BUERGER). III. Prognostic value of the oscillometer. *J. amer. med. Assoc.* **90**, Nr 11, 831, 832 (1928).
- SIMICI, D. et I. MARCU: Recherches pléthysmographiques sur l'action vasculaire de la fumée de tabac chez l'homme. *J. Physiol. et Path. gén.* **25**, No 1, 58—64 (1927).
- SIMPSON, S. LEVY: Instrumental methods in the study of peripheral vascular disease. *Amer. Heart J.* **6**, 309—332 (1931).
- SMITH, R. P. and D. WELLS PATTERSON: Thrombo-angiitis obliterans in association with syphilis. *Brit. med. J.* **1927**, Nr 3448, 227, 228.

- SONNENBURG-TSCHMARKE: Die Verbrennungen und die Erfrierungen. Neue deutsche Chirurgie, Bd. 17. 1915.
- SPONHEIMER, K.: Zur Frage der anatomischen Grundlagen der Spontangangrän. Beitr. path. Anat. **82**, 122 (1929).
- SSOSON-JAROSCHWITZ, A. J.: Über die Pathogenese und Behandlung der trophischen Extremitätengeschwüre. Arch. klin. Chir. **156**, 495—523 (1929).
- STAEMMLER, M.: Anatomische Befunde am sympathischen Nervensystem bei vasomotorischen Neurosen. Dtsch. med. Wschr. **1924 I**, 457—459.
- STAPH, ARTHUR: Spontane Extremitätengangrän im jüngeren Lebensalter. Erscheinungsformen, zur Pathogenese und Ätiologie. Arch. klin. Chir. **158**, 297—354 (1930).
- STAUDER, K. H.: Neurologische Störungen bei Thromboangitis obliterans (BUERGER). Klin. Wschr. **1934 II**, 1784.
- STEEL, WILLIAM A.: Sodium citrate treatment of thrombo-angiitis obliterans. J. amer. med. Assoc. **76**, Nr 7, 429—431 (1921).
- STERNBERG, K.: Endarteriitis und Endophlebitis obliterans und ihr Verhältnis zur Spontangangrän. Virchows Arch. **161**, 199 (1900).
- STEWART, G.-N.: Heart **3**, 33 (1911).
- A propos des notes de J. Roskam sur l'action sur la pression sanguine et sur le calibre vasculaire, de l'extrait aqueux de globulins (plaquettes de Bizzozero). C. r. Soc. Biol. Paris **91**, No 22, 180—183 (1924).
- STRADIN, P.: Über vasokonstriktorische Substanzen im Blute bei Gangraena spontanea und Claudicatio intermittens. Dtsch. Z. Chir. **189**, H. 4/6, 269—278 (1925).
- STRAUS u. GUTTMANN: Die nosologische Stellung der Akroparästhesien. Verslg Ges. dtsch. Nervenärzte Kassel 1925.
- STRAUSS, WALTER: Ein neues Thermolement für Hauttemperaturmessungen. Klin. Wschr. **1928 I**, 1604.
- STRICKER, P. et F. ORBAN: Recherches expérimentals sur la thrombose artérielle, les artérites, la gangrène et sur la valeur comparée des ligatures artérielles et des artériectomies. J. de Chir. **36**, 697 (1930).
- STULZ, E. et P. STRICKER: Hiut observations de surrénalectomie dans léendartérite oblitérante juvénile et dans la maladie de BUERGER. Rev. de Chir. **46**, No 3, 196—243 (1927).
- SUCHY, SIEGFRIED: Übermäßiger Nicotinguenuß als Ursache einer allgemeinen Endarteriitis. Med. Klin. **18**, Nr 7, 208, 209 (1922).
- SUSSI, LUIGI: Della malattia di BUERGER. Arch. Sci. med. **54**, 497—514 (1930).
- TANNENBERG, JOSEPH: Experimentelle Untersuchungen über lokale Kreislaufstörungen. I. Teil. Einleitung. Frankf. Z. Path. **31**, 173—181 (1925).
- II. Teil. Das RICKERSche Stufengesetz über die Wirkungsweise lokal angewandter Reize. Frankf. Z. Path. **31**, 182—284 (1925).
- III. Teil. Die Stase, zugleich Untersuchungen über die Entstehungsbedingungen eines Kollateralkreislaufs. Frankf. Z. Path. **31**, 285—350 (1925).
- IV. Teil. Die Leukocytenauswanderung und die Diapedese der roten Blutkörperchen. Frankf. Z. Path. **31**, 351—384 (1925).
- THOMAS: L'acrocyanose dans la période scolaire. Schweiz. med. Rdsch. **21** (1921).
- THOMAS, jr., HENRY M.: Persistent leukocytosis in the early stages of thromboangitis obliterans. Amer. J. med. Sci. **165**, Nr 1, 86—94 (1923).
- THURZO, EUGEN u. EUGEN ORSOS: Ein Fall von Halsrippe mit symptomatischer RAYNAUD'scher Krankheit. Dtsch. Z. Nervenheilk. **104**, 297—307 (1928).
- TODYO, T.: Beitrag zur Pathogenese der sogenannten spontanen Gangrän. Arch. klin. Chir. **97**, 640 (1912).
- TÖRÖK, L. u. E. RAJKA: Über das Verhalten der Blutgefäße der Haut auf lokale gefäßverengernde und erweiternde Einwirkungen bei der Akrocyanose und bei der Cyanose nach Umschnüren des Armes. Klin. Wschr. **1925 II**, 1642—1644.
- TSCHILIKIN, W.: Über Veränderungen im Gefäßsystem bei der cardiovasculären Form von chronischer Sepsis. Krkh.forsch. **8**, 443 (1930).
- VANOTTI: Ergebnisse der Capillaroskopie bei den Hypertensionen. Z. klin. Med. **122**, 362 (1932).
- VASCELLARI, GUISEPPE: Studi sul tabagismo. L'azione concomitante di piu componenti del tabacco sui vasi sanguigni. Biochimica e Ter. sper. **13**, H. 2, 59—71 (1926).

- VAUBEL: Die Eiweißüberempfindlichkeit (Geweishyperergie) des Bindegewebes, 2. Teil. Beitr. path. Anat. **89**, 373 (1932).
- WARTBURG, v.: Über Spontangangrän der Extremitäten. Bruns' Beitr. **36**, 624 (1902).
- WEISS: Untersuchungen über die spontane Gangrän der Extremitäten und ihre Abhängigkeit von Gefäßerkrankungen. Dtsch. Z. Chir. **40**, 1 (1895).
- WEISS, B. u. O. MÜLLER: Über Beobachtungen der Hautcapillaren und ihre klinische Bedeutung. Münch. med. Wschr. **1917 I**, 609.
- WEISS, E.: Untersuchungen über die Spontangangrän der Extremitäten und ihre Abhängigkeit von Gefäßerkrankungen. Dtsch. Z. Chir. **40**, 1 (1895).
- WELCHER: Die symmetrische Gangrän im Balkankrieg kein Frostschaden. Zbl. Chir. **40**, 1625 (1913).
- Nachtrag zur Cholera- und Typhusgangrän; die symptomatische Gangrän im Balkankrieg kein Frostschaden. Zbl. Chir. **40**, 1769 (1913).
- WIDENMANN: Zur Entstehung und Behandlung der Gangrän der Extremitäten. Bruns' Beitr. **9**, 218 (1892).
- WIETING: Gefäßparalytische Kältegangrän. Zbl. Chir. **40**, 593, 1985 (1913).
- WILL: Ein Fall von Gangrän an beiden Extremitäten infolge von Arteriitis obliterans. Berl. klin. Wschr. **1886**, Nr 17, 268.
- WILONSKI: Über spontane Gangrän infolge von Arteriitis elastica. Med. Inaug.-Diss. Königsberg 1898.
- WINIWARTER v. FELIX: Über eine eigentümliche Form von Endarteriitis und Endophlebitis mit Gangrän des Fußes. Arch. klin. Chir. **23** (1878).
- WOLLHEIM, ERNST: Zur Funktion der subpapillären Gefäßplexus in der Haut. Klin. Wschr. **1927 II**, 2134.
- Z. klin. Med. **1928**, 108; **1931**, 116.
- ZEITZ-KUCKENBURG: Capillarmikroskopische Studien bei Gefäßerkrankungen. Z. klin. Med. **120**, 671 (1932).
- u. E. BETTMANN: Die Bedeutung des Fußkapillarbildes. Z. klin. Med. **122**, 558 (1932).
- ZLOCISTI, THEODOR: Tel-Aviv. Zur Diagnostik und Problematik der Dysbasia angiospastica. Klin. Wschr. **1932 II**, 1836.
- ZOEGE v. MANTEUFFEL: Über angiosklerotische Gangrän. Arch. klin. Chir. **42**, 569.
- Die Arteriosklerose der unteren Extremitäten. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **10**.
- Über Arteriosklerose und Rheumatismus in den unteren Extremitäten. Arch. klin. Chir. **45**, 221.
- Über angiosklerotische Gangrän. Arch. klin. Chir. **1891**, 369.
- Über Arteriosklerose und Rheumatismus an den unteren Extremitäten. Arch. klin. Chir. **45**, 221 (1893).
- ZUCKERKANDL: Zur Behandlung der Erfrierungen im Felde. Wien. klin. Wschr. **1916 I**, 3; Bruns' Beitr. **101**, 594 (1916).

## Einleitung.

Unter dem Sammelbegriff der peripheren Durchblutungsstörungen fassen wir eine Gruppe von Krankheitsbildern zusammen, deren verbindendes und führendes klinisches Merkmal die scheinbar örtliche Begrenzung der krankhaften Erscheinungen und ihre stärkste Ausprägung an Stellen ist, wo schon in der Norm die ungünstigsten Bedingungen für Zirkulation und Gewebsernährung bestehen, also an den Körperspitzen (Hände, Füße, Nase, Ohren). Dieses Merkmal, das die klinische Betrachtungsweise am sichersten greifen kann, ergibt die Abgrenzung gegen die peripheren Kreislaufstörungen, deren Auswirkungen am ganzen Kreislaufsystem dem Arzt geläufig sind. Der den peripheren Durchblutungsstörungen mehr oder weniger gemeinsame Ausgang in örtliche Nekrose und Gangrän, die heute gesicherte Erkenntnis, daß trotz örtlich begrenzter Manifestation der krankhaften Erscheinungen fast stets eine Erkrankung aller Gefäße besteht, und schließlich die Tatsache, daß ätiologisch bis jetzt keine

eindeutig verwertbaren Ergebnisse vorliegen, rechtfertigen trotz der Vielgestaltigkeit der einzelnen Symptombilder die synoptische Betrachtungsweise. Diejenigen Gefäßkrankheiten, die als Teilerscheinung eines übergeordneten Leidens bereits ätiologisch geklärt sind, z. B. die Veränderungen im Gefolge der Lues, der Syringomyelie und verwandter Nervenleiden und der Unzahl von Krankheiten, bei denen es durch direkte toxische und entzündliche Einwirkungen zu stärkeren Gefäßstörungen kommt, scheidet damit aus der vorliegenden Bearbeitung aus.

Die peripheren Durchblutungsstörungen trennte man schon früh in solche, bei denen anatomische Veränderungen der Gefäße gefunden wurden, während man diese bei anderen Krankheitsbildern fast immer vermißte. Die weit zurückreichende Kasuistik zeigt jedoch, daß hierauf erst in letzter Zeit eine zielgerichtete Nomenklatur aufgebaut wurde. Unter der Bezeichnung „RAYNAUDSche Krankheit“, „Spontangrän“ oder „Trophoneurose“ sind oft die verschiedensten Krankheiten beschrieben worden, bis eine schärfere Abgrenzung durch CASSIERER erfolgte. Unter dem Begriff der „Angioneurosen“ faßte er die Krankheiten zusammen, bei denen er eine Störung in der Funktion des Gefäßnervenapparates als gemeinsame Grundlage erkannte. Erst klinische und anatomische Befunde der letzten Jahre erlauben, ihnen die anatomisch bedingten Gefäßleiden als gutgegliederte Krankheitsgruppe gegenüber zu stellen. Man kann beide Krankheitsgruppen zur besseren Gliederung vielleicht vorläufig noch als *Angioneuropathien* und *Angioorganopathien* bezeichnen und vermeidet so den umstrittenen Begriff der Neurose. Eine solche Trennung entspricht nicht der Erkenntnis, daß Veränderungen von Form und Funktion in wechselseitiger Bedingtheit jedem krankhaften Geschehen zugrunde liegen. Sie ist aber für eine klare Systematik erforderlich.

Zu den *Angioneuropathien* zählen die vasomotorischen Erregbarkeitsstörungen, die Akrocyanosen, der Morbus Raynaud, die Erythromelalgie, die Sklerodaktylie und das QUINCKESche Ödem. Die *Angioneuropathien* umfassen nach klinischen Gesichtspunkten die Endarteriitis obliterans (BILLROTH-BUERGER), die arteriosklerotische und arteriosklerotisch diabetische Gangangrän. Anatomisch und experimentell gehören die Periarteriitis nodosa und gewisse Formen der Thrombophlebitis mit hierher. Die bisher ebenfalls als eigene Krankheitsbilder beschriebenen Akroparästhesien und die Claudicatio intermittens treten als Symptom bei fast allen peripheren Durchblutungsstörungen auf und sind selbst dann, wenn sie lange Zeit nur einziges Symptom bilden, immer bereits Ausdruck eines allgemeinen Gefäßleidens.

Zusammenfassende Darstellungen der einzelnen Krankheitsbilder liegen in neuerer Zeit von ED. MÜLLER über die Angioneuropathien, von MORAWITZ und BRUGSCH über die organischen Gefäßleiden vor. Bei DISSSELBECK und UHLENBRUCK findet sich eine Besprechung der Differentialdiagnosen. Die Arbeiten zeigen, wie schwer auch heute noch die Differentialdiagnose zwischen den einzelnen Symptombildern sein kann, zumal sich diese in ihren Verlaufsstadien stark überkreuzen. Da eine möglichst genaue Diagnose für Therapie und Prognose unentbehrlich ist, haben wir bisher weniger berücksichtigte diagnostische Methoden zusammengestellt und sie zum Teil durch eigene Untersuchungen ergänzt. Durch Berücksichtigung ihrer physiologischen Grundlagen konnten Anwendungsmöglichkeiten und Grenzen ihrer Auswertung schärfer herausgestellt

werden. Es ergaben sich dabei auch Fragen zur Pathogenese einzelner krankhafter Erscheinungen und den dahin ausgerichteten experimentellen Untersuchungen. Soweit diese Ergebnisse die Diagnostik beeinflussen, werden wir sie kurz mit heranziehen.

### Klinische Krankheitsbilder.

Einer kurzen Skizzierung der einzelnen Krankheiten fügen wir eigene klinische Beobachtungen ein.

#### 1. Angioneuropathien.

*Vasomotorische Erregbarkeitsstörungen.* Der Gefäßapparat beantwortet die verschiedenartigsten äußeren und inneren Reize mit allgemeinen oder lokalen Schwankungen der Blutgefäßweite. Schon beim Gesunden unterliegt die Intensität dieses reflektorischen Ausschlages Größenunterschieden. Zwischen noch physiologischer Lebhaftigkeit und krankhafter Übererregbarkeit gibt es fließende Übergänge. Die krankhaften Abänderungen dieser Gefäßregulationen beruhen vor allem auf Intensitätsschwankungen des Tonus der Gefäßmuskulatur, der den vasomotorischen vegetativen Zentren untersteht und den wechselnden Blutbedarf der einzelnen Strombezirke regelt. Wie einerseits die Gewebe von den Gefäßen beherrscht werden, bestimmen andererseits die verschiedenartigsten Vorgänge in den Geweben die Funktion der Gefäße. Kohlensäurebildung und Abbauprodukte greifen regulierend ein. Die Schwankungen der Blutgefäßweite im Fieber weisen auf die Bedeutung der Körpertemperatur hin. Die nicht selten vererbte Veranlagung einer Steigerung der physiologischen Gefäßreflexe führt unmittelbar in das Krankheitsbild des *Vasomotorismus*. Auslösende und verschlimmernde Hilfsursachen lassen die Krankheit manifest werden. Diese vasomotorische Erregbarkeitsstörung findet sich endogen konstitutionell bedingt häufiger bei blonden als bei dunklen Individuen. „Es sind meist Menschen mit lebhaftem Temperament, geneigt zu erröten und zu erblassen, zu Ohnmachten, Blutandrang nach dem Gesicht, Klopfen der Gefäße, Dermographie und Erythema pudoris. Sie sind abnorm leicht erregbar und ihre Vasomotoren zeigen einen allzu intensiven reflektorischen Ausschlag schon auf sonst unterwertige körperliche und psychische Reize. Sie neigen bei Kälte häufig zu auffällig starken und nachhaltigen örtlichen Vasokonstriktionen. Wie es Individuen gibt mit einer Überempfindlichkeit gegen bestimmte Nahrungsmittel und Stoffe, gibt es solche mit Überempfindlichkeit gegen physikalische Einflüsse. Wenn dann so disponierte Individuen außerdem Schädlichkeiten ausgesetzt sind, die auf Gefäße und Gefäßnerven isoliert oder besonders ausgesprochen wirken, so scheint gerade dieses Zusammentreffen mehrerer Ursachen, wie so oft in der Pathogenese von Krankheiten, für die Entwicklung einer Angioneurose entscheidend zu sein“ (E. MÜLLER).

Ein Beispiel einer rein vasokonstriktorischen Erregbarkeitsstörung ist der sog. „Leichenfinger“. Schon bei mäßigem Kältereiz tritt meist nur an einzelnen, seltener an mehreren Fingern, subjektiv ein Kältegefühl auf, objektiv kommt es zu einer Blässe von wachsartiger Tönung. Schmerzen fehlen, der harmlose Zustand geht meist von selbst nach einiger Zeit wieder zurück. Häufig tritt im Anschluß an die Vasokonstriktion als flüchtiger Übergang zur Norm unter dem Gefühl von Wärme und Pulsieren eine Rötung mit nachweisbarer Erhöhung der Hauttemperatur und leichten Schwellungen auf. Dieses Symptomenbild leitet zu der schwereren Erkrankung des *Morbus Raynaud* über.

Die Erkrankung wurde 1866 von MAURICE RAYNAUD in allen Einzelheiten klinisch beschrieben und als krankhafte Reaktion der Haargefäße gedeutet. Die drei klassischen Stadien des Leidens, die lang anhaltende örtliche Synkope (Acroischämie), die länger dauernde lokale Asphyxie und die oft erst nach Jahren auftretende Acrogangrän dürfen als bekannt vorausgesetzt werden. LEWIS und seine Mitarbeiter wiesen in umfassenden Untersuchungen vielfach im Gegensatz zu früheren Anschauungen nach, daß die krankhaften Vorgänge durch einen lokalen Spasmus der Digitalarterien ausgelöst werden, während alle am Capillargebiet beobachteten Veränderungen eine Folge der vorgeschalteten Gefäßbahneingengung sind. Den Spasmus machten sie als Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber bestimmten Temperaturgraden wahrscheinlich, deren kritische Werte zwischen 12 und 16° liegen. Sie zeigten, daß er unabhängig vom Einfluß der steuernden Nerven auftreten kann.

Die Krankheit kommt vor allem bei Frauen im mittleren Alter vor und tritt überwiegend symmetrisch auf. Mitteilungen über familiäre Häufung weisen auf erbbedingte Disposition hin (NEKAM). Häufige Kälteschäden (beruflich) wirken als exogen auslösender Faktor. Nur bei wenigen Kranken kommt es schließlich, meist an der Fingerkuppe beginnend, zur „symmetrischen Gangrän“ (Nekrose), der nicht selten eine hämorrhagische Blasenbildung voraufgeht. Auf symptomatische RAYNAUD-Anfälle bei Halsrippen (BENEDEK, THURZO), organischen Herzfehlern (KNÖPFLER) und Calcinose des Gewebes (LEHRNEBECHER) sei kurz verwiesen. Das Auftreten lokaler Angiospasmen an anderen Körperstellen, Nase, Ohr und umschriebenen Hautbezirken, ist beschrieben worden, teilweise unter der Krankheitsbezeichnung der „multiplen neurotischen Hautgangrän“.

Pathogenetische Beziehungen zum Morbus Raynaud hat die *Sklerodermie*, zuerst 1845 von THIRIAL beschrieben. Im Anschluß an längere Zeit bestehende RAYNAUD-Anfälle kommt es zu symmetrischer Verhärtung und Verdünnung der fest auf ihrer Unterlage fixierten Haut. Außer der Haut atrophieren und indurieren Unterhautzellgewebe, Muskeln, Fett, Gelenkapparat und Knochen. Man unterscheidet zwischen symmetrischer diffuser und fleckförmiger Sklerodermie. Der Ausgang ist meist örtliche Nekrose. Kälte und Nässe, vor allem das Wohnen in feuchten Wohnungen sollen eine auslösende Rolle spielen.

Der Symptomenkomplex der *Erythromelalgie* wurde von WEIR-MITCHELL beschrieben. Die Symptomatologie kann aus der Etymologie des Wortes abgelesen werden (erythros = rot, melos = Glied, algos = Schmerz). Unter heftigen sensiblen Reizerscheinungen treten besonders an den Unterschenkeln vasodilatorische Störungen in Form von Rötung und Schwellung auf. Den paroxysmalen Schmerzanfällen gehen mitunter Angiospasmen voraus. Die Schmerzen können wochenlang anhalten. Die Hauttemperatur in den befallenen Bezirken ist stark erhöht, Werte bis zu  $+5^{\circ}$  gegenüber der sonstigen Körperoberfläche wurden gemessen. Schließlich treten trophische Störungen an den Gliedern auf, auch Gangrän wurde beobachtet. Stehen und Gehen und besonders Wärme verschlimmern die Beschwerden. Symptomatisch kommt das Leiden bei spastischen Spinalparalysen, cerebralen Hemiplegien und auch bei Polyneuritis vor. Thermische Schädigungen, vor allem Überhitzungen, wurden im Hinblick auf das Vorkommen der Krankheit bei Schiffsheizern erörtert. Meistens fehlt jeder Anhaltspunkt für die Ursache, die Beziehungen zur Polycythaemia rubra sind umstritten (D'ANTONA).

Am häufigsten von allen Angioneuropathien sieht der Arzt die *Akrocyanosen*. Die Blaufärbung der Haut ist vor allem an Händen und Füßen, seltener an Nase und Ohren ausgeprägt. Sie verstärkt sich in der Kälte und beim Herabhängen der Glieder. Subjektiv besteht ein dauerndes Kältegefühl. Die auch objektiv kühlen Glieder sind stets feucht und machen einen ödematösen Eindruck. Das Ödem, welches mit dem Finger nicht eindrückbar ist, ähnelt dem Myxödem. Örtliche Nekrosen kommen vereinzelt in Form geschwüriger Blasenbildung vor. Die krankhafte Störung reicht fast stets bis in die Kindheit zurück, wird aber nicht selten durch exogene Schädigungen (Arbeiten im kalten Wasser) verschlimmert. Die von CASSIERER vertretene Ansicht, daß als Ursache der Störung diffuse Gliawucherungen im Vasomotorenzentrum anzusehen seien, bestätigte sich nicht. Nach den Arbeiten von LEWIS und LANDIS ist die Durchblutungsstörung, die sich im Capillarmikroskop als spastisch atonischer Zustand der Haargefäße darstellt, auf die Capillaren beschränkt. KREINDLER und ELIAS haben die fast immer gleichzeitig vorhandenen endokrinen Störungen von seiten der Sexualorgane als ursächlichen Faktor erwogen. MARANON besteht auf der Tatsache, daß die geschlechtliche Insuffizienz das zentrale Element ist, das einzige, das aus sich selbst die Akrocyanose hervorrufen kann. Die Akrocyanose verdient die Bezeichnung der „hypogenitalen Hand“. Er fand besonders bei der juvenilen Akrocyanose stets Zeichen für Insuffizienz der Sexualorgane. Bei Erwachsenen fiel uns das häufige Zusammentreffen von Akrocyanose bei Symptombildern der hypophysären Insuffizienz auf. Eine symptomatische Beeinflussung durch Hypophysenpräparate war vielfach möglich.

Ohne erkennbare äußere Ursache kommt es beim *QUINCKESchen Ödem* an den verschiedensten Körperstellen zu schnell auftretenden ödematösen Schwellungen. Erkrankungen des Herzens, der Nieren und des vegetativen Nervensystems sind nicht nachweisbar, ebenso fehlen verwertbare Veränderungen im Blutbild oder organische Störungen der zugehörigen Lymphgefäße und Venen. Die Ödeme, bei denen der Fingerdruck eine Delle hinterläßt, befallen vor allem das Gesicht. Sie sind ziemlich scharf abgegrenzt, oft bis handteller groß und zeigen im Gegensatz zu dem meist blassen Zentrum eine rötliche Verfärbung an der

Peripherie. Abgesehen von der Entstellung stören die ödematösen Schwellungen den Kranken meist nur durch ein Gefühl von Spannung und Gedunsenheit. Sie bedeuten eine Gefahr, wenn Rachen und Kehlkopfengang befallen werden. Vereinzelt wurden Tracheotomien und Intubationen erforderlich. In Analogie zu der äußerlich nicht unähnlichen Form der *Urticaria gigantea* sind hyperergische Vorgänge ursächlich erwogen worden, zumal nicht selten Eosinophilie das Symptomenbild begleitet. Die menstruellen und klimakterischen Ödeme lassen andererseits an hormonale Regulationsstörungen denken, wenn die diffuse Ausbreitung und die langsame Entstehung dieser Ödeme auch eine gewisse Abgrenzung gegen das *QUINCKESCHE* Ödem gewährleisten. Ähnlich dem *Morbus Raynaud* und der *Erythromelalgia* tritt auch das *QUINCKESCHE* Ödem symptomatisch bei bekannten Nervenleiden auf, z. B. bei *Syringomyelie* (akutes spinales Ödem, *main succulante*). Den *Hydrops articularis intermittens* sehen die meisten Autoren als echtes angioneuropathisches Ödem an. Die Ansicht stützt sich auch hier auf die Flüchtigkeit der Erscheinungen, das Fehlen von Schmerzen und das Fehlen jeder nachweisbaren Knochen- und Gelenkerkrankung. Eine familiär vorkommende, meist chronisch ödematöse Schwellung an Vorderarm und Unterschenkeln kann als Übergangsform zwischen *Akrocyanose* und *QUINCKESCHEM* Ödem aufgefaßt werden.

## 2. Angioorganopathien.

Bei diesen Krankheiten sind anatomische Veränderungen der Gefäße so früh mit den krankhaften Erscheinungen verknüpft, daß es naheliegt, sie zu diesen in ursächliche Beziehung zu bringen. Auf Grund des Gewebsbildes allein ist es zwar nicht gelungen, die Krankheiten ätiologisch zu klären. Die morphologischen Veränderungen mußten großenteils als Folgezustände vorausgegangener Gefäßfunktionsstörungen gedeutet werden. Dennoch werden klinischer Verlauf und Gesamtbefund stets eine Abgrenzung gegen die Angioneuropathien herbeiführen.

Die *Endarteriitis obliterans* (*BILLROTH-BUERGER*)<sup>1</sup>, die als eigenes Krankheitsbild erst nach dem Weltkriege in Europa wiederentdeckt wurde, beanspruchte in letzter Zeit zunehmendes Interesse, nachdem sie jahrelang als besondere Form der symmetrischen Gangrän ein wenig beachtetes Dasein geführt hatte. Dabei finden wir schon früh Beschreibungen entsprechender Krankheitsbilder, *SKEGG* 1850, *SAVORY* 1856, *JÄESCHE* 1865. *BILLROTH* teilte 1872 seine langjährigen Beobachtungen eines Falles mit, der 1878 von *WINIWARTER* pathologisch-anatomisch untersucht und als besondere Erkrankung gedeutet wurde. *WINIWARTER* sah in den beobachteten Veränderungen der Gefäße die kurz zuvor von *FRIEDLÄNDER* beschriebene *Endangiitis obliterans*. Spätere Untersucher (*ZOEGE VON MANTEUFFEL*, *WEISS*, *BUROW*, *BUNGE* und *WILLONSKI*) nahmen nicht chronisch entzündliche Prozesse, sondern eine Frühsklerose mit sekundärer Thrombose als Ursache der pathologischen Prozesse an. *WILLONSKI* prägte den Begriff der *Arteriitis elastica*.

In den Jahren nach 1903 finden sich im deutschen Schrifttum nur vereinzelt Mitteilungen über das Krankheitsbild. Es scheint in diesen Jahren selten gewesen zu sein. Erst die 1924 erschienene Monographie von *BUERGER*, der an Hand von 500 Fällen Wesen und Verlauf der Krankheit darstellte, belebte das Interesse von neuem. Seine Ansicht von der primären Bedeutung der Thrombose (*Thrombangiitis*) stieß auf Widerstand deutscher Anatomen, vor allem von *GRUBER*. Für klinische Untersuchungen eröffnete die 1928 erschienene zusammenfassende Darstellung von *ALLEN*, *BROWN* und *MAHORNER* neue Perspektiven. Ihr folgten zahlreiche kasuistische Mitteilungen aus allen Ländern. Dank der klinischen Bearbeitung erhielt sich für die *Endarteriitis obliterans* der Charakter eines eigenen Krankheitsbildes, den die Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Forschung nur unvollkommen stützen konnten. Man hatte inzwischen erkannt, daß fast gleiche anatomische Bilder auch bei der *Endarteriitis luica*, den diabetischen Gefäßveränderungen,

<sup>1</sup> Solange eine dem Wesen der Erkrankung gerecht werdende Bezeichnung nicht allseitig anerkannt ist, ist Benennung nach beiden Autoren vielleicht eine Lösung. Die stark angefochtene Benennung „*BUERGER'S* Krankheit“ ist aus der Weltliteratur heute nicht mehr zu verdrängen. Die Doppelbenennung würde der Tatsache, daß deutsche Autoren das Krankheitsbild schon Jahrzehnte früher erkannt und beschrieben haben, gerecht.



beim rheumatischen Fieber und bei der Grippe vorkommen können. MORAWITZ hält es deshalb für möglich, daß die „heute noch gesondert besprochenen Erkrankungen morgen ätiologisch geklärt sein und als Teilerscheinung des übergeordneten Leidens mit diesem gemeinsam abgehandelt werden könnten.“

Das klinische Bild der *Endangiitis obliterans* wird nach älteren Beschreibungen von dem Auftreten nekrotischer Prozesse an den Endgliedern beherrscht. Akroparästhesien und Anfälle von Claudicatio intermittens, meist nur wenige Monate vorher bestehend, sollten das Krankheitsbild einleiten. Ursächlich wurden Kälte- und Nässeschäden, Nicotinabusus und rassische Disposition erwähnt. Die Beobachtungen von MANTEUFFEL, WEISS, BUROW, BUNGE und WILLONSKI stammten aus Ostpreußen bzw. aus dem Baltikum. SKEGG, JAESCHE und WINIWARTER beschrieben die Krankheit bei ehemaligen Soldaten, BUERGERS Kranke waren überwiegend Juden. Nach dem Weltkriege wurde von einer Zunahme der Krankheit aus allen kriegführenden Ländern berichtet, überwiegend erkrankten Männer zwischen dem 20. und 40. Lebensjahre.

Heute wissen wir, daß das Auftreten von Gangrän nur das Endstadium eines oft viele Jahre zurückreichenden Krankheitsprozesses anzeigt. Bei der Mehrzahl der Kranken wird freilich erst bei Nachweis dieses eindrucksvollsten Symptoms die richtige Diagnose gestellt, obwohl der Kranke nicht selten schon längere Zeit wegen „Rheumatismus, Ischias oder Neuritis“ in ärztlicher Behandlung stand. Bei Aufnahme der Vorgeschichte ergibt sich, daß die ersten Beschwerden, die auf ein Gefäßleiden bezogen werden können, ebenso häufig an eine schwere Infektionskrankheit geknüpft sind, wie an die Einwirkung eines einmaligen schweren Kälteschadens (Erfrierung). Wiederholte Einwirkung von Nässe und Kälte oder Mißbrauch von Genußgiften (Nicotin) wird meist erst nach Ausbruch des Leidens als verschlechterndes Moment angegeben. MEERSEMANN und COUMEL berichten von einem 23jährigen Mann mit Nekrosen an oberen und unteren Gliedern, bei dem es gelang, eine „entzündliche, infektiöse Kiefererkrankung“ als ursächlichen Herd wahrscheinlich zu machen. BAUER und RECHT kommen auf Grund klinischer Beobachtungen zu dem Schluß: Das Wesen der Thrombangiitis obliterans besteht in einer hyperergischen Reaktion der Gefäße auf bakterielle und toxische Schädigungen bei besonderer Gefäßdisposition.

Es soll ein Beispiel eingefügt werden, welches die gleichmäßige ursächliche Bedeutung von Kälteschädigung und Infektionskrankheit herausstellt: Im türkisch-bulgarischen Kriege 1908 traten bei den türkischen Soldaten mehrere 100 Fälle von Gliedmaßenbrand auf. Die „epidemische Häufung“ führte WIETING auf die „während kalter und nasser Jahreszeit aber nicht bei eiskalter Temperatur durchgemachten Strapazen einer durch ungenügende Ernährung geschwächten Truppe“ zurück. LAUENSTEIN, KÖHLER und DREYER stimmten seiner Ansicht zu. Im gleichen Kriege trat auch beim bulgarischen Heer der Fußbrand in zahllosen Fällen auf. Da diese Truppen entsprechende Kälteschäden nicht durchgemacht hatten, führte WELCKER, der die Krankheit bei den Bulgaren untersuchte, das Leiden auf die Nachwirkung einer wenige Monate vorher durchgemachten Typhus- und Choleraepidemie zurück.

Subjektiv empfinden die Kranken, nachdem die Infektion, bisweilen ein Gelenkrheumatismus, bereits abgeklungen war, heftig ziehende Schmerzen in einem oder mehreren Gliedern. Die Beschwerden sind flüchtig, so daß objektive Zeichen (erneuter Temperaturanstieg) oft nicht gewertet werden. Außer den Schmerzen verspüren die Kranken ein Kältegefühl, bisweilen auch „Kribbeln und Taubheit“.

Zufällig beobachteten wir eine diesen Schilderungen ähnliche Attacke bei einer 36jährigen Frau mit einer rheumatischen Polyarthritiden und Endokarditis. Fieber, Leukocytose und beschleunigte Senkung bestanden seit längerer Zeit nicht mehr, als die Kranke, die noch nicht aufgestanden war, über schnell an Heftigkeit zunehmende ziehende Schmerzen im rechten Unterschenkel klagte. Der Unterschenkel war im ganzen kühler als links und zeigte eine blasse Verfärbung. Die Fußpulse blieben fühlbar. Zeichen für eine Zirkulationsstörung

bestanden am liegenden Bein nicht, auch bei Belastungsproben waren keine schwereren Strombahneinengungen nachweisbar. Die Temperatur stieg erneut auf 38,7° an. Auf Pyramiden gingen die Schmerzen sofort zurück, Blässe und Kältegefühl blieben einige Tage bestehen, ohne daß es zum Fortschreiten dieser Veränderungen gekommen wäre. Der anfänglichen Annahme einer arteriellen Embolie widersprach die Flüchtigkeit der Erscheinungen.

Häufig hinterlassen derartige Insulte eine vorher nicht gekannte Empfindlichkeit gegen Kälte an Händen und Füßen. Nur selten kommt es bereits im Laufe des nächsten Jahres unter fortlaufender Verschlimmerung der Beschwerden zum Auftreten von Nekrosen. Häufiger bleiben die Kranken jahrelang von allen Beschwerden verschont, bis ein neuer, oft geringerer Kälteschaden oder eine Infektionskrankheit gleiche Erscheinungen erneut auslöst. In typischen Fällen treten dann Jahr für Jahr bei Einsetzen der kalten Jahreszeit Gliederschmerzen auf, nicht selten von grippeähnlichen Erscheinungen begleitet. Frostbeulenähnliche Anschwellungen, ständige, auch in der Ruhe nicht zurückgehende Schmerzen, Verfärbungen der Hautfarbe und ödematöse Schwellungen führen allmählich in das nekrotische Stadium. Die Verlaufsduer schwankt in weiten Grenzen. Sie betrug bei einem von uns beobachteten 37jährigen Manne 19 Jahre. Die Nekrosen traten bei ihm genau an den Stellen auf, wo während des Krieges Erfrierungen bestanden hatten. Kurz vor Auftreten der Erfrierungen hatte er ambulant eine Ruhr durchgemacht (beide Ereignisse waren in den Akten des Versorgungsgerichts niedergelegt). Der Ausbruch der Gangrän ist gewöhnlich von Zeichen einer Allgemeininfektion begleitet. Deutsche und amerikanische Autoren (LEMANN und ISAAK, ALLEN, FREDERIK und WILLINS, JAEGER) haben in letzter Zeit darauf aufmerksam gemacht, daß in diesem Stadium auch klinisch vielfach Zeichen für eine Gefäßkrankung der inneren Organe vorhanden sind. Im Elektrokardiogramm finden sich Veränderungen, aus denen auf eine organische Erkrankung der Coronargefäße geschlossen werden kann. Die Symptome des Nieren-, Milz- und Mesenterialinfarktes wurden beobachtet. Für Miterkrankung der Hirngefäße sprechen die von FOERSTER und GUTTMANN mitgeteilten Fälle. STAUDER sah gemeinsam mit MARCHESANI ausgedehnte neurologische Störungen, die das Bild der multiplen Sklerose boten. MARCHESANI deutete die juvenilen rezidivierenden Glaskörperblutungen (Periphlebitis retinae) als Symptom der Endarteriitis obliterans. STAUDER und andere zeigten, daß die endangitischen Prozesse der inneren Organe das klinische Bild allein beherrschen können. Nach JAEGER kann bei diesen Kranken ein fixierter Hochdruck bestehen, ohne daß Zeichen einer renalen Erkrankung nachweisbar wären. Außer einer allgemeinen Blutungsbereitschaft sahen wir Erscheinungen wie bei einer Pulmonalsklerose. Die beiden von uns beobachteten Kranken, bei denen auch ein fixierter Hochdruck bestand, gingen an ausgedehnten cerebralen Erweichungsherden zugrunde und konnten so autoptisch bestätigt werden (RATSCHOW 9).

Nach Ausbruch der Nekrosen ist der weitere Verlauf des Leidens durch zwei Momente bestimmt. Bei Übergang in Gangrän infolge sekundärer bakterieller Einflüsse ist das befallene Glied in den meisten Fällen verloren, das Leben des Kranken durch Eintreten einer Sepsis bedroht. Die Prognose der Krankheit ist nicht ungünstig, wenn die nekrotischen Prozesse auf eine Stelle beschränkt bleiben, häufiger sind aber die organischen Gefäßveränderungen in mehreren Bezirken bereits soweit vorgeschritten, daß der Gewebsuntergang an mehreren Gliedern nacheinander auftritt.

Der Brand bei *Arteriosklerose* und der arteriosklerotisch *diabetische* Brand gleichen im Stadium der Nekrosen dem klinischen Bild der Endangiitis obliterans so sehr, daß oft nur das höhere Alter der Kranken eine Abgrenzung erlaubt. DISSELBECK und UHLENBRUCK geben als ungefähre Richtlinie folgende Altersbegrenzung: Endangiitis obliterans bis zum 45. Lebensjahre (SILBERT), diabetische Gangrän vorwiegend zwischen 40. und 60. Lebensjahre, arteriosklerotischer Brand zwischen dem 60. und 80. Lebensjahre. Das Vorkommen von Gewebnekrosen und Gangrän ist im Verhältnis zur Häufigkeit der Sklerose von Extremitätengefäßen selten und an besondere zur Grundkrankheit hinzukommende pathogenetische Vorgänge gebunden. Im Gegensatz zur Endangiitis obliterans ist das Gefäßleiden, auf dessen Boden der Brand hier entsteht, infolge jahrzehntelanger Bearbeitung der Gefäßsklerose (THOMA, JORES, HUECK) besser bekannt. Klinisch ist das führende Symptom die Claudicatio intermittens, die CHARKOT als eigenes Krankheitsbild beschrieb. Ein Unterschied zwischen arteriosklerotischen und arteriosklerotisch diabetischen Gefäßleiden besteht hinsichtlich der Entstehung der peripheren Nekrosen nach geltender Ansicht nicht (MORRISON). Die Frage, wieweit diabetische Stoffwechselstörungen für das Auftreten frühsklerotischer Prozesse verantwortlich gemacht werden können, liegt außerhalb dieser Bearbeitung. Bei den Kranken mit diabetischer Gangrän besteht nur selten ein schwerer Diabetes, dagegen reicht die Stoffwechselstörung meist schon viele Jahre zurück.

Außer intermittierendem Hinken bestehen Empfindlichkeit gegen Kälte und Parästhesien (Kribbeln, Ameisenlaufen und Jucken der Haut). Schließlich kommt es zur Verfärbung der Hautfarbe in einzelnen Gewebsbezirken, denen die meist vorhandene Atrophie der Haut ein charakteristisches Aussehen verleiht. Schlecht heilende Geschwüre bilden das Endstadium, bei denen das Alter der Kranken die Gefahr der Gangränesezierung mit folgender septischer Allgemeinerkrankung besonders groß macht. Der Übergang der Nekrose in Gangrän ist beim diabetischen Brand infolge der allgemeinen Widerstandslosigkeit gegenüber Sekundärinfektionen besonders häufig. Auch von den beiden Arten des sklerotischen Brandes werden mehr Männer als Frauen befallen.

*Periarteriitis nodosa* und gewisse Formen entzündlicher Venenerkrankungen sind auf Grund klinischer Erwägungen erst 1933 von MORAWITZ und BRUGSCH den organischen Gefäßleiden, Endangiitis obliterans und Arteriosklerose an die Seite gestellt worden, während pathologische Anatomen (RÖSSLE, KLINGE, DIETRICH) die nahen Beziehungen dieser krankhaften Vorgänge zueinander schon lange erkannten. Wenn die Periarteriitis nodosa gelegentlich auch zu peripheren Nekrosen und Gangrän führt, kann es bei der Andersartigkeit dieser Krankheiten doch abwegig erscheinen, sie bei Besprechung peripherer Durchblutungsstörungen klinisch zu erwähnen. Inzwischen gewinnt aber die von pathologischen Anatomen begründete Annahme, daß es sich zum mindesten bei der Endangiitis obliterans und der Periarteriitis nodosa nur um verschiedene Spielarten grundsätzlich gleicher Vorgänge handelt, auch durch kinische Beobachtungen (Endangiitis der inneren Organe) so sehr an Boden, daß eine Aufzählung der Angioorganopathien bei Übergehen dieser Krankheit heute schon als unvollständig gelten müßte.

*Entzündliche Venenerkrankungen*, die auch schwerere Fälle von Endangiitis obliterans regelmäßig begleiten, bedingen an den Extremitäten immer Durchblutungsstörungen, und fügen sich darum schon klinisch unserer Bearbeitung besser ein. Darüber hinaus zeigte DIETRICH, daß die essentielle Thrombophlebitis die gleichen pathogenetischen Grundlagen hat, wie gewisse arterielle Gefäßentzündungen, zu denen auch die Periarteriitis und die Endangiitis obliterans gehören. Nach ihm sind die Venenentzündungen und vor allem die Thrombose auch an einen besonderen „sensibilisierten Zustand“ der Endothelien der Gefäßintima geknüpft. Die veränderte Funktion der Gefäßwände besteht in einer gesteigerten Resorptionsleistung gegenüber Krankheitskeimen oder eiweißartigen Stoffen, wodurch eine Änderung der Beziehungen zwischen Blut und Gefäßwand eintritt.

Dem seltenen Krankheitsbild der *Periarteriitis nodosa* ist seit der klassischen Beschreibung von KUSSMAUL wenig Neues hinzugefügt worden. In der Weltliteratur fand GRUBER 1926 nur 117 gesicherte Fälle. Die krankhaften Erscheinungen sind sehr wechselnd und werden jeweils von den Organsymptomen beherrscht, deren Gefäße erkrankt sind. Sie entwickeln sich meist im Anschluß an eine schwerere Infektionskrankheit, nicht selten nach Grippe. Männer zwischen dem 20. und 40. Lebensjahre sind wieder deutlich prädisponiert, nach GRUBER kommt auf 3—4 Männer 1 Frau. Kennzeichnend sind: chronisch remittierendes Fieber zwischen 37 und 39°, eine der Temperatur nicht entsprechende Beschleunigung des Pulses und eine sich schnell ausbildende Kachexie, begleitet von Apathie

und verlangsamer Auffassung. Neben sekundärer Anämie sind stets Schädigungen der Nierenfunktion vorhanden. Vom pathologischen Sedimentbefund bis zur echten Urämie kommen alle Spielformen vor. Massive Nierenblutungen sind nicht selten. Alle Zeichen der Kreislaufschwäche werden beobachtet. An selteneren Symptomen sind Störungen der Magendarmfunktion, sowie Symptome einer Polyneuritis und Polymyositis beschrieben worden. Schließlich können Nekrosen und Gangrän der Glieder, sowie multiple Hautnekrosen auftreten. Der Nachweis typischer knötchenförmiger Gefäßverdickungen gelingt an den direkt tastbaren Gefäßen nur selten. Meist führt die Krankheit in höchstens 1½ Jahren zum Tode. Spontanremissionen auch von längerer Dauer sind beobachtet worden. Die Todesursache ist oft Ruptur aneurysmatischer Gefäße.

Die Venenerkrankungen, die im Rahmen der einleitend gegebenen Kennzeichen zu örtlich begrenzten Durchblutungsstörungen führen, sind die Varicenkrankheit und die Venenthrombose bzw. die Thrombophlebitis.

Die zur *varikösen Entartung* führende Venenerkrankung verläuft in einzelnen klinisch und histopathologisch voneinander abgrenzbaren Stadien, welche Folgezustände chronisch entzündlicher Vorgänge sind. Ursächlich ist das Leiden nicht geklärt, die bestehenden Hypothesen befriedigen sämtlich nicht (RATSCHOW 1). Das Stadium der muskelhypertrophischen Phlebektasie verläuft, abgesehen von der Varicocele, die fast nie in die echte Varice übergeht, ohne klinische Merkmale. Auch nach Eintritt der varikösen Entartung (Atrophie der muskulösen Schichten und bindegewebiger Ersatz derselben) kann das Leiden Jahrzehnte weiter bestehen, ohne Beschwerden zu machen, da die örtliche Durchblutungsstörung im venösen Gebiet nach RATSCHOW (3) durch den zentrifugalen Blutstrom, die vermehrte Ausbildung von Anastomosen zwischen oberflächlichen und tiefen Venen und die Umlagerung der Quellgebiete der oberflächlichen Venen in die der tiefen ausreichend kompensiert ist. Erst das Übergreifen der entzündlich degenerativen Prozesse auf die capillarnahen Venenabschnitte ruft die mannigfachen Spielarten der Stauungsdermatosen hervor, deren schwerste Komplikation das schlecht heilende Ulcus cruris ist. Die geschwürigen Prozesse bilden die gleichen Gefahren, wie Ulcerationen infolge arterieller Durchblutungsstörungen. Außerdem bestehen die Gefahrenmomente der fortschreitenden Thrombophlebitis und der Embolie.

Die klinischen Zeichen von *Thrombophlebitis* und *Thrombose* können als bekannt vorausgesetzt werden. Wir wollen aber auf die zu den entzündlichen Arterienerkrankungen bestehende Parallele hinweisen, daß auch die entzündlichen Venenkrankheiten am häufigsten im Anschluß an Infektionskrankheiten auftreten. Die mit Leukopenie einhergehenden Krankheiten (Grippe und Typhus) scheinen besonders dazu zu disponieren. Auch postoperative Thrombosen sind nach neuerer Statistik meist auf infektiöser Basis entstanden. Außer den bekannten venösen Zirkulationsstörungen (starkes Ödem bei leichter Cyanose) kann es gelegentlich auf dem Boden chronischer Thrombophlebitiden auch zu örtlichen Nekrosen kommen.

## Klinische Diagnostik.

### 1. Methoden.

Zur Diagnostik der peripheren Durchblutungsstörungen sind vielfach besondere Methoden erforderlich, da das jeweilige Zustandsbild oft nur ein so merkmalarmes Funktionsbild liefert, daß erst die durch Belastungsproben des peripheren Kreislaufs geschaffenen Variationen die krankhafte Störung erkennen lassen. Die Gruppierung der vier wesentlichen Symptome, Farbänderungen der Haut, Wärmeabweichungen, sensible Störungen und Gewebsuntergang, wechseln stark je nach der zugrunde liegenden funktionellen oder organischen Erkrankung. Sie reicht meist weder in den beginnenden noch in den vorgeschrittenen Stadien der verschiedenen Krankheiten aus, um eine klinisch zureichende Trennung derselben mit Sicherheit zu ermöglichen. Ist es unter Heranziehung aller klinischen Daten gelungen, die Einordnung in eines der beschriebenen Krankheitsbilder vorzunehmen, wird sich der Arzt darüber hinaus in jedem Einzelfalle

das in diagnostischer und prognostischer Hinsicht gleich wichtige Urteil über Lokalisation, Ausdehnung und Stadium der krankhaften Prozesse schaffen wollen. Besonders in Frühfällen ist es ohne bestimmte Methoden dann nicht möglich, funktionelle Erregbarkeitsstörungen oder organische Gefäßveränderungen auf große, kleine und capilläre Gefäße zu lokalisieren.

Die Methoden beruhen einmal darauf, daß die krankhaften Merkmale unter wechselnden Bedingungen der peripheren Durchblutung eindrucksvollen Veränderungen unterliegen. Durch Deutung und vergleichende Auswertung dieser *auswechselbaren Symptombilder* ergeben sich brauchbare Gefäßfunktionsprüfungen. Die Beobachtungen gelten dem Wechsel des peripheren Pulses bei Lageänderungen und Blutsperre, sowie dabei auftretenden Veränderungen von Sensibilität und Hautfarbe. Diese Methoden sind einfach anwendbar und jedem Arzt zugänglich. Ihre Ausarbeitung und feinere Deutung verdanken wir vor allem LEWIS und seiner Schule.

Mehr der Klinik vorbehalten sind die Methoden, welche anatomische Veränderungen der Gefäße direkt sichtbar machen, wie Capillarmikroskopie und Arteriographie und weiterhin die, welche einzelne physikalische Faktoren des peripheren Kreislaufs meßbar erfassen wollen, um den Grad der Störung objektiver Beurteilung zugänglich zu machen. Messung der Hautwärme, Plethysmographie und Oszillometrie werden hierfür klinisch am häufigsten herangezogen. Auch zur Erfassung von speziellen Blutveränderungen sind zum Teil besondere Methoden erforderlich.

**Lagewechsel und peripherer Puls.** Zur Prüfung des Pulses bei Lagewechsel benutzte BUERGER eine Ruhebänk mit verstellbarem Fußende und daran befindlichem Winkelmaß. Die Horizontallage wurde mit  $90^\circ$ , die senkrechte Erhebung mit  $180^\circ$ , die lotrechte Senkung mit  $0^\circ$  fixiert. Diese Meßskala hat sich allgemein eingebürgert. Auf eine besondere Untersuchungsbank wird man im allgemeinen verzichten können. ALLEN und BROWN fanden auf Grund sehr ausgedehnter Untersuchungen am Material der Mayoklinik die Winkelstellung von  $135^\circ$  als Punkt von kritischer Bedeutung. Verschwindet der periphere Puls bereits bis zu dieser Erhebung, so ist das Vorliegen organischer Strombahneinengungen sicher, verschwindet er erst bei einer Stellung zwischen  $135^\circ$  und  $180^\circ$ , ist die Annahme entsprechender Gefäßverschlüsse nur wahrscheinlich. Die Untersuchung soll sich hierbei stets auf alle Punkte, wo die anatomische Lagerung der Schlagadern die Tastung des Pulses erlaubt, erstrecken. Am Bein sind die Pulse der Arteria femoralis, der Poplitea, der Tibialis post. und der Dorsalis pedis zu prüfen. In Zweifelsfällen kann die Untersuchung der Pulse im warmen Teilbade erfolgen.

**Lagewechsel und Änderung der Hautfarbe.** Bei schweren Fällen kommen Farbunterschiede schon in der Ruhelage so kraß zum Vorschein, daß man von besonderen Hilfsmitteln absehen kann. Die LEWISSCHE Farbenskala der Hautfarben ist ein gutes Hilfsmittel, um die beobachtete Tönung der Tegumente diagnostisch zu verwerten. Bei Fällen, bei denen die krankhaften Vorgänge noch im Anfang stehen, gehen die Veränderungen der Hautfarbe in der Horizontal-lage bald zurück. Lageveränderungen können gerade hier weitere eindrucksvolle Variationen der Hautfarbe erzeugen. Zuerst hat GOLDFLAM darauf hingewiesen, daß beim Erheben der Glieder in Fällen von ungenügender

Blutversorgung die distalen Teile sehr rasch blaß und beim Herabsinken rot oder blau werden. Die Beobachtung wurde durch FEIL und WERMER dahin erweitert, daß auch bei längerem Hochhalten die vorher blassen Stellen bei vielen Krankheitsfällen durch eine unregelmäßig fleckförmige Rötung abgelöst werden. Senkt man die Glieder unter die Horizontale, so tritt anfangs eine starke Rötung der erkrankten Bezirke auf, die je nach Ausdehnung der krankhaften Prozesse früher oder später über ein dunkles Violet in eine tiefe Cyanose übergehen. Gleichzeitig fällt eine besonders pralle Füllung der venösen Gefäße auf.

**Lagewechsel und Sensibilitätsstörungen.** In jedem unzureichend durchbluteten Gewebe treten Störungen der sensiblen Reizbarkeit auf. Diese äußern sich subjektiv in Schmerzen, objektiv sind solche Gewebsbezirke gegen stärkere Berührung und Druck gesteigert empfindlich, während die Reizschwelle für feinere Berührung höher liegt. SCHLESINGER wies darauf hin, daß Grad und Ausdehnung der Sensibilitätsstörungen Rückschlüsse auf die Ausbreitung der zugrunde liegenden Durchblutungsstörungen erlauben. Die Beobachtung, daß die Bezirke gestörter Sensibilität bei Lagewechsel schwanken, schien dem zu widersprechen, bis man erkannte, daß erst aus der wechselnden Ausbreitung der Empfindungsstörungen nach Lagewechsel verwertbare Rückschlüsse auf die Ausdehnung der Gefäßerkrankung gezogen werden können.

**LEWIS diagnostische Methoden und thermische Hautmessungen.** Diesen auf Lagewechsel beruhenden Untersuchungen fügten LEWIS und seine Mitarbeiter drei weitere leicht auszuführende Untersuchungsmethoden hinzu: die diagnostische Auswertung der reaktiven Hyperämie und die Deutung der Gefäßreaktionen nach Anästhesierung der großen Nervenstämmen und auf scharf begrenzte Temperaturreize hin. Eine große Zahl weiterer von LEWIS ausgearbeiteter Methoden zur Untersuchung peripherer Gefäße dient vor allem der Klärung pathogenetischer Fragen und liegt deshalb nicht im Rahmen des Themas.

Für die Auslösung der *reaktiven Hyperämie* ist es nach LEWIS erforderlich, daß zur Vermeidung von Fehlreaktionen durch venöse Stauung ein augenblicklicher Eintritt der arteriellen Sperre erreicht wird. LEWIS verwandte hierzu eine 100-Liter-Kolbenflasche als Druckreservoir, in dem vor Versuchsbeginn ein Druck hergestellt wurde, der den systolischen Blutdruck gerade übertraf. Wird dann der Weg zu den an verschiedenen Gliedmaßen liegenden RIVA ROCCI-Manschetten freigegeben, ist der Blutstrom in weniger als einer Sekunde gesperrt. Die Lösung der Sperre erfolgt nach 10 Minuten. Bestimmt wird zeitlich der Eintritt der reaktiven Hyperämie. Von Bedeutung ist weiter, ob die reaktive Hyperämie stark oder schwach auftritt, ob sie gleichmäßig diffus oder fleckförmig ausgebildet ist.

Die *Anästhesierung* der Hauptnervenstämmen führte LEWIS als Gefäßfunktionsprüfung auf Grund der Beobachtung ein, daß es bei gelegentlicher Durchschneidung eines Hauptnervenstammes nicht nur zu den mehr ins Auge fallenden Erscheinungen der sensiblen und motorischen Lähmungen kommt, sondern daß auch eine sympathische Lähmung eintritt, die sich darin äußert, daß die zum Nerven gehörenden Gebiete leuchtend rot werden und einen erheblichen Anstieg der Oberflächentemperatur aufweisen. Er brachte damit nicht nur einen nützlichen, harmlos und sicher wirkenden Test heraus, sondern bestätigte gleichzeitig die Lehre, daß die vasomotorischen Fasern in den peripheren Nerven

laufen, um die Stämme in Zwischenräumen zu verlassen und zu den Gefäßen zu ziehen. Zur Anästhesierung werden 10—50 ccm einer 1%igen Novocainlösung um die großen Nervenstämmen herum eingespritzt. Zur Gefäßfunktionsprüfung kommt vor allem die Anästhesierung des Nervus ulnaris und medianus, sowie die des Ischiadicus in Frage. Sie erfolgt für den Ulnaris über dem Condylus internus. Die Nadel muß zunächst die hier ziemlich starke Aponeurose durchdringen. Die Injektion soll möglichst nicht in den Nerven, sondern entlang dem Nervenverlauf (perineural) nach oben und unten erfolgen. Hat man nach senkrechtem Einstich durch Reagieren im Verteilungsgebiet (Zucken des kleinen Fingers) festgestellt, daß der Nerv getroffen wurde, zieht man die Nadel einige Millimeter zurück und kantet sie in Richtung des Nervenverlaufs. Liegt die Injektion richtig, so wechselt die Hautfarbe im Ausbreitungsgebiet nach 1 bis 2 Minuten. Die totale Anästhesie ist nach 3 Minuten eingetreten. Zur Anästhesierung des Ischiadicus sind 30—50 ccm Novocain erforderlich. Einstich in der Mitte zwischen Tuber ischii und Spitzen des Trochanter majus. Die Nadel muß etwa 7—8 cm eindringen. Bei adipösen Personen wählt man besser zur Injektion die Austrittsstelle des Nerven aus dem Foramen ischiadicum minus (Spitze des Trochanter majus verbunden mit Spina iliaca post). Injektion lotrecht in der Mitte 3—5 cm tief. Technisch schwieriger ist die Erzielung eines Plexusblocks für den Brachialis. Die sympathischen Fasern des Plexus sind in den Rami communicantes Th. 4—10 enthalten. Sie verlaufen von dort aufwärts bis zum Ganglion thor. 1 und 2 und werden von hier dem Plexus zugeführt. Mit einer 10 cm langen Nadel geht man lateral von den Processi spinosi des 7. Hals- und 1.—2. Brustwirbels ein. Die Nadel wird in Fühlung mit dem Hals der betreffenden Rippe einwärts geführt, passiert unter der Rippe und wird dann in einem Winkel von 25° gegen die Mittellinie geneigt. Die Seitenfläche des Wirbels muß sie bei richtiger Lage nach 2 höchstens 3 cm erreichen. An jedem Punkt werden 5 ccm Novocain injiziert. Bei Gelingen der Injektion verschwinden bestehende Gefäßstörungen im Ausbreitungsgebiet des Plexus schlagartig. LEWIS hat den Grad der Hauttemperaturerhöhung im anästhesierten Gebiet thermoelektrisch gemessen und bezeichnete den für jedes Nerven ausbreitungsgebiet gefundenen Wert als „Index vascularis“ (Index des Spasmus). Die höchsten Temperaturunterschiede nach Anästhesierung fand er im Gebiet des Ulnaris. Hier wurden Temperaturunterschiede bis zu 20° gemessen. Die Methode ist zur Abgrenzung funktioneller Durchblutungsstörungen von organischen Gefäßleiden die Methode der Wahl, da sich organisch bedingte Durchblutungsstörungen nach Anästhesierung nicht zurückbilden.

Bei Prüfung der Gefäßreaktionen auf *Temperaturreize* fand LEWIS, daß Temperaturgrade zwischen 12 und 18° für vasomotorisch bedingte Störungen kritische Bedeutung haben. Gefäße mit gesteigerter vasokonstriktorischer Reaktion liegen bei diesen Temperaturgraden dem spastischen Verschlusse am nächsten, so daß ihre krankhaften Reaktionen künstlich ausgelöst werden können. Besonders konstruierte Teilbäder erlauben Arm-, Hand- und Fingergefäße getrennt voneinander zu untersuchen. Die Prüfung mit Wärmereizen bietet methodisch wenig Abweichungen, mit Ausnahme des Wärmekastens („Hotbox“), der dazu dient, die Gefäße der Gliedmaßen bei gleichzeitiger Erwärmung der Körpergefäße bestimmten Versuchen zu unterziehen, auf die bei Besprechung der Methoden zur Hauttemperaturmessung näher eingegangen

wird. Ergebnisse weiterer Wärmereizversuche finden sich im folgenden Kapitel an entsprechender Stelle.

Von den „klinischen Methoden“ hat aus der Reihe der physikalischen Messungen die thermoelektrische Messung der Hauttemperatur bevorzugt praktisch-methodische Bedeutung bekommen. Plethysmographie und Oszillometrie sind vor allem für klinisch-theoretische Untersuchungen verwendet worden.

*Thermische Messungen* der Haut wurden zur Funktionsprüfung peripherer Blutgefäße zuerst von F. LANGE herangezogen. Klinisch haben LEWIS und LANDIS die Methode später ausgebaut. Physikalische Grundlagen und kritische Bewertung der Fehlerquellen finden sich in den Arbeiten von BENEDIKT, ISSENSCHMIDT, LUSZAK-STRAUSS, KNOBLAUCH-HENCKY. Den von diesen Autoren angegebenen Vorsichtsmaßregeln wurde bei neueren Untersuchungen Rechnung getragen. Die heute zur Verfügung stehenden Apparaturen entsprechen im Prinzip immer noch den von RUBNER zur Körpertemperaturmessung eingeführten. Bei eigenen Untersuchungen, bei denen wir uns methodisch an die Regeln von BENEDIKT hielten, bewährten sich nadelförmige Thermolemente aus Constantanmanganin gut. Diese liefert zusammen mit einem Drehspulgalvanometer die Firma Hartmann & Braun, Frankfurt a. Main. Die eine Lötstelle, die nach außen hin durch Watte und Leukoplast isoliert werden muß, bringt man auf die Haut. Von BROOKS und BARNEY wurden nadelförmige Thermolemente nach Sterilisierung auch in das Unterhautzellgewebe eingeführt. Für die zweite Lötstelle ist ein Thermostat erforderlich. LANGE benutzte hierzu von Eis umgebenes Öl. In Amerika wurde Paraphin, ebenfalls von Eis umgeben, verwandt. Kontrollmessungen zeigten uns, daß beide Thermostaten geeignet sind, für die Versuche genügend lange Temperaturen von  $\mp 0^{\circ}$  zu halten. Das erwähnte Galvanometer erlaubt Ablesungen von 0—35° (0,1° = 0,1 Millivolt). Als Meßstellen erwiesen sich allen Untersuchern Gliedbezirke mit geringer Weichteilentwicklung als ungeeignet. Die meisten Messungen wurden auf dem Fußrücken zwischen den Mittelgliedern der 1. und 2. Zehe, am äußeren Fußrand und am medialen Rand des Hackens ausgeführt. An den Händen wählte man den Handrücken zwischen 2. und 3. Finger, den lateralen Handrand und den äußeren Rand des Daumenballens.

Die Höhe der Hauttemperatur ist nach BENEDIKT abhängig von dem unter der Haut gelegenen Gewebe, von der Leitfähigkeit des Gewebes und dem Wärmeverlust an die Umgebung, beeinflusst von der Umgebungstemperatur, von der Stärke der Luftbewegung und der Wasserverdunstung. Die störenden Einflüsse lassen sich, wie LANGE zeigte, durch Schaffung möglichst gleicher Versuchsbedingungen praktisch ausschalten.

F. LANGE führte seine Versuche zur Gefäßfunktionsprüfung in der Weise durch, daß er die auf ihren Durchblutungsgrad zu prüfende Hautstelle durch Auflegen von Eisstückchen abkühlte bzw. künstlich erwärmte, um dann die allmähliche Wiedererwärmung graphisch zu registrieren. Dadurch daß Reizung und Messung unter der Bettdecke ausgeführt wurden, waren störende Einflüsse durch niedere Umgebungstemperaturen ausgeschaltet. Der Nachteil dieser Untersuchungen liegt darin, daß der belastende Reiz und die methodische Erfassung seiner Auswirkungen auf einen sehr kleinen Bezirk der Körperoberfläche beschränkt bleiben müssen. Die erhaltenen Kurven von Arterio-



sklerotikern und Nichtsklerotikern (vg. Abb. 2 und 3) ließen trotzdem verwertbare Unterschiede erkennen.

LEWIS führte einmal thermoelektrische Messungen der Hauttemperatur bei RAYNAUD-Kranken durch und verzeichnete die Wärmeschwankungen während künstlich ausgelöster Anfälle. Außerdem stellte er durch Messungen in allen Hautbezirken die Wärmedifferenz fest, die nach Ausschaltung sympathischer Nerven regelmäßig auftrat. Er fand so für jedes Nervenausbreitungsgebiet den „Index vascularis“. Für seine Messungen schuf er eine Fülle von Variationen verschiedener Gefäßbelastungen, von denen die Untersuchungen im Wärmekasten („Hotbox“) auch für diagnostische Zwecke in Frage kommen. Der Kranke sitzt in einem Wärmekasten, der außer Kopf und Hals noch die Arme freiläßt. Sollen die Untersuchungen an den unteren Gliedern gemacht werden, bleiben die Beine frei. Die Hauttemperatur der Hände und Finger wird an verschiedenen Stellen thermoelektrisch gemessen. Danach werden in der Kammer elektrische Glühbirnen eingeschaltet und der Körper so erwärmt. Die Hauttemperatur der draußen liegenden Teile sinkt in den ersten 15—25 Minuten um 1—2° ab, danach kommt es regelmäßig zu einer Steigerung von 10—15°. Der Temperaturanstieg wurde zuerst an den Fingerspitzen gemessen, an der Fingerbasis setzte er manchmal erst wenige Minuten später und noch später am Handrücken ein. Das Tempo des Anstiegs ist in der gleichen Reihenfolge gestaffelt. Den schnellen Anstieg an den Fingerspitzen führt LEWIS auf die hier besonders reichlich vorhandenen arteriovenösen Anastomosen zurück, während er die Ursache des langsameren Anstiegs an der Fingerbasis und am Handrücken in dem Zurückfließen des warmen Blutes aus geöffneten Anastomosen der Fingerspitzen sieht. Zum Beweise schaltete er den Kreislauf zur Fingerspitze mit einem Gummiband aus, das er in Höhe des letzten Interphalangealgelenkes um den Finger legte. Er konnte zeigen, daß die Temperatur jetzt an der Basis sehr viel langsamer und vor allem nicht so stark wie an der Basis eines Kontrollfingers anstieg. Das Einsetzen des Temperaturanstieges ist ferner von der Höhe der Ausgangstemperatur der Haut abhängig. Der Temperaturanstieg setzt um so später ein, je kälter die Hand vorher war. Er bleibt nach Sympathektomie ganz aus und ist somit nicht antidrom bedingt. Dagegen führt Anästhesierung des Sympathicus im Ulnarisgebiet beim Gesunden nicht zum Ausbleiben des Temperaturanstieges. Die Hauttemperatur steigt ebenso an der Fingerspitze am schnellsten und am Handrücken am langsamsten an. Bei Kranken mit Morbus Raynaud tritt der Temperaturanstieg außerhalb der Anfälle auf Erwärmen des Körpers prompt und in normaler Stärke auf, während er bei Arteriitis obliterans träge und abgeschwächt abläuft. Die Reaktion verläuft um so langsamer und schwächer, je fortgeschrittener die organischen Veränderungen der Gefäße sind. LEWIS empfiehlt, die Kammer deshalb zur Differenzierung von funktionellen und organischen Gefäßverengungen. Auch für die Kontrollierung des Erfolges einer Sympathektomie hat sich das Verfahren bewährt.

Zur Ermittlung der absoluten Hautwärme und ihrem Verhalten bei peripheren Durchblutungsstörungen benutzten EDDY, C. HOWARD und D. HOWARD ein von SCOTT konstruiertes Thermolement. Sie ermittelten zunächst an 50 gesunden Studenten die Hautwärme an je 30 verschiedenen Hautstellen und gaben die Resultate in Diagrammform wieder. Durchschnittlich fanden sie, nachdem die zu messende Hautstelle kurze Zeit der Luft ausgesetzt war, eine

Hautwärme von 32,5°. Die Hautwärme an den oberen Gliedmaßen lag um 1—2°, die an den unteren um 2—3° niedriger als die des Rumpfes. Es ergaben sich aber große individuelle Unterschiede und Schwankungen, teilweise bis zu 4 und 5°. Auch Kranke mit Raynaud, Beinvaricen, Atherosklerose, diabetischer Gangrän und Thromboangiitis obliterans, zeigten ein so regelloses Verhalten, daß keine konstanten Meßwerte für einzelne Krankheiten angegeben werden konnten. Eher ließen sich die Messungen prognostisch verwerten, indem man die Hauttemperatur am gleichen Kranken zu verschiedenen Zeiten bestimmte und einen allmählichen Anstieg der Hautwärme feststellte.

Relative Verschiebungen der Hautwärme vor und nach einer Blutsperre verwertete HINTZE. Solchen Untersuchungen darf nach STEWART die Voraussetzung unterstellt werden, daß die Wärme in einer ruhenden Extremität fast ausschließlich aus dem zugeführten Blut und dessen Durchströmungsgeschwindigkeit, nicht aber aus Umsetzungen im Gewebe stammt. Dies trifft besonders für die Hautoberfläche zu, da die Eigenproduktion der Haut an Wärme extrem gering ist. HINTZE verwandte zu seinen Untersuchungen nicht Thermoelemente, sondern ein von ihm aus dem ZONDECKSchen Tiefenthermometer entwickeltes „Capillarthermometer“. Dieses besteht aus einem zylindrisch geformten Quecksilbergefäß von 1 mm Durchmesser, an dem eine Skala montiert ist. Vergleichsuntersuchungen mit Thermoelementen im physikalischen Institut der Universität Berlin ergaben weitgehend übereinstimmende Meßziffern. Der Vorteil des Instruments wird darin gesehen, daß die Temperaturen unmittelbar abgelesen werden können. HINTZE nahm seine Messungen stets in Hautfalten vor, so daß er näherungsweise Gewebstemperaturen bestimmte. Aus den Wärmeverschiebungen während einer reaktiven Hyperämie schloß er auf die relative Durchströmungsgröße. Um konstante Bedingungen der Umgebungstemperatur zu schaffen, erfolgten seine Messungen zum Teil im Wasserbade von 35°, aus dem nur die Fingerspitzen mit dem Quecksilbergefäß herausragten. Weitere Versuche wurden unter Einwirkung äußerer Abkühlungsreize während und nach einer Blutsperre durchgeführt. Aus dem beobachteten Verhalten der Gewebstemperatur schloß HINTZE, daß eine reaktive Hyperämie „zu Beginn nur mit einer mäßigen Durchströmungsgröße einhergeht; allein die Capillaren erfahren reichliche Durchströmung, während die großen Tiefengefäße zunächst nur schwach gefüllt sind“. Abkühlung des blutleeren Gewebes stellt keinen für die reaktive Hyperämie wesentlichen Faktor dar.

HINTZES Methodik folgend nahmen auch wir Untersuchungen über relative Wärmeverschiebungen nach Blutsperre vor, konnten aber im isothermischen Medium (unter der Bettdecke) auch bei längerer Beobachtungszeit keine ausreichenden Schwankungen der Hautwärme beobachten. Da Messungen im Wasserbade besonders an den unteren Gliedmaßen das Verfahren aus ärztlichen Erwägungen oft unmöglich machten, benutzten wir ein Temperaturgefälle zu einer niederen Umgebungstemperatur als zweiten Reiz. Damit mußten mannigfache Kältereaktionen als neue Fehlerquelle in Rechnung gestellt werden. Die Versuche wurden aber bei konstanter Umgebungstemperatur von 19° ausgeführt, abkühlende Reize vor dem Versuch wurden durch Anlegen von Blutsperre und Meßelementen unter der Bettdecke tunlichst vermieden, so daß bei Minderbewertung der absoluten Meßzahlen die relativen Verschiebungen verwertet werden durften, da der Fehler als Konstante geführt wurde. Bei

verschiedenen Krankheiten gewonnene Meßwerte, graphisch dargestellt, ergaben eindrucksvoll unterschiedliche Kurven, die für einzelne Durchblutungsstörungen ein konstant typisches Verhalten zeigten (Abb. 4, 5, 6 und 7).

HERTZELL beobachtete 1913, daß örtlich gesetzte Blutsperrre meßbare *Schwankungen im Blutdruck* erzeugt. Plötzliche Blutsperrre an einer, besonders aber an mehreren Extremitäten löst einen schnell vorübergehenden Anstieg des Blutdrucks aus. HERTZELL fand diesen Anstieg beim Arteriosklerotiker höher als beim Gesunden, während LANGE, der die Versuche nachprüfte, den Anstieg beim Arteriosklerotiker in der Mehrzahl niedriger als beim Gesunden feststellte, jedoch einen erhöhten Anstieg stets beim Hypertoniker registrierte. Außer der Steigerung des Blutdrucks beobachtete RATSCHOW (9) bei Lösung der Sperrre regelmäßig ein deutliches Absinken desselben, das bei organischer Verlegung der peripheren Strombahnen ausblieb. GANTER, BAYLISS und HIROSE-SCHILF haben dies Phänomen tierexperimentell untersucht und beschrieben.

**Plethysmographie<sup>1</sup>, Oszillometrie, Capillarmikroskopie und Arteriographie.** Die *Plethysmographie* haben v. ROMBERG und O. MÜLLER bereits 1904 als brauchbare Methode zur Funktionsprüfung der peripheren Arterien erkannt und als solche verwendet. Ihre Befunde bei Arteriosklerotikern wurden von CURSCHMANN bestätigt, der die Methode auch zur Untersuchung anderer peripherer Gefäßleiden heranzog. Technische Schwierigkeit und die Fehlerquellen der plethysmographischen Methodik, die nach den großen Erfahrungen von H. CURSCHMANN in ihren Resultaten keineswegs unbestritten ist und „nur für wenige Spezialinstitute, nicht aber für die Klinik Bedeutung hat“, hat ihre Anwendung am Krankenbett sehr begrenzt. Zur Diagnostik peripherer Durchblutungsstörungen wurde sie aber in USA. und Frankreich in den letzten Jahren vielfach gebraucht. Diese Untersuchungen wurden außer mit dem von FICK konstruierten Plethysmographen häufig mit der Apparatur nach ATHANASIU und CARVALHO ausgeführt. Während beim Apparat nach FICK das zu messende Glied in einer Gummihülle liegt, die durch den umgebenden Wasserdruck nach außen abgeschlossen wird, erfolgt der Verschluss bei dem Apparat nach ATHANASIU mittels einer Kittmasse. Der Kitt hat den Vorteil, daß er die Gefäße nicht drückt, diese passen sich der weichen Kittmasse genau an. Die auftretenden Volumschwankungen werden auf eine FRANCKsche oder MAREYsche Kapsel übertragen und auf einem Kymographion aufgezeichnet. Spezielle Plethysmographen für Finger und Zehen verwandte LEWIS. Man prüfte außer dem Verhalten der sog. vasculären Reflexe (oculovasculärer Reflex, Carotis-Sinusreflex, Gefäßreflexe während der willkürlichen Muskelkontraktion) die Schwankungen der Gefäßweite auf thermische und pharmakologische Reize, wobei neben den Nitriten den vasoaffinen Substanzen (Adrenalin, Histamin und Acetylcholin) besonderes Interesse zugewandt wurde. Die Deutung der Kurven ist bei der großen Empfindlichkeit der Apparate sehr erschwert, da jede geringste Erschütterung, jede kleinste Bewegung des Kranken starke Fehlausschläge verursachen.

Die *osziilometrische Methode* wurde von MAREY und MOSSO begründet und zur Erfassung des arteriellen Minimaldrucks eingeführt. Als solche konnte sie sich wegen technischer Schwierigkeiten praktisch nur schwer einführen, trotz

<sup>1</sup> Zusammenfassende Darstellung bei ROSENOW: Die Plethysmographie und ihre Anwendung als klinische Methode. Erg. inn. Med. 17, 80 (1919).

der Arbeiten von PACHON, RECKLINGHAUSEN-SCHWALBE, SAHLI und PLESCH, die außer methodischen Verbesserungen ihre größere Exaktheit gegenüber anderen Methoden der arteriellen Blutdruckmessung erwiesen. Die Methode besteht darin, daß man eine Blutdruckmanschette auf einen systolischen Überdruck bringt und beim Ablassen des Drucks die Amplitude des jeweiligen Ausschlags der Nadel für jeden Druck in Zentimeter entweder notiert oder durch Anschluß der Manschette an eine Registriervorrichtung graphisch darstellt. Der oszillometrische Index ist die Oszillation mit der größten Amplitude während der Blutdruckmessung. SILBERT und SAUL wiesen darauf hin, daß die Methode auch Aufschlüsse über Veränderungen am Gefäßrohr selbst geben könne, und daß sich aus dem oszillometrischen Index prognostische Anhaltspunkte für periphere Gefäßleiden ergeben. Sie fanden, daß Ausschläge von 1 cm und mehr eine günstige Prognose verheißen, während geringere Ausschläge den unglücklichen Ausgang der Erkrankung anzeigen. Der oszillometrische Index wurde dann Gegenstand zahlreicher klinischer Untersuchungen. LAYANI prüfte sein Verhalten bei thermischen und pharmakologischen Reizen. Weitere Arbeiten liegen von ASCHNER, MARINESCO, SAGER und ALISSAT vor. Wir haben die Methode zur Beurteilung therapeutischer Effekte herangezogen.

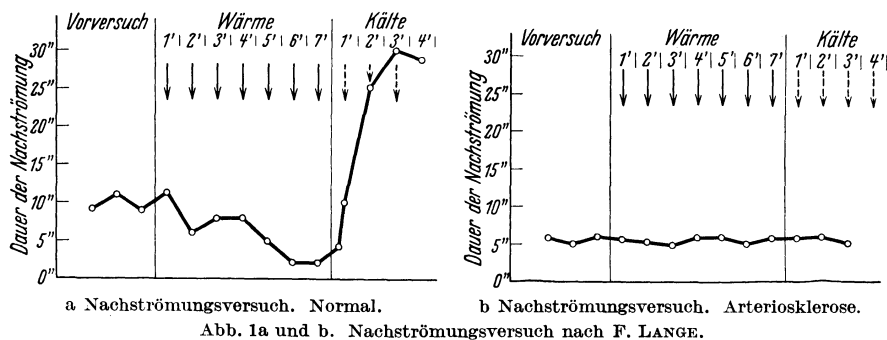
Der Erfassung des anatomischen Zustandsbildes dienen *Capillarmikroskopie* und *Arteriographie*. Die Technik der Capillarmikroskopie darf als bekannt voraus gesetzt werden. Die Deutung capillarmikroskopischer Bilder kann nur durch einen methodisch Geübten erfolgen. Nach DISSELBECK und UHLENBRÜCK bewährte sich das Untersuchungsschema von HALPERT, das beim Gesunden etwa folgendes Bild ergibt, am besten. —

1. Zahl der im Gesichtsfeld sichtbaren Capillarschlingen: etwa 15—20.
2. Form der Capillaren: sie sind untereinander gleich groß, der venöse Schenkel ist etwas dicker und länger als der arterielle.
3. Blutströmung in den Capillaren: sie ist in allen Schlingen kontinuierlich und gleichmäßig schnell.
4. Beobachtung pulsatorischer Bewegungen: normalerweise sind sie nicht zu sehen.
5. Farbe der Capillaren und des Untergrundes: gleichmäßig hellrote Schlingen auf rosafarbenem Untergrund.
6. Funktionsprüfungen: Verhalten der Capillaren bei Einwirkung lokaler Reize und Änderung der Blutumlaufgeschwindigkeit. Bestimmungen der Nachströmzeit nach F. LANGE.

Die zahlreichen Arbeiten mit der Methode sind überwiegend der Erkennung peripherer Gefäßkrankheiten gewidmet. O. MÜLLER und WEISS schilderten zuerst das Capillarbild bei Arteriosklerose, dem auch die Arbeiten von SCHUR, JÜRGENSEN, NIECKAU, GROEDEL und HUBERT gewidmet sind.

Die ersten funktionellen Untersuchungen am Capillarbilde arbeitete F. LANGE aus. Er ging von der Beobachtung aus, das nach Sperrung der arteriellen Blutzufuhr im Oberarm eine geraume Zeit vergeht, bis die Blutströmung in den Finger-capillaren zur Ruhe kommt. Die Zeit dieser „Nachströmung“ konnte er mikroskopisch in den Capillaren des Fingerfalzes genau messen und fand, daß sie bei denselben Menschen konstant ist, sich aber bei Einwirkung von Wärme oder Kälte ändert. Zur Ausführung der Untersuchungen pumpt man eine RECKLINGHAUSEN-Manschette am Arm des zu Untersuchenden bis zu einem dicht über dem Maximaldruck liegenden Druck in 3 Sekunden auf. Mit der Stoppuhr stellt man fest, wie lange das Blut nach Sperrung am Oberarm

in den Capillaren noch strömt und bezeichnet diese Zeit als „Nachströmungszeit“. Nach eingetretenem Stillstand gibt man die Zirkulation rasch frei und bestimmt jetzt die Zeit, die bis zum Wiederbeginn der Strömung in den Capillaren verstreicht. Diese bezeichnete LANGE als „Einströmungszeit“. Zur Funktionsprüfung der Gefäße nahm er nacheinander folgende 3 Versuche vor. Im Vorversuch werden durch mehrmalige Messung im Abstand von je 1 Minute Nach- und Einströmungszeiten bestimmt. Danach erfolgt Erwärmung des Gliedes, z. B. durch einen Fönapparat, worauf Nach- und Einströmungszeiten nochmals bestimmt werden. Im Kälteversuch wird ein Eisstück in die Ellenbeuge gelegt und die Strömungszeit wieder mehrmalig gemessen. Die so erhaltenen Werte der Nachströmungszeiten in errechneten Durchschnittszeiten graphisch dargestellt, ergaben Normalkurven, wie Abb. 1 sie zeigt. Danach beträgt die



Nachströmungszeit im Durchschnitt 9 Sekunden. Sie sinkt im Wärmeversuch auf 3 Sekunden und verlängert sich auf Kältereiz auf 30 Sekunden. Zur Vermeidung von Fehlreaktionen ist auf konstante Umgebungstemperatur zu achten. LANGE führte seine Versuche bei 20° C durch. Psychische Erregungen oder Ablenkungen verändern die Strömungszeit, „so nahm z. B. die Nachströmungszeit bei einer Patientin plötzlich enorm zu, als sie aus irgendeinem Grunde zu weinen begann. Lustbetonte Empfindungen wirken ebenso wie Wärme, die Nachströmungszeit verkürzend“. Auch bei Einwirkung der Reize an einem nicht direkt beobachteten Gliede kommt es durch Reflexwirkung (BROWN-SEQUARDSches Gesetz) zu gleichartiger Veränderung der Nachströmung. Bei Erkrankung der großen Gefäße zeigten die Kurven erhebliche Abweichungen. Die Kurven der Arteriosklerotiker gleichen dabei völlig denen bei Patienten mit Vasomotorenkollaps, weder Wärme- noch Kältereiz bewirken irgendeine Änderung. Beim Hypertoniker dagegen verlängert Wärmeeinwirkung die Nachströmung erheblich, während Kälte sie fast augenblicklich verkürzt. Regelloses Verhalten der Kurven ergab sich bei Personen mit erhöhter Labilität des Vasomotorensystems.

Mit der LANGESchen Methode untersuchte ZEITZ-KUCKENBURG die Capillaren bei BILLROTH-BUERGERScher Krankheit. HALPERT und unabhängig von ihm LEWIS und LANDIS haben Funktionsprüfungen der Capillaren bei RAYNAUDScher Krankheit beschrieben.

Die *Arteriographie* ohne Kontrastmittel ist nur bei Kranken ergiebig, bei denen das Gefäßrohr infolge degenerativer Veränderungen (Sklerose) schatten-

gebend geworden ist. Dies trifft nach MORRISON bei Kranken mit arteriosklerotischem und arteriosklerotisch diabetischem Brand in 55% der Fälle zu. Die Arteriographie mit Kontrastmittel (Uroselectan oder Abrodil) hat technisch den Nachteil, daß die operative Freilegung des Gefäßes nötig ist, da bei Punktion der Arterie durch die Haut nicht mit genügender Sicherheit geprüft werden kann, ob die Nadel tatsächlich zentral im Lumen liegt, so daß das hypertonische Kontrastmittel nicht periarterielle Entzündungsreize auslösen kann. Diese Gefahr soll nach LERICHE geringer sein, wenn man DOS SANTOS folgt, der Thorotrast von HEYDEN verwendet. Die Bilder werden zwar weniger kontrastreich, doch ist, da Thorotrast schmerzloser und weniger gewebsreizend ist, percutane Injektion möglich. Die Methode hat ziemlich weitgehende Verbreitung gefunden, da es einmal für den Chirurgen von Vorteil ist, die Höhe einer eventuellen Absetzung so direkt bestimmen zu können, andererseits wurde von DEMEL, SGALTZER und KOLLERT eine therapeutisch günstige Beeinflussung des Leidens durch die intraarterielle Injektion beobachtet. Zur Darstellung der verschiedenen Gefäßgebiete sind etwa folgende Mengen Abrodillösung erforderlich: Oberschenkel 15—20 ccm. Ober- und Unterschenkel 30—35 ccm, Unterarm und Hand etwa 30 ccm. Nach nicht zu langsamer Injektion erfolgt die Aufnahme am besten während noch die letzten 5 ccm injiziert werden. Nach SCHÜLLER ist es von Vorteil, den Blutstrom zentralwärts abzdrosseln und in das leere Gefäßsystem zu injizieren. Der Blutstrom wird nach Beendigung der Injektion freigegeben. Nach unseren Erfahrungen sind die Aufnahmen bei Injektion in die strömende Blutbahn nicht schlechter. Der starke Reiz der hypertonischen Salzlösung auf die Gefäßendothelien wird dagegen abgeschwächt.

Zur *Untersuchung des Blutes* sind alle der Klinik auf diesem Gebiete bekannten Untersuchungsmethoden zur diagnostischen Klärung peripherer Durchblutungsstörungen mit herangezogen worden. Ausgedehnte Untersuchungen über das Blut-Eiweißbild, den Salz- und Mineralgehalt des Blutes und seine Viscosität stellte SILBERT an. Ein eigenes Forschungsgebiet ließ die durch Arbeiten von KROGH, LEWIS und EBBECKE bedeutsam gewordene Frage entstehen, wie weit beobachtete krankhafte Gefäßreaktionen chemisch humoral bedingt wären. Eine Darstellung in Frage kommender Methoden würde den Rahmen der Arbeit weit übersteigen. Erwähnt sei die von HOFF zu klinischen Untersuchungen herangezogene Quaddelmethode, die gewisse Anhaltspunkte für den Gehalt eines Blutserums an vasodilatierenden Stoffen ergeben kann, wie die von BEUTEL und KLEIN in Anlehnung an LEWIS verwandte Methode zur näherungsweise Schätzung capillarpermeabilitätssteigernder Substanzen. Bei der Quaddelprobe wird das Serum des zu untersuchenden Blutes einer gesunden Person intracutan mit einem Vergleichsserum eingespritzt und die Größe der Quaddeln miteinander verglichen. Eine besondere Größe der Prüfquaddel gegenüber der Vergleichsquaddel spricht für vermehrten Gehalt vasodilatatorischer Stoffe. Spritzt man der Testperson einen indifferenten Farbstoff, z. B. Kongorot, intravenös ein, so tritt der Farbstoff in Quaddeln über, welche mit einem Serum aus besonders gereizten (z. B. Röntgenbestrahlung) oder erkrankten Bezirken (ungenügende Durchblutung) gesetzt wurden. Ist dies bei der Quaddel eines Prüfblutes der Fall, darf nach LEWIS auf einen vermehrten Gehalt dieses Serums an capillarpermeabilitätssteigernden Stoffen geschlossen werden.

## 2. Untersuchungsergebnisse.

„Gefäßleiden sind“, schreibt MORAWITZ, „modern geworden, d. h. die wissenschaftliche Kasuistik hat sich ihrer in reichem Maße bemächtigt.“ Der damit scheinbar hervorgebrachten Vermehrung tritt eine wirkliche Häufung dieser Krankheiten an die Seite, die dadurch bedingt ist, daß „die Menschen fast aller Kulturländer geistig und körperlich schwereren Belastungen ausgesetzt sind als früher und sich zwei ursächlich besonders wichtige Faktoren, nämlich das Rauchen und Einflüsse von Kältestrapazen (vor allem bei Kriegsteilnehmern) an vielen Stellen gehäuft haben“.

Unserer zusammenfassenden Darstellung von Untersuchungsergebnissen konnten wir dadurch ein reiches Material, vor allem aus dem Schrifttum ergänzt durch einige eigene Untersuchungen, zugrunde legen. Nur die markantesten Fälle unserer Beobachtungen sind in Stichworten in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellt.

Die Tabelle 1 faßt 9 Kranke mit BILLROTH-BUERGERScher Krankheit zusammen. Mit einer Ausnahme (Nr. 5) stellten wir ursächlich angeschuldigt infektiöse oder Kälteschäden fest. Nicotinmißbrauch lag nur in Fall 5 vor, hier auch rassischer Faktor (Jude). Ausschließlich konnte man das Leiden über viele Jahre verfolgen.

Tabelle 2 enthält Durchblutungsstörungen bei Diabetikern. Sklerose der tastbaren Arterien wurde bei ihnen nie vermißt, wenn auch in wechselnder Stärke angetroffen. Anamnese und Befund von weiteren 15 Kranken dieser Gruppe boten keine eindrucksvollen Abweichungen von den in der Tabelle angegebenen Daten. Ebenso haben wir darauf verzichtet, die meist einförmigen Anamnesen von 27 Kranken mit Altersbrand näher mitzuteilen.

Die RAYNAUDSche Krankheit beobachteten und untersuchten wir bei 3 Kranken, Frauen im Alter von 48, 42, und 27 Jahren. Nur bei der 48jährigen Patientin bestanden örtliche Nekrosen. Schwere Akrocyanose sahen wir bei 32 Kranken. 2 Kranke mit Polycythasmia vera boten das Symptomenbild der Erythromelalgie.

**Ambulant durchführbare Untersuchungen.** Für den Gang der Untersuchungen ist die *Anamnese beste Leiterin*. Schon die Angabe des Kranken, daß seine Beschwerden nicht ständig vorhanden sind, sondern anfallsweise in längeren oder kürzeren Zeitabständen, nicht selten von bestimmten äußeren Faktoren ausgelöst, auftreten, deutet mit Einschränkung auf funktionelle Erregbarkeitsstörungen hin, denn erfahrungsgemäß sind die Beschwerden bei organisch bedingten Gefäßleiden, wenn auch an Stärke wechselnd, meist ständig vorhanden. Andererseits zeigen schon vorhandene Gewebnekrosen an, daß es bereits zu anatomischen Veränderungen irgendwelcher Gefäßabschnitte gekommen sein muß. Oft führt der Kranke selbst den Beginn der Beschwerden auf eine Infektionskrankheit oder einen Kälteschaden zurück, Momente, die den Arzt an BILLROTH-BUERGER denken lassen. Liegen dann Jahre der Beschwerdefreiheit zwischen den jetzigen Krankheitserscheinungen und dem ursächlich angeschuldigten Schaden, wird man nach Brückensymptomen fahnden, früher nicht gekannte Empfindlichkeit gegen Kälte beachten und nach rheumatischen „Attacken“ fragen, die besonders dann an Wertung gewinnen, wenn sie von Temperaturerhöhungen begleitet waren. Die Verwertung der Angaben wird je nach dem Alter eine verschiedene sein. Die Angabe intermittierenden Hinkens wird bei jüngeren Personen an BILLROTH-BUERGER, bei älteren an diabetische oder arteriosklerotische Gefäßleiden denken lassen. Die Abhängigkeit der Beschwerden von äußeren Noxen muß berücksichtigt werden, wenn auch die Aussicht, hier richtungsgebende Charakteristica zu erfahren, geringer ist, da fast alle peripheren Durchblutungsstörungen gegen gleiche Noxen, vor allem Kälte,

Nässe und Genußgifte (Nicotin) empfindlich reagieren. Auch eine eingehend erhobene Vorgeschichte wird darum, von den organischen Gefäßleiden der späteren Lebensjahre vielleicht abgesehen, nur selten eindeutige Ausblicke auf die Diagnose erlauben, wobei die differentialdiagnostischen Erwägungen unter Einbeziehung der Akrocyanose besonders zwischen RAYNAUDScher und BILLROTH-BUERGERScher Krankheit schwanken werden.

**Puls, Hautfarbe und Sensibilität bei Lagewechsel.** Schon Verdacht auf periphere Durchblutungsstörungen veranlaßt den Arzt zur *Prüfung der peripheren Pulse*, da ihr Fehlen immer noch als sicheres Zeichen für das Vorliegen eines strombeengenden Prozesses am Gefäßsystem gilt. Diese Annahme ist aber nur mit Einschränkung gültig. Schon 1748 erwähnt MORGAGNI in seiner Abhandlung „Vom widernatürlichen Pulsschlage“ den „berühmten FANTONI“, der 1685 schrieb: „Ich sage noch einmal, man müsse sich hüten, daß man nicht nach den Fehlern des Pulses künlich das Urteil von den Polypen in den Gefäßen fällt, denn dieses hat in der That viele betrogen. Indessen kann es die Öffnung der Leichname behutsamer machen, denn man pflegt Polypen in den Gefäßen zu finden und doch ist ein gleicher und beständiger Puls vorhanden gewesen, hingegen fehlen bisweilen die Polypen und ist doch der Puls ganz und gar fehlerhaft befunden worden.“ MORGAGNI selbst gibt an, wie man die Untersuchung ergiebiger gestalten kann. „Übrigens lassen sich alle Fehler des Pulses wahrnehmen, wenn man mehrere Pulse und jedwede Pulsschläge insbesondere mit Fleiß beobachtet.“ — In neuerer Zeit stellten ALLEN und FREDERIK in einer größeren Statistik der Mayo-Klinik fest, daß in 13% der Fälle mit Extremitätenbrand die Fußpulse noch fühlbar waren. SCHNEYER zweifelt die Verwertbarkeit des Vorhandenseins oder Nichtvorhandenseins besonders der Fußpulse an, da diese auch bei Gesunden nicht selten fehlen, andererseits bei Kranken mit Altersbrand verstärkt fühlbar sein können. KAHLER und BUEGER vermissen den Puls an der Dorsalis pedis bei Gesunden in etwa 1% der Fälle. Fast immer wird in Zweifelsfällen die Betastung der drei übrigen Pulse der unteren Gliedmaßen Klärung bringen. ERB gab bereits an, daß bei Fehlen der Pulse der Arteria femoralis, der Poplitea und der Tibialis post. die Annahme eines organischen Gefäßverschlusses als gesichert gelten kann.

Sehr an Sicherheit gewinnt die Beurteilung des Pulses durch die Methode des Lagewechsels. Auch aus der entsprechenden Rubrik unserer Tabellen geht hervor, daß bei unseren Kranken fast ausnahmslos in der Horizontallage noch tastbare Fußpulse bei geringer Erhebung des Gliedes verschwanden. Die kritische Bedeutung der Winkelstellung von  $135^{\circ}$  kann gleichfalls abgelesen werden. Bei leichteren Erkrankungsfällen verschwinden die Pulse erst jenseits dieses Punktes. In einem Falle von BILLROTH-BUEGER (Fall 1) blieb auch der Puls der Dorsalis pedis trotz Nekrosen an der Großzehe bei fast senkrechter Erhebung fühlbar. Dasselbe beobachteten wir auch bei einem der Kranken mit Polycythaemia vera und den Symptomen der Erythromelalgie, während im 2. Falle von Erythromelalgie die Fußpulse auch in der Horizontallage fehlten. Bei den übrigen, zu den Angioneuropathien gehörenden Krankheitsbildern ist das Kleinerwerden oder Verschwinden der peripheren Pulse nicht die Regel. Einige Autoren berichten, daß der Radialis puls während eines RAYNAUD-Anfalls nicht tastbar gewesen sei. Entsprechende Beobachtungen werden von LEWIS angezweifelt.



Tabelle 1. Eigene Beobachtungen bei BÜRGERSCHEM Krankheits.

| Name<br>Alter<br>Geschlecht<br>Beruf                                      | Beginn<br>der<br>Beschwerden  | Lokaler Befund  | Peripherer<br>Puls<br>liegend<br>(erhoben) |       | Hautfarbe                           |                        | Reaktive<br>Hyperämie                            | Haut-<br>tempe-<br>ratur-<br>kurve<br>nach<br>Blutsperr | RR     | Blut-<br>zuck-<br>er<br>mg/% | Wa.R. | Ver-<br>ände-<br>rung<br>im<br>Ekg. |
|---|---|---|--|-------|-------------------------------------|------------------------|--|---|--------|------------------------------|-------|-------------------------------------|
|   |   |   | rechts                                     | links | hängend                             | liegend                |  |   |        |                              |       |                                     |
| I.<br>K. Schub.<br>19 Jahre,<br>männl.,<br>Markt-<br>hallenver-<br>käufer | 1928 Typhus. Seit<br>dieser Zeit Rheuma<br>im rechten Bein.<br>1930 Frostbeulen.<br>1931 Geschwüre                                  | I. Zehe rechts<br>hochrot und<br>geschwollen.<br>Nekrose am<br>Nagelfalz<br>(1931)              | +  | +     | rötlich                             | rot                    | unverzögert<br>fleckförmig                       | Typ I   | 120/70 | 100                          | Ø     | /                                   |
| II.<br>W. Vöb.,<br>25 Jahre,<br>männl.,<br>Reisender                      | Kein sicherer<br>Termin des Beginns.<br>Seit 6 Jahren von<br>Winter zu Winter<br>bei Landtouren<br>Verschlimmerung<br>des „Rheumas“ | I.—II. Zehe<br>links rot<br>geschwollen.<br>Schmierige<br>Blasen an der<br>Zehenkuppe<br>(1931) | +  | +     | rötlich<br>blau                     | rötlich<br>blau        | unverzögert<br>fleckförmig                       | Typ I   | 110/65 | 108                          | Ø     | /                                   |
| III.<br>E. Hartw.,<br>35 Jahre,<br>männl.,<br>Erd-<br>arbeiter            | 1929 im kalten<br>Winter Erfrierung<br>beider Füße und<br>Grippe. Jan. 1932<br>Nekrosen   | III., IV.,<br>V. Zehe rechts<br>blaublau.<br>Fußrücken blau<br>(1932)                           | Ø  | Ø     | rechts<br>blau<br>links<br>bläulich | blau<br>blau<br>normal | verzögert<br>fleckförmig                         | rechts<br>Typ Va<br>links<br>Typ I                      | 150/90 | 135                          | Ø     | /                                   |
| IV.<br>W. Eilm.,<br>34 Jahre,<br>männl.,<br>Lehrer                        | 1918 schweren<br>Kälteschaden im<br>Baltikum erlitten.<br>1925 Amputation,<br>linkes Bein. 1932<br>Nekrosen rechts.<br>1929 Angina  | I. Zehe schwarz,<br>II. u. III. blau-<br>blau, IV. hoch-<br>rot, starkes<br>Ödem (1932)         | Ø  | Ø     | blau                                | blau-<br>blau          | verzögert<br>fleckförmig,<br>teilweise<br>Fehlen | Typ III   | 145/85 | 100                          | Ø     | /                                   |
| V. Sa.,<br>53 Jahre,  | Seit 2 Jahren<br>zunehmend  | II. Zehe rechts<br>ödematös,  | +  | +     | rötlich-<br>blau                    | rötlich-<br>blau       | verzögert<br>fleckförmig                         | Typ III   | 135/70 | 115                          | Ø     | +                                   |

|  |   |  |                  |   |   |                                      |  |                  |         |     |   |   |
|--|---|--|------------------|---|---|--------------------------------------|--|------------------|---------|-----|---|---|
| männl.,<br>Gelehrter                                     | Schmerzen im<br>rechten Bein.<br>1931 Nekrosen<br>(Nicotin ++)  | Kuppe sehr rot,<br>Nekrosen am<br>Nagelfalz (1932)   | Ø<br>bei<br>100° | + |   | Nachröte<br>spät                     |  |                  |         |     |   |   |
| VI. A. U.,<br>32 Jahre,<br>männl.,<br>Schau-<br>steller  | 1923 Grippe.<br>1924 Gelenkrheu-<br>matismus. 1928<br>Nekrosen rechts.<br>1933 Gangrän<br>rechts, Nekrosen<br>links                                       | I.—III. Zehe<br>rechts rötlich-<br>blau, schmierig<br>belegt. V. Zehe<br>links kalt und<br>blau (1933)   | Ø                | Ø | blau,<br>rechts<br>blau<br>links<br>weniger<br>deutlich | blauß,<br>keine<br>Nachröte          | fehlt  | Typ Vb           | 100/60  | 125 | Ø |   |
| VII.<br>Alv.<br>Kov.,<br>33 Jahre,<br>männl.,<br>Monteur | 1916 Ruhr, bald<br>danach Erfrierung<br>der rechten Zehen.<br>1929 Winter<br>zuerst Schmerzen.<br>1933 Gangrän  | Alte Narben<br>I. Zehe rechts,<br>V. Zehe und<br>Fußrand lateral<br>blauschwarz,<br>geschwollen.<br>Links Zeige-<br>fingernekrosen<br>am Falz (1933) | +                | + | blau-<br>blauß  | schnell<br>blauß<br>Nachröte<br>spät | stark<br>verzögert,<br>fleckförmig               | Typ IIIa         | 125/90  | 95  | Ø | + |
| VIII.<br>Börri.,<br>52 Jahre,<br>männl.,<br>Beamter      | 1928 Angina mit<br>Absceß. 1929<br>intermittierendes<br>Hinken. 1932<br>schnell fortschrei-<br>tende Gangrän  | Beide Unter-<br>schenkel unter-<br>halb der Knie<br>glasig blaßblauß<br>mit Ödem   | Ø                | Ø | blau-<br>blauß  | blauß,<br>keine<br>Nachröte          | fehlt  | Typ Vb           | 200/110 | 300 | Ø | + |
| IX.<br>A. Hew.,<br>35 Jahre,<br>männl.,<br>Gipser        | 1916 schwerer<br>Kälteschaden,<br>Flandern. 1925<br>stückweise Ampu-<br>tation des rechten<br>Beins. 1930 Beginn<br>der Nekrosen links<br>und geschwollen | Rechtes Bein<br>unterhalb Knie<br>amputiert.<br>I.—II. Zehe<br>links blaßblauß.<br>Fußrücken rot<br>und geschwollen                                  | Ø                | Ø | blau  | blauß,<br>keine<br>Nachröte          | stark<br>verzögert,<br>angedeutet<br>fleckförmig | nicht<br>gemacht | 135/75  | 95  | Ø | Ø |

<sup>1</sup> Die Beobachtungen wurden zum Teil in der Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt a. Main, zum Teil in der Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Altona gemacht.

Tabelle 2. Beobachtungen bei diabetischer Gangrän.

| Name<br>Alter<br>Geschlecht<br>Beruf                 | Beginn<br>der<br>Beschwerden   | Lokaler Befund   | Peripherer<br>Puls<br>liegend<br>(erhoben) |       | Hautfarbe   |   | Reaktive<br>Hyperämie  | Haut-<br>tempe-<br>ratur-<br>kurve<br>nach<br>Blutsperrre | RR      | Blut-<br>zucker<br>mg/% | Wa.R.             | Ver-<br>ände-<br>rung<br>im<br>Ekg.      |
|--|--|--|--|-------|---|---|--|---|---------|-------------------------|-------------------|--|
|  |  |  | rechts                                     | links | hängend   | liegend                                     |  |   |         |                         |                   |  |
| H. Albs.,<br>56 Jahre,<br>männl.,<br>Schlach-<br>ter | Seit 20 Jahren<br>Diabetes. Seit<br>3 Jahren inter-<br>mittierend. Hinken.<br>Seit 8 Tagen<br>Gangrän  | Linke I. u.<br>II. Zehe gerötet,<br>geschwollen.<br>Schmierige<br>Geschwüre  | (+)  | Ø     | blau  | rötlich                                     | blaß, aber<br>Nachröte   | Typ III   | 135/80  | 208                     | Ø                 | +  |
| Normeb.,<br>57 Jahre,<br>männl.,<br>Arbeiter         | Seit 13 Jahren<br>Diabetes. Seit<br>1 Jahr inter-<br>mittierend. Hinken.<br>Seit 4 Wochen<br>Gangrän   | Links<br>I.—III. Zehe<br>blau, Fußrücken<br>und mediale<br>Fußwand<br>blaublaß                                     | +  | Ø     | blau-<br>blaß   | blau-<br>blaß                               | blaß sehr<br>spät,<br>wenig<br>Nachröte  | Typ III   | 165/100 | 232                     | Ø<br>Mein.<br>+++ | +  |
| Meier,<br>51 Jahre,<br>männl.,<br>Fischer            | Seit 9 Jahren<br>Diabetes. Seit<br>3 Jahren inter-<br>mittierend. Hinken.<br>Seit 14 Tagen<br>Blaufärbung der<br>rechten Zehe                  | II. Zehe rechts<br>schwarz. Um-<br>gebung bläulich   | (+)  | (Ø)   | blau  | Zehe<br>schwarz,<br>sonst<br>o. B.          | beide<br>Fuße er-<br>blassen,<br>Nachröte<br>gut   | Typ III   | 150/90  | 180                     | Ø                 | keine                                    |
| Blume,<br>61 Jahre,<br>weibl.,<br>Wash-<br>frau      | Seit 3 Jahren weiß<br>sie von ihrem<br>Diabetes. Damals<br>wurde die II. Zehe<br>rechts abgenommen,<br>jetzt Verfärbung<br>der IV. u. V. links | Rechts fehlt<br>II. Zehe. Links<br>IV. u. V. blau-<br>schwarz. Late-<br>raler Fußrand<br>und Fußrücken<br>blaublaß | (+)  | Ø     | links tief-<br>blau und<br>geschwol-<br>len, rechts<br>bläulich | links<br>blau-<br>blaß,<br>rechts<br>normal | links<br>schnell er-<br>blassend,<br>keine<br>Nachröte,<br>rechts er-<br>blassend,<br>Nachröte | rechts<br>Typ III<br>links<br>Typ Va                      | 170/100 | 176                     | Ø                 | Perpe-<br>tuelle<br>Ar-<br>rhyth-<br>mie |

|  | Typ Va   | 110/60   | 180                 | keine            |
|--|--|--|---------------------|------------------|
| Fiek.,<br>49 Jahre,<br>männl.,<br>Händler    | Seit 7 Jahren<br>Diabetes. Seit<br>1 Jahr inter-<br>mittierend. Hinken.<br>Im Anschluß an<br>Grippe Verfärbung<br>der rechten I. Zehe  | Ø  | Ø                   | +                |
| Bernas.,<br>70 Jahre,<br>weibl.,<br>Ehefrau  | Seit 25 Jahren<br>Zucker. Seit<br>7 Jahren Bein-<br>leiden. Rechts IV.<br>u. V. Zehe ampu-<br>tiert. Seit 3 Wo-<br>chen zunehmend<br>Schmerzen im Fuß                              | Ø  | Ø                   | +                |
| Weiner,<br>66 Jahre,<br>männl.,<br>Arbeiter  | Seit 4 Jahren<br>Diabetes und inter-<br>mittierend. Hinken.<br>Seit 1/2 Jahr vorher<br>durchgemachter<br>Grippe Schwel-<br>lungen links  | Ø  | Ø                   | Ø                |
| Berkh.,<br>52 Jahre,<br>männl.,<br>Reisender | Seit 12 Jahren<br>Diabetes. Seit<br>3 Jahren „Bein-<br>leiden“. Vor<br>2 Jahren Amputa-<br>tion des rechten<br>Unterschenkels.<br>Vor 1 Jahr Ampu-<br>tation der II. Zehe<br>links | Ø  | Ø                   | Ø                |
|  | I. Zehe rechts<br>blauschwarz<br>(Mumifikation)  | Ø  | Ø                   | +                |
|  | Rechte IV. u.<br>V. Zehe fehlen.<br>Links II. Zehe<br>geschwollen.<br>Geschwüre am<br>Fuß und Kuppe  | (+)<br>Ø   | Ø                   | +                |
|  | I.—III. Zehe<br>links<br>geschwollen,<br>geschwürig  | +  | +                   | Ø                |
|  | I. u. III. Zehe<br>geschwollen,<br>gerötet.<br>Geschwür an<br>der Kuppe  | +  | (0)<br>nach<br>140° | +                |
|  | blauschwarz  | blauschwarz  | blauschwarz         | blauschwarz      |
|  | normal   | rechts<br>bläulich,<br>links<br>stark<br>cyano-<br>tische<br>Marmo-<br>rierung | normal<br>normal    | blau-<br>schwarz |
|  | blau,<br>keine<br>Nachröte   | blau-<br>schwarz   | blau-<br>schwarz    | blau-<br>schwarz |
|  | er-<br>blassend,<br>aber<br>deutliche<br>Nachröte  | blau   | normal              | normal           |
|  | verzögert<br>fleckförmig   | verzögert<br>gleichmäßig<br>schwach  | links fehlt         | links fehlt      |
|  | Typ III  | Typ Va   | Typ Va              | Typ Va           |
|  | 170/85   | 140/80   | 160/90              | 160/90           |
|  | Ø  | Ø  | Ø                   | Ø                |
|  | keine  | keine  | keine               | keine            |
|  | Perpe-<br>tuelle<br>Ar-<br>rhyth-<br>mie   | +  | +                   | +                |
|  | Myo-<br>kard-<br>scha-<br>den  | Ø  | Ø                   | Ø                |

Das Fehlen bzw. die Kleinheit des peripheren Pulses darf bei Vorhandensein anderer gleichwertiger Symptome für die Annahme organischer Gefäßeinengungen verwertet werden. Differentialdiagnostisch sind nach PAL Gefäßanomalien bzw. hohe Teilung der Gefäße auszuschließen. Auch an das Vorliegen einer Isthmusstenose muß gedacht werden, besonders dann, wenn bei fehlenden Beinpulsen einseitiges Fehlen der Unterarmpulse festgestellt wird (RATSCHOW und AHREND). QUINCKE beschrieb in ZIEMSENS Handbuch, daß die peripheren Pulse auch bei Kranken mit Aorta angusta und hochgradiger Dysplasie der Gefäße bisweilen nicht fühlbar sein könnten.

Nach der Prüfung des Pulses bieten die *Veränderungen der Hautfarbe* das augenfälligste Symptom. Die Kranken bilden zwei Gruppen, je nachdem die Farbänderungen der Haut nur anfallsweise und vorübergehend auftreten oder dauernd vorhanden sind, wobei sie teilweise an bestimmte Lagen und Bewegungen gebunden sind. Bei Darstellung und Deutung dieser Veränderungen halten wir uns an Arbeiten von LEWIS, LEWIS-PICKERING und LEWIS, PICKERING und ROTHSCHILD.

Von den Angioneuropathien liefert vornehmlich der Morbus RAYNAUD während des nekrosefreien Stadiums jene Gruppe, in der Farbänderungen nur anfallsweise auftreten. Außerhalb des Anfalls bzw. beim Fehlen von Mitbedingungen, die den Anfall auslösen können, läßt sich die Hautfarbe durch Lagewechsel und Bewegungen nicht verändern. Im Anfall werden die Glieder an den distalen Enden beginnend zuerst blau und dann bei Bewegungen, vor allem beim Erheben auch blaß. Diese Färbung ist, solange der Spasmus anhält, durch Lageänderungen nicht zu beeinflussen. Nach Lösung des Spasmus tritt, solange keine organischen Gefäßveränderungen vorhanden sind, eine diffuse reaktive Hyperämie auf. Von den übrigen Angioneuropathien weisen die Akrocyanose und die Erythromelalgie Veränderungen der Hautfarbe auf. Bei beiden Krankheiten treten die Farbveränderungen, das Rot bei der Erythromelalgie, die Blaufärbung bei den Akrocyanosen, weniger anfallsweise auf, sind aber an bestimmte auslösende Faktoren geknüpft. Die Rötung der Erythromelalgie kommt besonders bei Einwirkung von Wärme deutlich heraus, die Blaufärbung der Akrocyanosen wird durch Herabhängen der Glieder und in der Kälte verstärkt oder überhaupt erst sichtbar. Während der bedingenden Faktoren sind die Farbänderungen bei beiden Krankheiten nur schwer zu beeinflussen, so geht die Blaufärbung der Akrocyanosen, die beim Herabhängen der Glieder besteht, selbst bei Einwirkung von Wärme nur langsam oder gar nicht zurück, während umgekehrt bei anhaltender Kälteeinwirkung das Erheben über die Horizontallage die Farbänderungen nicht zum Verschwinden bringt. Allgemein kann deshalb für Angioneuropathien gelten, daß Lageänderungen die bestehenden Farbveränderungen der Haut nur wenig beeinflussen.

Die organischen Erkrankungen der Blutgefäße zeigen im Gegensatz dazu Farbänderungen, die dauernd vorhanden und durch Lagewechsel deutlich beeinflussbar sind. Sie zeigen sich bei einem Teil der Kranken als intensive Rötung, die in Frühfällen in der Ruhe und bei Fernhalten schädigender Einflüsse zurückgeht, während bei anderen Kranken die Glieder auch in der Ruhe gerötet bleiben. Bei diesen Kranken kommt es beim Stehen und bei Bewegungen schon zu einem Bläu- seltener auch bereits zu einem Blaßwerden (LEWIS). In diesem Stadium kommen die Kranken vielfach in die Beobachtung des Arztes, der durch

Lagewechsel dann feststellt, daß nicht nur nach längerer Belastung sondern auch nach dem Erheben ein allmähliches Erblassen eintritt. Eindrucksvoller sind Hautfarbveränderungen bei Kranken, bei denen bereits nekrotische Prozesse bestehen. Schon in der Horizontallage weisen sie eine rötlich blaue Verfärbung auf, die beim Erheben sehr viel schneller erblaßt. Beim Herunterhängen kommt es zu einer besonders starken Blaufärbung, die nach längerer Zeit von ödematöser Schwellung und Schweißabsonderung begleitet wird. Schließlich sehen wir auch Kranke, bei denen die Glieder schon in der Ruhe bläulich blaß sind, um bei jeder Bewegung nach oben oder unten in leichenartige Blässe überzugehen. Ergänzt man diese Beobachtungen durch das von FEIL und WERMER beschriebene Phänomen, daß bei längerem Hochhalten die vorher blassen Stellen durch eine unregelmäßige fleckförmige Rötung abgelöst werden, so findet man, daß diese Erscheinung besonders stark bei den Kranken ausgeprägt ist, die auch bei Horizontallage eine Rötung aufwiesen. Bei den Kranken, bei denen das Erblassen nach Hochheben des Gliedes rasch eintrat, tritt die dann blaßrosa aussehende Nachrötung sehr viel langsamer auf. Sie fehlt völlig in allen Fällen, wo in der Horizontallage die bläuliche Verfärbung herrschend war.

Bei Bewertung der Farbänderungen folgt man am besten LEWIS, dessen Farbskala wir erwähnten. Die dauernde Rötung eines Gliedes kann danach Stase in arteriellen Endgefäßen bedeuten. Bleibt Rötung in der Ruhe und bei horizontaler Lage bestehen, ist unlösliche Stase zu erwägen. Die Blaufärbung beruht auf abnormer Füllung der subpapillären Venenplexus (LEWIS und PICKERING). Sie ist nach LEWIS ein verlässliches Zeichen für eine langsame Hautdurchblutung. Andererseits kann unter anderen Bedingungen auch bei sehr langsamer Durchblutung die Haut hellrot sein. Dies ist der Fall, wenn die Haut ungewöhnlich kalt ist (unter 10 oder 15° C). Der Grund hierfür ist nach LEWIS, daß das Blut bei niedrigen Temperaturen wenig von seinem Sauerstoff abgeben kann. Erzeugt man bei veränderter Hautfarbe durch Druck örtliche Blässe, spricht langsames Zurückkehren der ursprünglichen Farbe für verlangsamte Strömung, dagegen darf schnelles Zurückkehren nicht im umgekehrten Sinne gedeutet werden, da es auch eintritt, wenn die Blutströmung in der betreffenden Extremität unterbrochen ist und die Haut bereits „strotzend mit Blut gefüllt ist“. WOLLHEIM prägte den Begriff vom Versacken des Blutes in diesen Strombezirken. Die fast immer gleichzeitig vorhandene pralle Füllung der Venen spricht für gestörten Rückfluß, dabei zeigt das Leerlaufen der venösen Gefäße beim Erheben des Gliedes, daß die venösen Bahnen selbst keine Stromhindernisse enthalten. Beim Erheben der Glieder bleiben die Strombetten der leerlaufenden Venen fast stets als tiefe Dellen sichtbar. Das Blaßwerden der Glieder beim Erheben beweist, daß der sonst im Bereich arterieller Strömung fast belanglose hydrostatische Faktor infolge fortgeschrittener Strömungshindernisse bedeutsam wird und genügenden arteriellen Zustrom unmöglich macht. In Parallele zu dieser Beobachtung darf auch das Erblassen der Glieder nach längerer Bewegung *nicht*, wie es vielfach geschehen ist, *als Zeichen für Spasmen gewertet werden*, vielmehr kann auch hier der Kreislauf infolge der örtlichen Stromhindernisse den gesteigerten Anforderungen eines arteriellen Zustroms nicht nachkommen. Die Stromhindernisse lernten wir beim Morbus RAYNAUD als örtliche Spasmen kennen, häufiger bestehen sie in anatomischen Einengungen der Strombahn. Dagegen spricht das Erblassen bei Arbeit gegen

anatomische Hindernisse in den Venen, da man annehmen darf, daß es hier durch die Muskelbewegungen zum Leermassieren der venösen Gefäße bei unzureichender Nachströmung von der arteriellen Seite kommt. Die Hemmung des arteriellen Zustroms vermindert die *Vis atergo*, wodurch das Liegenbleiben des Blutes in den subpapillären Plexus — die Ursache der Blaufärbung — bedingt ist.

Nach den vasographischen Untersuchungen von SCHADE und WOHLLEBEN ist auch eine Förderung des Venenblutes durch arteriopulsatorische Stromstöße von seiten der großen Arterien in Erwägung zu ziehen. Der Fortfall dieses Faktors durch krankhafte Wandveränderungen der großen Arterien könnte deshalb ebenfalls für Stauungen im Venengebiet Bedeutung haben. Wie weit andere Faktoren der venösen Rückflußregulation eingreifen, z. B. auch eine veränderte H-Ionenkonzentration im kranken Gewebe, konnte noch nicht sicher entschieden werden. Ungeklärt ist das Phänomen von FEIL und WERMER, also die Spät-rötung im schlecht durchbluteten Hautgewebe. FEIL und WERMER wiesen darauf hin, daß die Erscheinung an das Vorhandensein erweiterungsfähiger Hautgefäße gebunden ist. Die Nachrötung tritt nicht mehr auf, sobald die Zirkulation in den terminalen Strombezirken erloschen ist. Die Annahme, daß Gewebsabbaustoffe hier wirksam werden und eine abnorme Weitenstellung der Endstromgefäße bewirken, liegt nahe, ist aber nicht unbestritten, da auch hydrodynamisch bedingte unterschiedliche Weitenstellung einzelner Gefäßabschnitte das Phänomen erklären können.

Für die Angioorganopathien folgt aus diesen Untersuchungen: mit der Lage schnell wechselnde Farbänderungen legen die Annahme eines organisch bedingten Gefäßleidens nahe. Solange vorwiegend Rötung besteht, die Glieder beim Erheben nur langsam erblassen und eine deutliche Nachrötung zeigen, ist die Zirkulationsstörung als leichte anzusehen und es kann erwartet werden, daß sie bei genügender Ausbildung von Kollateralen behoben werden kann. Das Blauwerden der Glieder ist besonders, wenn es in der Horizontallage bestehen bleibt, ein Zeichen ausgedehnter anatomischer Veränderungen der arteriellen Gefäßbahnen. Kommt es nach Erheben der Glieder im Anschluß an das Blauwerden zu einer Nachrötung, ist die Prognose nicht unbedingt schlecht, das Ausbleiben derselben, vor allem aber das Anhalten der Blässe in der Horizontale, muß als schwerstes Stadium gewertet werden. Für das einzelne organische Gefäß-leiden sagen die Farbänderungen nichts bestimmtes aus, sie treten bei der BILLROTH-BUEGERSchen Krankheit so auf, wie bei jeder anderen Form der organisch bedingten Durchblutungsstörungen.

Prüfungen auf *Sensibilitätsstörungen* werden zweckmäßig mit den Untersuchungen der Hautfarbveränderungen zusammen vorgenommen. Subjektive Empfindungsstörungen und Schmerzen sind ähnlich den Farbänderungen nur bei einem Teil der Kranken ständig vorhanden, während sie bei anderen anfallsweise oder bei Einwirkung besonderer Faktoren auftreten. Vor allem beim Morbus RAYNAUD ist das Auftreten von Schmerzen an den Anfall gebunden. Erythromelalgie ist von chronischen Schmerzen begleitet, die in ihrer Stärke wechseln und durch Wärmeeinwirkung verschlimmert werden, während Kranke mit Akrocyanosen kaum über Schmerzen klagen. Das QUINCKESche Ödem kann mit schmerzähnlichen Zuständen einhergehen, die Sklerodermie verursacht wenig subjektive Empfindungsstörungen. Bei den organischen Gefäßleiden

gehen die Schmerzen mit der Schwere des Krankheitsstadiums parallel. In leichteren Fällen treten sie nur bei Belastung und bei längerem Hochhalten der Glieder auf. In schweren Fällen sind sie auch in der Ruhe vorhanden und werden durch Reize, die eine Mehrdurchblutung anfordern, bis zur Un-erträglichkeit gesteigert.

Bei objektiver Sensibilitätsprüfung findet man gesteigerte Empfindlichkeit der unzureichend durchbluteten Gebiete gegen stärkere Berührung und Druck. Die Zone der gesteigerten Empfindlichkeit erstreckt sich meist weiter als die Hautfarbveränderungen reichen. Sie nimmt beim Erheben des Gliedes an Ausdehnung zu. SCHLESINGER gibt an, daß die Zonen der gesteigerten Schmerzhaftigkeit gegenüber Druck dem tatsächlichen Ausbreitungsgebiet der Durchblutungsstörung entsprechen. In vielen Fällen findet man, daß die Sensibilitätsstörung weiter reicht, als es auf Grund anderer Untersuchungsreaktionen dem tatsächlich von der Durchblutungsstörung befallenen Bezirk entspricht. Im Gegensatz zu der Empfindlichkeit gegen Druck ist die Reizschwelle für feine Berührungen der Haut höher gerückt, die Empfindlichkeit gegen feine Berührungen ist also herabgesetzt. Die Bezirke der herabgesetzten Sensibilität der Haut sind meist weniger ausgedehnt als die Schmerzzonen, gehen aber ebenfalls über den Bereich der Farbänderungen hinaus. Auch sie verschieben sich bei Lageänderungen und nehmen bei Erheben des Gliedes an Ausdehnung zu, während sie beim Herabhängen eingeengt werden. Auch ihnen kommt nur näherungsweise die Eignung zu, den kranken Prozeß örtlich zu determinieren. Dagegen spricht ein völliges Erlöschen aller Berührungsempfindungen fast mit Sicherheit für totale Ausschaltung der örtlichen Durchblutung. Nicht selten können so der unabwendbaren Nekrose verfallene Gewebsbezirke erkannt und operativ entfernt werden, bevor sie durch Gangränisierung die Heilungsaussicht des Grundleidens stören.

**Reaktive Hyperämie.** Als *reaktive Hyperämie* bezeichnet man die diffuse Rötung der Haut, die 1—2 Sekunden nach Lösung einer Blutsperrre beim Gehen einsetzt. Sie ist um so stärker und nachhaltiger je länger die Blutsperrre bestanden hat. Der Vorgang wurde von BIER als „echter Lebensvorgang“, der von Nervenwirkungen nicht abhängig ist, erkannt. Den Chirurgen war schon lange geläufig, daß die reaktive Hyperämie in Gebieten, in denen jede Zirkulation erloschen ist, nicht mehr hervorgerufen werden kann. Unter dem Namen der Moscovitzschen Probe wurde die Reaktion an chirurgischen Kliniken benutzt, um vor Amputationen die Absetzungshöhe zu bestimmen. Systematische Untersuchungen an Kranken mit allen Arten von Durchblutungsstörungen, wie sie von LEWIS vorgenommen wurden, zeigten, daß es außer diesem groben Ausfall fließende Übergänge vom normalen Auftreten über das allmähliche Schwächerwerden bis zum völligen Ausbleiben gibt. Die jeweilige Form des Auftretens ist vom Grad der Durchblutungsstörung abhängig.

Als Abweichungen von der Norm können für die praktische Diagnostik folgende *Standard-Fehlausfälle* aufgestellt werden.

1. *Überstarkes Auftreten:* a) zeitlich prompt, b) zeitlich verzögert.
2. *Abgeschwächtes Auftreten:* a) zeitlich prompt, b) zeitlich verzögert.
3. *Normales (gleichmäßig diffuses) aber zeitlich verzögertes Auftreten.*
4. *Fleckförmiges Auftreten:* a) zeitlich prompt, b) zeitlich verzögert.



Überstarkes Auftreten: Die Bedingungen für diesen Ausfall der reaktiven Hyperämie ergibt eine Schlußfolgerung BIERs. „Die Stärke der reaktiven Hyperämie ist dem Sauerstoffhunger der Gewebe direkt proportional.“ Man könnte also erwarten, in jedem unzureichend mit arteriellem Blut versorgten Gewebsbezirk eine verstärkte reaktive Hyperämie auslösen zu können. Das trifft zu, soweit nicht irreparable Gefäßverschlüsse eine gesteigerte Blutzufuhr unmöglich machen oder wenn es unter gegebenen Bedingungen gelingt, durch den Reiz des wiedereinschießenden Blutes unter üblichen Bedingungen sperrende Faktoren aufzuheben. In diesen Momenten werden wir die Ursache dafür suchen müssen, daß die reaktive Hyperämie bei den Akrocyanosen regelmäßig weit über die Norm gesteigert ausfällt; die Zeit bis zum Auftreten der Reaktion ist dabei freilich fast immer verlängert. Die Rötung erreicht erst allmählich ihre stärkste Intensität, um dann länger als beim Normalen anzuhalten. Einen stärkeren Ausfall der reaktiven Hyperämie findet man auch beim Morbus RAYNAUD, und zwar nach Lösung der den Anfall bedingenden Gefäßspasmen, während außerhalb der Anfälle die Stärke der reaktiven Hyperämie der des Normalen entspricht. Ähnliche Ursachen dürften auch der von AHRENDT und RATSCHOW bei einer Isthmusstenose gemachten Beobachtung zugrunde liegen, bei der die im Unterdruckgebiet liegenden Bezirke (beide Beine, linker Arm) eine wesentlich stärkere reaktive Hyperämie zeigten als die unter Hochdruck durchbluteten Bezirke des Überdruckgebietes (rechter Arm).

Ein wechselndes Verhalten zeigen Personen mit allgemein gesteigerter vasomotorischer Erregbarkeit. Wiederholt wurde auch bei ihnen der überstarke Ausfall der reaktiven Hyperämie beobachtet, während in anderen Fällen statt der erwarteten Verstärkung eine erheblich abgeschwächte Reaktion auftrat.

*Hochgradige Abschwächung, ja Fehlen der reaktiven Hyperämie* ist das Zeichen fast aufgehobener Blutströmung. Dies ist überwiegend eine Folge anatomischer Strombahnverlegungen, wird im RAYNAUDSchen Anfall aber rein funktionell bedingt. Kranke mit Morbus RAYNAUD verhalten sich also in und außerhalb des Anfalls verschieden. Löst man während eines Anfalls die reaktive Hyperämie aus, so kommt es bis zu den Fingerwurzeln zu einer gleichmäßigen Rötung, die hier scharf abschneidet, während die Finger selbst blau oder blaß bleiben (LEWIS).

In den schwersten Fällen anatomischer Strombeugung fehlt die reaktive Hyperämie. Durch die Arteriographie konnten DEMEL-SGALITZER und KOLLERT sowie SCHÜLLER bei solchen Fällen zeigen, daß die arteriellen Gefäßbahnen auf weite Gefäßstrecken für das Kontrastmittel fast undurchdringlich geworden waren. Besonders häufig kommen der arteriosklerotische und der arteriosklerotisch-diabetische Brand in dieses Stadium, während es bei BILLROTH-BUEGER seltener beobachtet wird.

*Normales* (gleichmäßig diffuses), *aber zeitlich verzögertes Auftreten* der reaktiven Hyperämie beschrieben LEWIS, PICKERING und ROTHSCILD vor allem bei Kranken, die über intermittierendes Hinken klagten, ohne daß auffallende Zeichen einer Durchblutungsstörung vorhanden waren. Diabetiker und Arteriosklerotiker bilden diese Gruppe fast ausschließlich.

Die *fleckförmige Ausbildung* der reaktiven Hyperämie besteht darin, daß an Stelle der gleichmäßig diffusen Rötung scheinbar blasse Flecken auftreten, die dadurch vorgetäuscht werden, daß sich die Rötung auf einzelne unregel-

mäßig verlaufende Streifen und Stränge beschränkt. Diese nehmen allmählich an Ausdehnung zu, so daß man den Eindruck gewinnt, als ob von roten Inseln allmählich eine Rötung in blasse Bezirke hineinwüchse. Einzelne Gewebspartien halten die Blässe während der ganzen Beobachtung.

Das *unverzögert fleckförmige Auftreten* der reaktiven Hyperämie sahen wir nur selten, und zwar bei Kranken mit BILLROTH-BUERGER (Nr. 1 und 2 der Tabelle), bei denen krankhafte Erscheinungen erst seit kurzem bestanden. Ähnliche Beobachtungen sind von STEEL mitgeteilt worden. *Verzögert fleckförmig* beobachtet man die reaktive Hyperämie sehr häufig, und zwar bei Kranken mit organischen Gefäßleiden, die man nach klinischen Gesichtspunkten als mittelschwer bezeichnen würde. So zeigte die Mehrzahl der Kranken mit Billroth-Burger diese Form der reaktiven Hyperämie.

Hinsichtlich der physiologischen Grundlagen der reaktiven Hyperämie sei auf die Arbeiten von BIER verwiesen. Seine grundlegenden Experimente dürfen als bekannt vorausgesetzt werden. Die Untersuchungen HINTZES sind bei den Hauttemperaturmessungen erwähnt worden. Die reaktive Hyperämie ist danach ein an das Verhalten der kleinen Blutgefäße gebundener Vorgang. Bei ungenügender Blutversorgung, und zwar schon während einer nur kurze Zeit währenden Blutsperrung, kommt es zu einer Weitstellung der kleinsten Blutgefäße, nach BIER eine Reaktion auf vermehrt gebildete oder nicht hinreichend fortgeschaffte Gewebsabbauprodukte. Das wiedereinströmende Blut wird infolge besonderer Regulationsvorgänge zuerst hauptsächlich den weitgestellten Endstromgefäßen zugeführt. Auf Grund dieser genügend gesicherten Kenntnisse darf man die *Ursache krankhafter Abweichungen der reaktiven Hyperämie vor allem im Bereich der kleinen Blutgefäße suchen*, besonders dann, wenn das prompte Auftreten von Rötungen anzeigt, daß die Gesamtblutzufuhr nicht wesentlich beeinträchtigt sein kann. Andererseits kann man sich leicht davon überzeugen, daß wesentliche Verzögerungen oder Ausbleiben der Reaktion an nachweisliche Stromhindernisse der größeren Gefäßbahnen geknüpft ist (LEWIS, ROTHSCHILD). Damit erlaubt also die reaktive Hyperämie näherungsweise zu bestimmen, ob die krankhaften Prozesse mehr in den kleinen oder mehr in den großen Blutgefäßen oder in beiden zu suchen sind. Die Standard-Fehlausfälle wird man deshalb in Anlehnung an LEWIS folgendermaßen deuten dürfen:

1. *Überstarkes Auftreten der reaktiven Hyperämie* weist auf ungenügende Blutversorgung als chronischen Zustand hin, während die zuführenden Gefäße nicht hochgradig eingengt sein können.

2. *Normales verzögertes Auftreten* deutet auf krankhafte Prozesse im Bereich der großen Arterien hin, die bei steigenden Anforderungen an die Blutversorgung eine genügende Zufuhr unmöglich machen.

3. Das *fleckförmig prompte Auftreten* der reaktiven Hyperämie spricht am ehesten dafür, daß die lumenverschließenden Prozesse vornehmlich in den kleinen Blutgefäßen lokalisiert sind, während die großen Gefäßbahnen die Funktion genügender Blutzufuhr hinreichend erfüllen.

4. Das *fleckförmig verzögerte Auftreten* ist das Zeichen für eine Erkrankung der großen und kleinen Blutgefäße.

Eine zureichende Trennung in organische und funktionelle Stromhindernisse erlaubt die Methode nicht.

**Nervenausschaltung, Wärme- und Kältereizung, Nagelabblassen nach E. HOFFMANN.** Zur Entscheidung dieser Frage ist in Zweifelsfällen die *Anästhesierung* der großen Nervenstämmen nach LEWIS die Methode der Wahl. Derartige Schwierigkeiten sind mitunter gegeben, da die BILLROTH-BUERGERSche Krankheit symmetrisch auftretend an den Händen beobachtet wurde (CONSTAM, NIEMEYER, MEYER), während typische RAYNAUD-Anfälle an beiden Beinen auch bei Männern beschrieben worden sind (SUSSI LUIGI). Nach Anästhesierung der zugehörigen Nerven gehen rein funktionell bedingte Gefäßverengungen und selbst Spasmen nach kurzer Zeit zurück. Aus dem Nachlassen der Schmerzen und der bald einsetzenden Hautrötung kann der Arzt die Diagnose dann mit Sicherheit ablesen. Bei negativem Ausfall der Probe ist zunächst zu prüfen, ob die Injektion den Nerv auch tatsächlich erreichte. Erst nach Wiederholung des Versuchs darf das Vorliegen eines organischen Gefäßleidens angenommen werden. Zu beachten ist, daß auch beim Morbus Raynaud im Endstadium organische Gefäßveränderungen besonders im Bereich der Nekrosen aufzutreten pflegen, womit der negative Ausfall der Probe in diesem Stadium weniger sicher verwertbar ist. Die Anästhesierung hat außerdem die Bedeutung, daß sie Ausichten auf den Erfolg einer eventuellen periarteriellen Sympathektomie erlaubt. In diesem Falle ist es von Vorteil, den Index vascularis durch thermoelektrische Messung der Hauttemperatur vor und nach Anästhesierung im Ausbreitungsgebiet des Nerven zu bestimmen. LEWIS rät, die periarterielle Sympathektomie nur auszuführen, wenn ein Temperaturunterschied von mindestens  $10^{\circ}$  gemessen wurde.

Die Prüfung der Gefäßreaktionen auf *thermische Reize* ist ebenfalls für die Differentialdiagnose zwischen funktionellen und organischen Durchblutungsstörungen anwendbar. Sie ist besonders geeignet, wenn der Kranke im Intervallstadium kommt, also die Art der Durchblutungsstörung nicht aus sichtbaren Veränderungen erkannt werden kann. Die Angaben des Kranken lassen nur selten klar erkennen, ob seine „Schmerzanfälle“ einem für die BILLROTH-BUERGERSche Krankheit „typischen Schub“ entsprechen, oder Gefäßkrisen im Sinne RAYNAUDs sind. Den RAYNAUDschen Anfall kann man durch Anwendung der nach LEWIS als kritisch bezeichneten Temperaturen von  $12-18^{\circ}$  meist künstlich auslösen und die Diagnose so sichern. LEWIS gewann diese Beobachtung dadurch, daß RAYNAUD-Kranke bei diesen Außentemperaturen vielfach Anfälle haben, die sich meist in der Wärme lösen. Er prägte den Begriff, daß „die Gefäße des RAYNAUD-Kranken sklavisch der Außentemperatur folgen“. Zur diagnostischen Prüfung bringt man Finger oder Zehen des Kranken am besten in ein Wasserbad von  $12-18^{\circ}$ , in dem der RAYNAUD-Kranke spätestens nach 10—15 Minuten schmerzhaft Sensationen verspürt. Nach 15—20 Minuten kommt es zur typischen Synkope. Durch Anwendung von Wärme können die Schmerzen bald wieder gestillt werden. LEWIS gibt an, daß etwa ein Viertel der RAYNAUD-Kranken dieses Verhalten gegenüber Untertemperaturen nicht zeigen. Bei unseren 3 Kranken gelang die künstliche Auslösung des Anfalls nur einmal nach der Regel. Im 2. Fall fiel die Probe negativ aus, während die 3. Patientin nur mit Schmerzen, aber nicht mit typischer Synkope reagierte. Bleibt der Anfall aus, wird man die Glieder des Kranken in warmes Wasser von  $40^{\circ}$  bringen, wo bei Vorliegen organischer Strombahneinengungen alsbald Schmerzen und Blaufärbung auftreten.

ZLOCISTI hat diese Beobachtung zu einer besonderen „colorimetrischen“ Methode für die Dysbasiediagnose ausgebaut. Er unterscheidet im Symptomenkomplex der Dysbasia intermittens zwei Formen, einen Typus A, bei dem die arteriosklerotische Beeinträchtigung der Gefäßwände, und einen Typus B, bei dem das spastische Moment vorherrschen soll. Bei seiner Funktionsprobe stellt der Kranke seine Füße zunächst in heißes Wasser. Während der normale Fuß dabei krebsrot wird, verfärbt sich der kranke dunkelblau cyanotisch. ZLOCISTI erklärt das Phänomen damit, daß im Gegensatz zur Reaktion des normalen Fußes, der mit maximaler Dilatation der Capillaren, Präcapillaren, Arteriolen reagiere, in dem kranken Fuß durch die Wärme ein Gefäßkrampf der zuführenden Arterie entstehe, der zu einer Blutstase führe. Übergießt man die Füße nach dem warmen Bade mit tiefgekühltem Wasser, so werden die des Gesunden für einen kurzen Augenblick blaß, um dann erst ihre zartrosa Farbe anzunehmen. Bei den Kranken vom Typ B dagegen verschwindet die Cyanose bei Übergießen mit eiskaltem Wasser sehr schnell, um einer „krebssroten“ Farbe zu weichen und dann langsam ins normale zu verblassen. Kranke vom Typ A dagegen sollen weder in heißem noch in kaltem Wasser typische Farbreaktionen geben.

Der Deutung dieser Versuche wurde von ROTHSCHILD auf Grund gemeinsamer Untersuchungen mit LEWIS widersprochen, da für die Annahme, daß bei Dysbasia intermittens die Arterien auf Wärme mit einem Gefäßkrampf statt mit einer Dilatation reagieren trotz zahlreicher dahingehender Behauptungen in der Literatur keinerlei Stütze besteht, weder durch einwandfreie klinische Beobachtungen noch durch Experimente. *Das Dunkelblau-cyanotischwerden des Fußes in der Wärme spricht nicht für Gefäßspasmus* in der zuführenden Arterie, sondern nach LEWIS dafür, daß die zuführenden größeren Arterien strukturell mechanisch verändert sind. Die Dilatationsfähigkeit solcher Gefäße ist aber, wie LEWIS, PICKERING und ROTHSCHILD mit den verschiedensten experimentellen Anordnungen nachweisen konnten, weitgehend eingeschränkt. Die beobachtete Farbreaktion ist nach LEWIS hauptsächlich eine Folge einer Erweiterung subpapillärer Venenplexus. Auf Einzelheiten dieser Vorgänge haben wir bereits bei Beschreibung der Farbreaktionen hingewiesen. Nach ROTHSCHILD ergibt sich deshalb aus dem Ergebnis der Funktionsprüfung von ZLOCISKI kein Anhaltspunkt für die Diagnose *Dysbasia angiospastica*, deren Vorkommen LEWIS überhaupt skeptisch gegenübersteht.

Eine andere Methode zur Verwertung der Wärmereaktion peripherer Gefäße geben LANDIS und GIBBON jun. an. Beim Eintauchen der Unterarme und Hände in warmes Wasser tritt auch an den unteren Extremitäten eine Gefäßerweiterung auf, die ihren Ausdruck in einem deutlichen Anstieg der Hauttemperatur findet. Das Verhalten dieses Wärmeeanstiegs untersuchten LANDIS und GIBBON bei 24 Patienten, die klinische Erscheinungen peripherer Gefäßstörung aufwiesen. Die Unterarme der Kranken wurden bis zum Ellenbogen in warmes Wasser von 43—45° getaucht. Beim Gesunden betrug normalerweise die Hauttemperatur der Zehen nach 35 Minuten 31,5—32°. Das gleiche Verhalten zeigten Kranke, die Symptome peripherer Gefäßstörungen, z. B. Kältegefühl, Cyanose und Schmerzen aufwiesen, ohne daß Anhaltspunkte für organische Erkrankung der peripheren Arterien gegeben waren. Kranke mit Thrombangiitis und Arteriosklerose aber ließen den Wärmeeanstieg der Zehen entweder ganz vermissen oder zeigten ihn in sehr viel schwächerer Ausprägung. Auch andere Methoden wiesen

bei diesen Kranken auf eine Herabsetzung vasodilatatorischer Reaktionen hin. Zur diagnostischen Orientierung wird angegeben, daß bei einer Hauttemperatur der Zehen von  $31,5^{\circ}$  mit Sicherheit eine organische Gefäßerkrankung ausgeschlossen werden kann, niedrigere Hauttemperaturen legen zum mindesten den Verdacht darauf nahe. Ähnliche Versuche stellten auch im Anschluß an Untersuchungen mit LEWIS, PICKERING und HESS an. Sie ließen Wärmereize von  $42$  bis  $43^{\circ}$  auf einen Vorderarm und ein Bein von entgegengesetzten Körperhälften einwirken und bestimmten die Hauttemperatur der übrigen Glieder. Ihre Ergebnisse stimmen zum Teil mit denen von LANDIS überein und ergaben andererseits die gleichen Verhältnisse unterschiedlicher Hauterwärmung an Fingerspitzen, Fingerbasis und Handrücken, wie LEWIS sie bei Versuchen im Wärmekasten gefunden hatte. Die lokal festgestellten Erwärmungen konnten durch Anwendung örtlich injizierten Histamins wesentlich gesteigert werden.

Wärmereize verwandten auch SCUPHAM und JOHNSON, um das periphere Pulsvolumen bei krankhaftem Verschuß der Arterien zu bestimmen. Die Höhe der Pulsweite ist nach ihnen von der Gefäßerweiterung durch Wärme stark beeinflussbar. Die bei Normalen beobachtete Vergrößerung der Pulsweite bleibt aus, wenn anatomische Prozesse die Gefäßwand verändert oder verlegt haben. Als Wärmereiz wurden die Glieder 10 Minuten in Wasser von  $44^{\circ}$  getaucht. Ebenso wurden Kältereфлекse aufgezeichnet, die bei der RAYNAUDSchen Krankheit auch außerhalb der Anfälle zu einer Verkleinerung des Pulsolumens führten. Die Messungen des Pulsolumens erfolgten durch sphygmographische Registrierung der Höhe der Pulsweite. Nach Ansicht der Autoren ist die Methode verlässlicher als die Bestimmung der Hauttemperatur, da sie feststellten, daß das Pulsolumen bei beginnenden organischen Prozessen der Arterien früher absinkt, als sich meßbare Veränderungen der Hauttemperatur einstellen.

Die Methode wurde von anderen Autoren bisher nur wenig zur diagnostischen Klärung herangezogen, so daß bei Fehlen eigener Erfahrungen ihre Beurteilung aussteht.

Prüfungen in warmen Teilbädern können außerdem erfolgreich herangezogen werden, wenn man bei einem scheinbar Gesunden die peripheren Pulse nicht tasten kann. Handelt es sich lediglich um eine Gefäßanomalie, wird der Untersuchte die Wärme angenehm empfinden, Farbänderungen werden wie beim Gesunden auftreten. Bei Dysplasie der Gefäße wird der Puls häufig tastbar werden. Bei Vorliegen anatomischer Hindernisse konnten auch wir regelmäßig anstatt des erwarteten Pulses Auftreten von Schmerzen und cyanotische Verfärbung der Haut beobachten.

Vor Abschluß der Ambulant durchführbaren Untersuchungen wird man *die Nägel des Kranken* noch einer kurzen Sonderbeobachtung unterziehen und vor allem prüfen, in welcher Form und Stärke bei *Streckung der Finger die Abblassung auftritt*. Auf das wechselnde Verhalten dieser „funktionellen Farbänderung der Nägel“ wies E. HOFFMANN hin. Es tritt auch beim Gesunden vor allem am Zeigefinger in der Weise auf, daß bei Überführung aus loser Beugung in Streckstellung eine sichelförmige Abblassung im mittleren Drittel hervor kommt. Je nach Blutfülle des Nagelbetts, z. B. auch nach warmem Lokalbad, tritt das Phänomen deutlicher hervor. Es ist nach HOFFMANN dadurch bedingt, daß es „bei Streckung der Finger zu einer mechanischen Beeinflussung der zuführenden Venen oder Arterien infolge von Druck oder Zug kommt“, oder daß

diese Faktoren das in straffem Gewebe eingebettete capillare Netz direkt beeinflussen. HOFFMANN erwähnt bereits, daß sich die Abblassung bei Akrocyanosen sehr verstärkt findet. Uns fiel auf, daß die Form der Abblassung bei Trommelschlägelfingern, und zwar schon bei der leichtesten Form einer Uhrglaswölbung, dahin geändert ist, daß sie nicht sichelförmig sondern breitflächenhaft oft über den ganzen Nagel ausgebreitet erscheint. Entsprechende Umformungen der Finger- und Zehennägel bedingen fast alle längere Zeit bestehenden Durchblutungsstörungen. Da sie oft nur angedeutet ausgebildet sind, kann ihre Erkennung Schwierigkeiten bereiten. Die flächenförmige Abblassung der Nägel in Streckstellung kann dann ein Hinweis auf eventuell örtlich bedingte Durchblutungsstörungen sein.

**Klinische Untersuchungsmethoden.** Konnte eine sichere Entscheidung über die Art der Erkrankung mit den bisherigen Methoden nicht getroffen werden, stehen der Klinik weitere Methoden zur Verfügung, die eine Verfeinerung der Diagnostik erlauben und auch zur Klärung pathogenetischer Fragestellungen herangezogen werden können.

**Über das Verhalten der Hautwärme.** *Abweichungen der Hautwärme* zählen zu den Kardinalsymptomen peripherer Durchblutungsstörungen. „Das beste Maß für die Hautdurchblutung ist nicht die Farbe, sondern die Temperatur. Ein Hautbezirk, der spontan warm ist, ist unabhängig von Farbtonung und Farbtiefe ein Zeichen für gute Zirkulation“ (LEWIS, Herzkrankheiten, S. 35). Schon lange bestand das Bestreben, dieses augenfällige Merkmal diagnostisch verwertbar zu machen. Mit Ausnahme der Erythromelalgie weisen alle Durchblutungsstörungen eine Herabsetzung der Hautwärme auf. Beim Morbus Raynaud besteht sie nur während des Anfalls. Kranke mit Akrocyanose haben ständig kühle Hände und Füße. Das gleiche gilt mit wenigen Ausnahmen von Kranken mit organischen Gefäßleiden. Anfangs bestimmte man mit verschiedenen Meßmethoden die absoluten Hauttemperaturen von Gesunden und Kranken, konnte aber, wie vor allem aus den Arbeiten von EDDY und HOWARD hervorgeht, keine verwertbaren Schwellenwerte zwischen beiden aufstellen, da die Hauttemperaturen auch beim Gesunden in weiten Grenzen schwanken und von so vielen äußeren Faktoren abhängen, daß vergleichbare absolute Zahlen nicht angegeben werden können. Andere amerikanische Autoren prüften dann die *Wärmeabgabe* pro Quadrat Zoll. SHEARD und unabhängig von ihm BROWN fanden, daß der Gesunde 1,15—0,46 cal pro Quadrat Zoll abgibt, während Kranke mit Endangiitis obliterans nur 1,0—0,2 cal abgaben. Auch diese Methode bürgerte sich nicht ein, da die erhaltenen Werte in breiten Fehlerquellen schwankten. BROOKS und BARNEY führten dann thermoelektrische Messungen im Unterhautzellgewebe durch und beobachteten die Schwankungen der Temperatur bei Einwirkung von Wärmereizen. Hier wurde auf absolute Werte verzichtet und Temperaturunterschiede am gleichen Kranken miteinander verglichen. Entsprechende Untersuchungen von F. LANGE und LEWIS bewiesen die praktische Verwertbarkeit dieses Vorgehens. LANGES Messungen an Arteriosklerotikern ergaben große Abweichungen der Gefäßreaktionen auf thermische Reize vom Verhalten der Gesunden. „Nach Abkühlung der Haut tritt Wiedererwärmung bei  $\frac{4}{5}$  der Arteriosklerotiker langsamer ein als beim Normalen . . . . Bei Erwärmung der Haut ist beim Arteriosklerotiker die Intensität und Dauer der Rötung geringer, die Temperatur der erwärmten Hautstelle fällt beim Sklerotiker

schneller zum Ausgangswert ab als beim Nichtsklerotiker.“ LANGE nahm seine Messungen an der Bauchhaut vor. Seine Kurven in Abb. 2 und 3 veranschaulichen

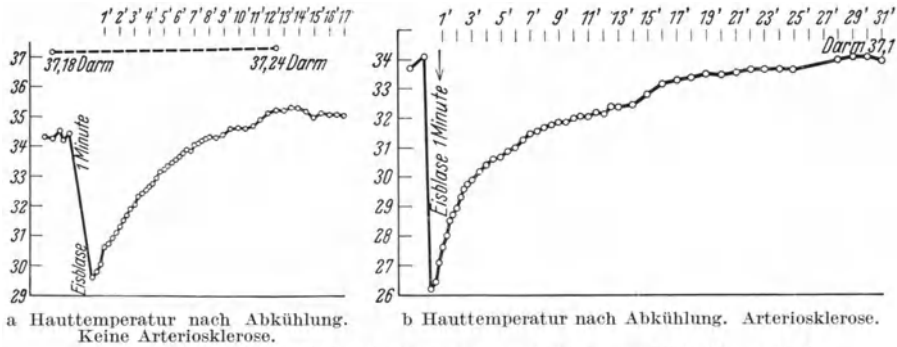


Abb. 2 a und b. Thermische Hautmessungen nach F. LANGE (Abkühlungsreiz).<sup>1)</sup>

die Ergebnisse am besten. Bei Anwendung seiner Methodik an durchblutungs-gestörten Gliedern erhielten wir bei 3 Diabetikern und 4 Arteriosklerotikern etwa

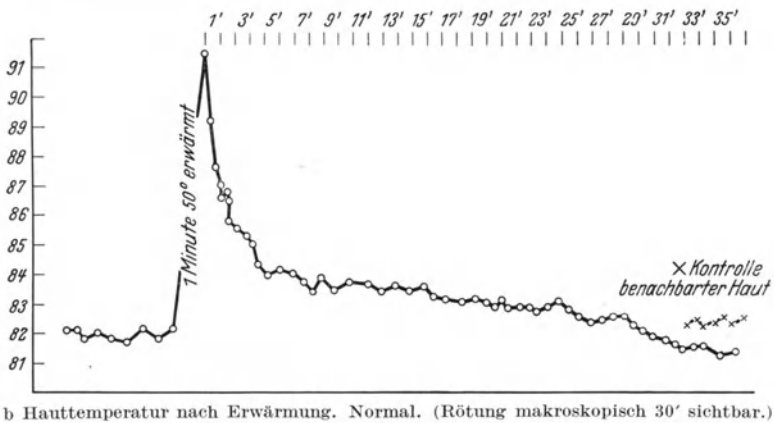
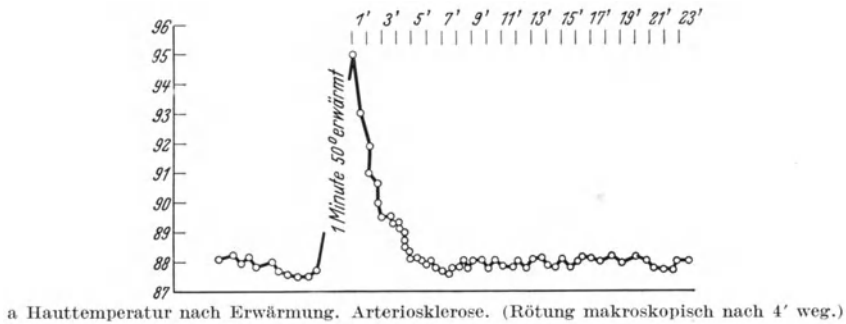


Abb. 3 a und b. Thermische Hautmessungen nach F. LANGE (Wärmereiz).

gleichen Ausfall der Reaktionen. Die Temperaturschwankungen waren dagegen geringer. Diese Abweichung erklärt sich aus dem andersartigen Verhalten der Extremitätenhaut, das LANGE auf eine größere Abhärtung dieser Bezirke zurück-

führte. 4 Kranke mit Billroth-Buerger zeigten je nach Lokalisation der Messung ein wechselndes Verhalten. Während am Ober- und Unterschenkel die gereizten Hautstellen wie beim Gesunden reagierten, zeigten andere, mehr im Bereich sichtbarer Durchblutungsstörungen liegende Bezirke, einen den Gefäßreaktionen des Sklerotikers ähnlichen Ausfall. Mit sehr geringen Schwankungen, im Aufbau der Kurve aber dem Gesunden ähnlich, verliefen die Reaktionen bei Akrocyanotikern. Von 6 Untersuchten zeigten 4 dieses Verhalten, während 2 auf Wärme einen wesentlich verstärkten Anstieg bekamen.

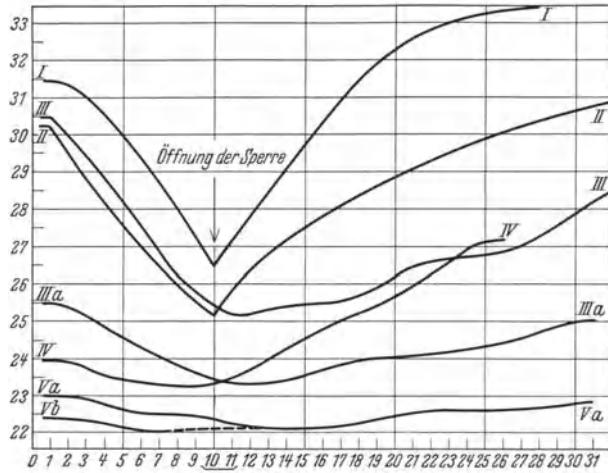


Abb. 4. Verhalten der Hautwärme bei Sperrung der arteriellen Blutzufuhr. Thermoelektrische Messung nach RATSCHOW. (Erläuterung der Kurven im Text.)

Das Verhalten der Hautwärme bei Messung nach Blutsperrung, wie es HINTZE mit Quecksilberthermometer prüfte, geben die von uns ermittelten Kurven der Abb. 4 und 5 wieder. In ihnen sind errechnete Durchschnittswerte graphisch dargestellt. Die Streuung nach oben und unten beträgt maximal 0,7 und 0,5°. Zugrunde liegende Messungen erfolgten thermoelektrisch mit nadelförmigen Elementen. Der Typ der Kurven entspricht denen HINTZES, die geringere Schwankungsbreite ergibt sich aus oben geschilderten methodischen Abweichungen, die das Verfahren vereinfachen.

Kurve 2 ist aus den Meßwerten von 20 kreislaufgesunden Personen im Alter von 20 bis 40 Jahren gewonnen worden. Von Interesse ist nach HINTZE das Verhalten der Hautwärme in der 1. Minute nach Lösung der Sperre. Es ist in Abb. 5 im Sekundenmaßstab gezeichnet. Danach ist die Wiedererwärmung erst nach 40—50 Sekunden meßbar, also später als die reaktive Hyperämie auftritt. Die Ausgangstemperatur wird schließlich deutlich überschritten.

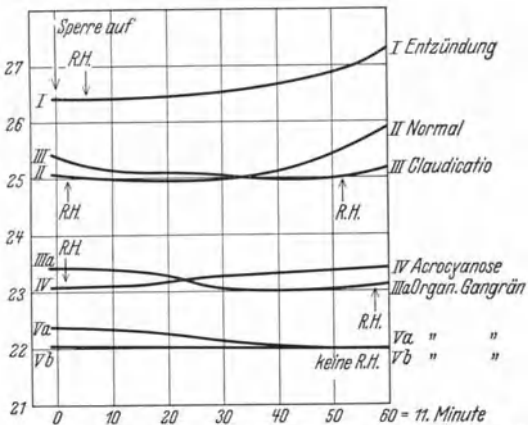


Abb. 5. Verhalten der Hautwärme in der ersten Minute nach Lösung arterieller Blutsperrung.

Kurve 1 liegen Messungen von nur 2 Kranken zugrunde, und zwar Kranken mit Billroth-Buerger, die in Tabelle 1 unter Nr. 1 und 2 aufgeführt sind. Diese Kranken wurden bereits bei Besprechung der reaktiven Hyperämie gesondert erwähnt. Die Reaktion trat bei ihnen fleckförmig und prompt auf. Bei den Hauttemperaturmessungen ist der besonders steil erfolgende Wiederanstieg auffällig.



Kurve 3 enthält die Messungen an 25 Kranken, bei denen Klagen über intermittierendes Hinken im Vordergrund standen. 16 von ihnen waren Diabetiker, bei 3 Diabetikern und 2 Arteriosklerotikern hatten bereits früher gangränöse Prozesse bestanden oder waren zum Teil noch sichtbar. Den Verlauf der Kurve charakterisiert ein normaler oder etwas erhöhter Ausgangswert und das Unvermögen, diesen während der Beobachtungszeit wieder zu erreichen. Die Kurve ähnelt den LANGESchen Kurven von Arteriosklerotikern nach Kältereizung. Wir vermessen den

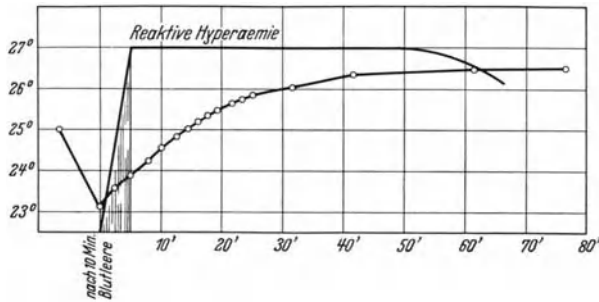


Abb. 6. Schwankungen der Hautwärme und Ausfall der reaktiven Hyperämie zur gemeinsamen Auswertung graphisch dargestellt. (Arteriosklerotische Gangrän im Frühstadium.) Reaktive Hyperämie bereits fleckförmig.

sank die Temperatur nach Lösung der Sperre um einige Zehntelgrade weiter ab, während 2 andere keine Schwankungen erkennen ließen.

Kurve 3a und 5a geben die Meßwerte von 17 Kranken mit organischen Gefäßleiden und Gangrän wieder. Bei 4 von ihnen handelte es sich um BILLROTH-BUERGERsche Krankheit, 6 hatten eine diabetische und 7 eine arteriosklerotische Gangrän. Die reaktive Hyperämie zeigte bei allen ein fleckförmiges und verzögertes Auftreten.

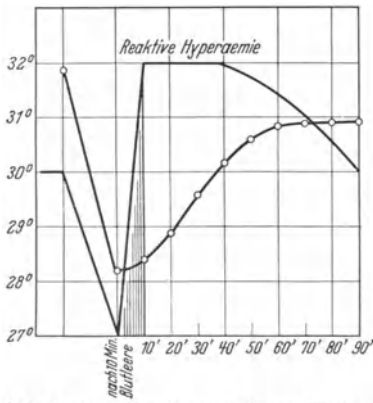


Abb. 7. Reaktive Hyperämie und Hautwärme bei Fall 2 der Tabelle 2.

nicht sicher entschieden. Nach dem Ausfall von Kurve I, die von Kranken stammt, bei denen alle Untersuchungen darauf hinweisen, daß besonders die kleinen Blutgefäße krank sind, könnte man annehmen, daß die Hautwärme durch eine so lokalisierte Gefäßstörung nur wenig beeinflusst wird. Der Ausfall der Messungen bei Kranken mit Akrocyanose zeigt, daß sich bei dieser Krankheit Reize, die nur eine geringe Mehrdurchströmung bedingen können, bereits meßbar auswirken. Kurve 3 legt die Annahme nahe, daß der langsame Wiederanstieg Dysfunktion oder Einengung größerer Strombahnen anzeigt, während die Aus-

gangswerte mit dem starken Übersteigen derselben nach Lösung der Sperre wurden bei 6 Akrocyanotikern gefunden. 5 weitere Kranke dieser Gruppe zeigten dagegen ein anderes Verhalten. Bei 3 von ihnen

Wir vermessen den von ihm beobachteten anfänglichen schnelleren Anstieg und beziehen diese Abweichung auf die Einwirkungen der niederen Umgebungstemperatur. Der weitere Verlauf der Kurve zeigt fast Kongruenz mit den entsprechenden von LANGE.

Kurve 4. Die niedrigen Ausgangswerte mit dem starken Übersteigen derselben nach Lösung der Sperre wurden bei 6 Akrocyanotikern gefunden. 5 weitere Kranke dieser Gruppe zeigten dagegen ein anderes Verhalten. Bei 3 von ihnen

Kurve 5a stammt von 3 Billroth-Buergerkranken, 4 Kranken mit diabetischer und 7 mit arteriosklerotischer Gangrän. Bei ihnen fehlte die reaktive Hyperämie. Beide letzten Kurven zeigen also ein fast völliges Erlöschen der Wärmeschwankungen.

Die Deutung der Kurven ist auf Grund der experimentell gesicherten Tatsache (STEWART), daß die Wärme eines Gliedes fast nur aus dem zugeführten Blut und seiner Durchströmungsgeschwindigkeit stammt, eindeutig. Der fehlende Wiederanstieg der Hautwärme muß danach als Folge einer fehlenden Wiederzufuhr von Blut angesehen werden. Die Art des bedingenden Stromhindernisses kann hieraus nicht erkannt werden. Wieweit Veränderungen in den kleinen Blutgefäßen die Hautwärme beeinflussen, ist

nicht sicher entschieden. Nach dem Ausfall von Kurve I, die von Kranken stammt, bei denen alle Untersuchungen darauf hinweisen, daß besonders die kleinen Blutgefäße krank sind, könnte man annehmen, daß die Hautwärme durch eine so lokalisierte Gefäßstörung nur wenig beeinflusst wird. Der Ausfall der Messungen bei Kranken mit Akrocyanose zeigt, daß sich bei dieser Krankheit Reize, die nur eine geringe Mehrdurchströmung bedingen können, bereits meßbar auswirken. Kurve 3 legt die Annahme nahe, daß der langsame Wiederanstieg Dysfunktion oder Einengung größerer Strombahnen anzeigt, während die Aus-

gangstemperatur an die Tatsache erinnert, daß es nach KROGH bei Lumen-einengung größerer Gefäße peripherwärts zu einer Weitstellung der kleinen Gefäße kommt. Für diesen Regulationsvorgang müssen die kleinen Blutgefäße noch erweiterungsfähig sein. Die Auswertung der Kurven gestaltet sich ergiebiger, wenn man die reaktive Hyperämie mitberücksichtigt, da sich zwischen beiden Reaktionen Beziehungen ablesen lassen (Abb. 6 und 7).

Ist weder die Auslösung der reaktiven Hyperämie noch die Messung der Hauttemperaturen, z. B. bei hochgradigem Ödem, möglich, kann bei Verdacht auf organische Verlegung der größeren Blutgefäße das Verhalten des Blutdruckes nach Lösung der Blutsperre diagnostisch mit herangezogen werden (HERTZELL). Sind die Gefäße des Gliedes, das gesperrt wurde, durch anatomische Prozesse verlegt, bleibt das erwähnte Absinken des Blutdruckes nach RATSCHOW (9) aus. Der Blutdruckabfall wird normalerweise nach HIROSE-SCHILF dadurch bedingt, daß besonders viel Blut in die während der Sperre erweiterten Gefäße einströmt. Die Gefäßerweiterung wird teilweise als Reaktion auf die im gesperrten Gebiet vermehrt auftretenden Gewebsabbauprodukte gedeutet. BAYLISS sieht in ihr einen Gefäßreflex auf die Innendruckverminderung.

**Plethysmographische und oszillometrische Untersuchungsergebnisse.** Bei *plethysmographischen Untersuchungen* fanden von ROMBERG und O. MÜLLER, daß normalerweise Wärme- und Kältereize mit einer Zunahme bzw. Verringerung des Volumens beantwortet werden. Bei peripherer Arteriosklerose ist der Ausfall dieser Reaktionen abgeschwächt bzw. erloschen. Eine ähnliche „Dysreflexie der peripheren Gefäße“ stellte H. CURSCHMANN bei den „vasomotorischen und trophischen Neurosen“ fest. Die Reaktionen fand er abgeschwächt oder gesteigert, ihre Dauer und Latenz waren in wechselndem Maße verändert. Auch inverse Reaktionen wurden beobachtet. Mit speziellen Plethysmographen für Finger und Zehen stellte LEWIS im RAYNAUD-Anfall das Erlöschen von Volumschwankungen an Fingern fest, während gleichzeitige Registrierungen am Unterarm das Erhaltenbleiben vasomotorischer Reaktionen zeigten. Über plethysmographische Untersuchungen berichten außerdem SIMPSON und LEWIS, SCALA, SILBERT und SAUL, SIMICI und MARCUS, GRENET, BROOKS, BARNEY und JOSTES. KREINDLER und ELIAS untersuchten speziell die Akrocyanose Jugendlicher. Die einzelnen Ergebnisse stimmen darin überein, daß besonders bei organischen Veränderungen der Gefäßwände die sog. „Gefäßreflexe“ abgeschwächt oder nicht vorhanden sind. Beim Gesunden ruft Druck auf die Augengulbi oder den Carotis sinus eine Abnahme des Extremitätenvolumens hervor, eine Reaktion, die als vasokonstriktorisches Gefäßreflex gedeutet wurde. Dieser Effekt ist parallel der abgeschwächten Beantwortung thermischer Reize bei allen Krankheiten, die auf einer Verhärtung der Gefäßwände beruhen, mit Schwere und Ausdehnung der Prozesse wechselnd verringert oder aufgehoben. Bei pharmakologischer Beeinflussung der Gefäßerregbarkeit erhält man beim Gesunden plethysmographische Kurven von gewisser Konstanz, über die LAYANI sowie MARINESKO und KREINDLER berichteten (Abb. 8—11).

Die intravenöse Einspritzung von 1 ccm Adrenalin einer Lösung 1:500000 ruft zunächst eine Vasodilatation der Arm- und Beingefäße hervor, die ungefähr 40 Sekunden dauert, gefolgt von einer sekundären Vasokonstriktion, die ungefähr 2—3 Minuten dauert. Bei Kranken mit anatomischen Gefäßwandveränderungen

ist in der Mehrzahl die initiale Vasodilatation kaum nachweisbar. Die in einer deutlichen Senkung der Kurve sich ausdrückende Vasokonstriktion setzt erst

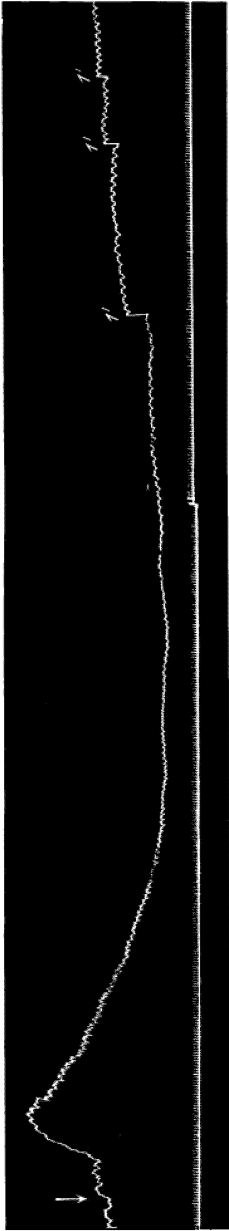


Abb. 8. Normale Versuchsperson. Plethysmogramm des rechten Armes. Bei  $\downarrow$  intravenöse Injektion von 1 cem einer Adrenalinlösung 1 : 500 000. 1' eine Minute Anhalten des Kymographes.

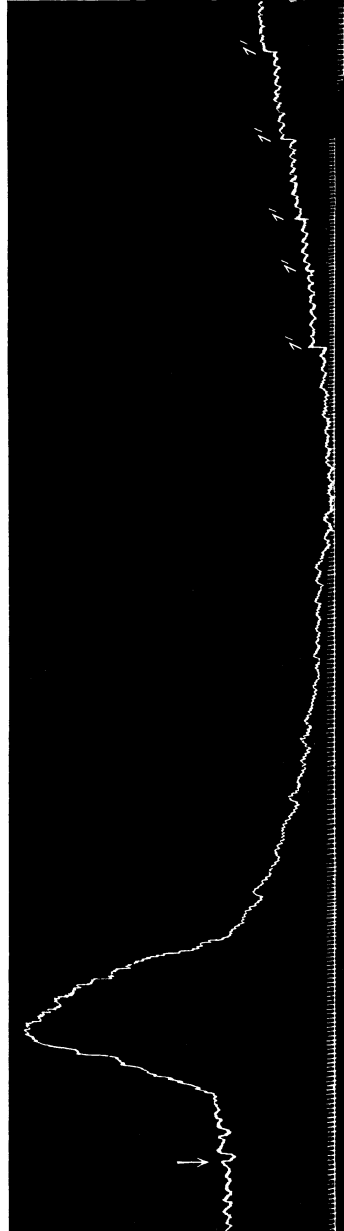


Abb. 9. Mit. J. Akrocyanose. Plethysmogramm des rechten Armes. Bei  $\downarrow$  intravenöse Einspritzung von 1 cem einer Adrenalinlösung 1 : 500 000. 1' eine Minute Anhalten des Kymographes.

nach 60—80 Sekunden ein, ist aber stärker als beim Gesunden ausgeprägt. Einen besonders starken Ausfall dieser Reaktionsphase sollen Kranke mit Billroth-Buerger zeigen, was sich uns in 3 von 5 Untersuchungen bestätigte.

Dagegen war die Reaktion bei Kranken mit sklerotischer Gangrän unter 10 Untersuchungen nur einmal verstärkt, 5mal abgeschwächt und 4mal dem Ausfall des Gesunden entsprechend. Kranke mit Akrocyanose zeigten eine Verstärkung beider Reaktionsphasen.

Kranke mit Billroth-Buerger scheinen also auf vaso-konstriktorische Reizung stärker als Kranke mit sklerotischem Gefäßleiden zu reagieren, so daß der Ausfall der plethysmographischen Adrenalincurve Veranlassung geben könnte, die von OPPEL erwiesene, dann aber nicht bestätigte Adrenalinempfindlichkeit der BILLROTH-BUERGER-Kranken weiter nachzuprüfen.

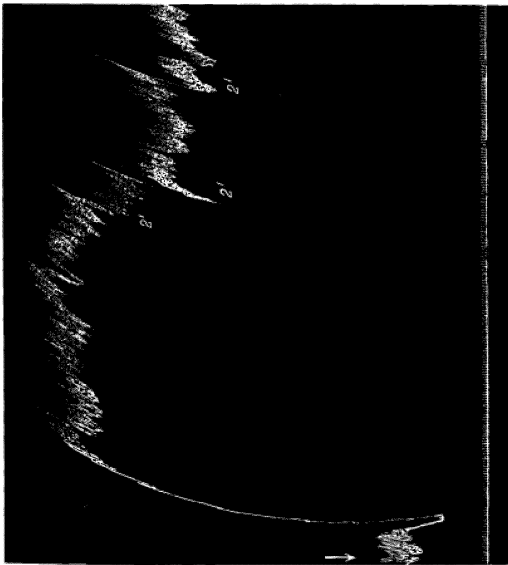


Abb. 10. Normale Versuchsperson. Plethysmogramm des rechten Armes. Bei  $\downarrow$  Einspritzung von 1 cem einer 1/1000igen Histaminlösung 1:1000 (limdo-Röche). 2' Anhalten des Kymographs 2 Minuten lang.

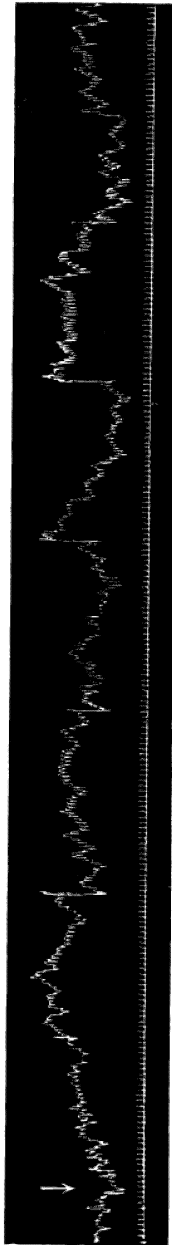


Abb. 11. Aneta Chit. Akrocyanose. Plethysmogramm des rechten Armes. Bei  $\downarrow$  Einspritzung von 1 cem einer 1/1000igen Histaminlösung (limdo „Röche“). Von Zeit zu Zeit Anhalten des Kymographs während einer Minute.

Abb. 8—11. Plethysmographische Kurven nach MARINESKO. (Aus KREINDLER und ELIAS: Juvenile Akrocyanose.)

Auf die subcutane Einspritzung von Histamin 1 cem der Lösung 1:1000, zeigt sich nach MARINESKO und KREINDLER im Plethysmogramm des Gesunden zunächst eine kurz anhaltende Vasokonstriktion, dann eine allmählich zunehmende Vasodilatation von großer Intensität, die nach ungefähr 4 Minuten ihr Maximum erreicht, um erst nach 10—12 Minuten zurückzugehen. Eine deutliche Abweichung von dieser Reaktion zeigen nach KREINDLER und ELIAS Kranke mit Akrocyanose, auch Fälle mit schwerer Gangrän. Weder BILLROTH-BUERGER-Kranke noch Kranke mit sklerotischen Gefäßveränderungen lassen verwertbare Abweichungen erkennen. Ähnlich verhalten sich diese Kranken auf eine intramuskuläre Injektion von Acetylcholin (0,2 g). Auch hier bleibt die beim Gesunden beobachtete ziemlich langsam einsetzende Vasodilatation der Armgefäße, die ihr Maximum

etwa 5 Minuten nach der Einspritzung erreicht, nur bei den Kranken mit schwersten organischen Gefäßveränderungen hinter den Normalausschlägen zurück. An verschiedenen Gefäßstrecken angreifende vasodilatatorische Reize (Histamin und Acetylcholin) werden von organischen Gefäßleiden auch in vorgeschrittenem Stadium noch deutlich beantwortet. Erst in schwersten Fällen, wo wir annehmen dürfen, daß krankhafte Prozesse große und kleine Gefäße befallen haben, bleiben die Reaktionen aus.

Kranke mit mehr funktionell bedingten Gefäßleiden zeigen nach CURSCHMANN bei plethysmographischen Untersuchungen ein weitgehend regelloses Verhalten. Wechselnde Reaktionen gleicher Personen gleichen Reizen gegenüber fanden sich besonders bei Kranken mit Vasomotorismus. Außer störenden Spontanschwanungen wurden die einfachen Gefäßreflexe nach Druck auf die Augenbulbi bald von einer Vasokonstriktion, bald von einer Vasodilatation beantwortet. Ebenso wenig sind die Prüfungsergebnisse mit pharmakologischen Substanzen verwertbar. Einheitlicher ist nach KREINDLER und ELIAS das Verhalten bei Akrocyanosen. Während die Gefäßreflexe wie beim Gesunden ausfallen ist die Beantwortung thermischer Reize vermindert. Die gesteigerten Reaktionen auf Adrenalin haben wir bereits erwähnt. Histamin ruft nur geringe Ausschläge hervor. Ebenso ist die Intensität der Vasodilatation nach Acetylcholin geringer als beim Gesunden. Die Reaktion hält kürzere Zeit an und fällt steil zum Ausgangspunkt zurück.

Der Wert plethysmographischer Untersuchungen liegt, von Einzelbefunden abgesehen, darin, daß die Methode mehr als andere Einblicke in die Reaktionsweise des ganzen Gefäßsystems erlaubt. Die von der Norm abweichenden Befunde können vielfach nicht nur an dem Glied, an dem die Zeichen örtlicher Durchblutungsstörung bestehen, erhoben werden, sondern sind allen peripheren Gefäßen eigen, so z. B. die Adrenalinempfindlichkeit der BILLROTH-BUERGER-Kranken, das fehlende Reagieren auf thermische Reize beim Sklerotiker. Auch vom praktisch klinischen Standpunkt kann es von Wert sein, über die Erfassung des lokalen krankhaften Geschehens hinaus, Einblicke in die Stärke der Fehlfunktionen weiterer Gefäße zu gewinnen, da hiervon die prognostische Beurteilung mitgeleitet wird. Außerdem können die Bedingungen, welche die örtliche Kreislaufregulation störend beeinflussen, hierdurch besser erkannt und gewertet werden.

SILBERT und SAUL rückten die Bestimmung des *oszillometrischen Index* als Methode für die Prognosestellung bei organischen Gefäßleiden in die vorderste Reihe. In sehr zahlreichen Untersuchungen ermittelten sie, daß der oszillometrische Ausschlag von 1 cm die Kranken in 2 Gruppen scheidet. Geringere Ausschläge deuten auf so weit fortgeschrittene Zerstörung der Zirkulation hin, daß mit Erhaltenbleiben des Gliedes nicht mehr gerechnet werden kann, während Werte von 1 cm und mehr mögliche Heilung in Aussicht stellen.

Schon LAYANI hatte die Eignung der Methode für die funktionelle Gefäßdiagnostik erwiesen. Er prüfte den oszillometrischen Index unter Einwirkung von Wärme und Kälte und fand sein Ansteigen unter Wärmereizen, sein Absinken bei Kälteeinwirkung. Er untersuchte auch bereits Kranke mit Gefäßleiden und fand die thermischen Reaktionen bei Akrocyanosen abgeschwächt oder konnte sie gar nicht auslösen. Kälte verursachte bisweilen vollkommen umgekehrte Reaktionen. KREINDLER und ELIAS untersuchten die Änderungen

der oszillometrischen Kurve und des oszillometrischen Index unter dem Einfluß einer Diathermiesitzung. Wie ihre in Abb. 12 und 13 wiedergegebenen Kurven zeigen, verändert die Diathermie die Oszillationen erheblich. In weiteren Untersuchungen fanden sie, daß auch Acetylcholineinspritzung den oszillometrischen Index erhöht, eine Reaktion, die in Fällen von Akrocyanose das Doppelte der Initialziffer erreichen kann. Auch unter Amylnitrit beobachteten sie ein beträchtliches Zunehmen des oszillometrischen Index.

PEARSE, JOHN und MORTON verwandten die Methode in ihrer ursprünglichen Zielsetzung, d. h. sie bestimmten den örtlichen Blutdruck und beobachteten seine

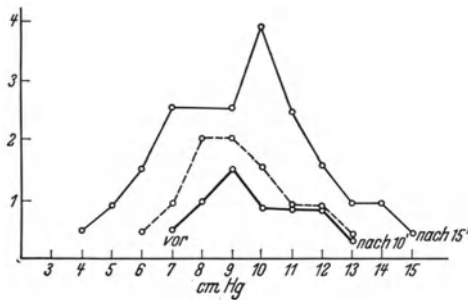


Abb. 12. Oszillometrische Kurven nach LAYANI. Nic. Maria. Akrocyanose. Oszillometrischer Index vor (*vor*) und nach (*nach*) einer Diathermiesitzung von 20 Minuten Dauer. In der Ordinate ist die jeweilige Größe des Ausschlags der Nadel des PACHONSCHEN Apparates eingetragen. (AUS KREINDLER und ELIAS: Juvenile Akrocyanose.)

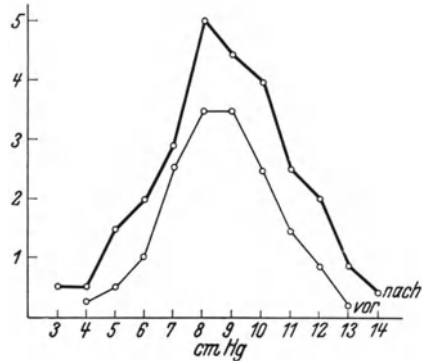


Abb. 13. An. Chit. Oszillometrischer Index nach einer intramuskulären Injektion von 0,20 g Acetylcholin. (AUS KREINDLER und ELIAS: Juvenile Akrocyanose.)

Schwankungen bei Wechsel der Lagerung. Sie bedienten sich hierzu eines Registrirsphygmanometers nach Tycos. Schon beim Gesunden stellten sie fest, daß der örtliche Blutdruck beim Erheben erheblich absinkt, beim Senken ansteigt. Während Kranke mit funktionellen Gefäßleiden kein von dieser Regel abweichendes Verhalten erkennen ließen, waren die Druckschwankungen bei organischer Erkrankung der Gefäße entweder hochgradig abgeschwächt oder fehlten ganz.

Auch PLESCH baute seine funktionelle Gefäßdiagnostik auf Grund von Tonoszillogrammen auf. Aus seinen Kurven schloß er, daß der Minimumdruck ein Maß für die Durchlässigkeit der Capillaren, die Druckamplitude ein Maß für die Elastizitätskonstante des Arteriensystems ist. Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte nahm er Tonoszillogramme in der Ruhe und bei Bewegung auf, analysierte dieselben und stellte danach eine Anzahl Typen von Gefäßstörungen auf. Seine sehr umfangreichen Untersuchungen betreffen vor allem periphere Kreislaufstörungen, weniger die Durchblutungsstörungen. Hinsichtlich Einzelheiten verweisen wir deshalb auf die Originalarbeiten.

Eine Beurteilung der technisch schwierigen Methode kann bei ihrer relativ geringen Verwendung, die sie zu diagnostischen Zwecken nach dem Schrifttum gefunden hat, nur mit Einschränkung erfolgen. Bei den ausgedehnten Bestimmungen des oszillometrischen Index von ALISSAT fielen uns die sehr hohen Oszillationen bei Arteriosklerose der peripheren Gefäße auf, während niedrige Ausschläge bei Kranken mit Gefäßleiden nicht verzeichnet sind. Wir selbst

haben die Methode nur in beschränktem Umfange angewendet und geben die verzeichneten Werte anschließend wieder.

| Diagnose                              | Nr. | Alter<br>in<br>Jahren | Puls | Blutdruck<br>in<br>mm Hg | Oszillation<br>in<br>cm |
|---------------------------------------|-----|-----------------------|------|--------------------------|-------------------------|
| Gesunder . . . . .                    | 1   | 26                    | 80   | 115/75                   | 2,1                     |
| Gesunder . . . . .                    | 2   | 39                    | 76   | 110/70                   | 3,5                     |
| Roter Hochdruck . . . . .             | 3   | 48                    | 84   | 210/125                  | 4,1                     |
| Roter Hochdruck . . . . .             | 4   | 53                    | 72   | 200/125                  | 4,0                     |
| Claudicatio intermittens . . . . .    | 5   | 53                    | 84   | 145/90                   | 5,0                     |
| Claudicatio intermittens . . . . .    | 6   | 63                    | 112  | 140/60                   | 5,1                     |
| Billroth-Buerger . . . . .            | 7   | 30                    | 84   | 130/70                   | 3,2                     |
| Billroth-Buerger . . . . .            | 8   | 34                    | 100  | 160/70                   | 4,1                     |
| Diabetische Gangrän . . . . .         | 9   | 56                    | 100  | 160/70                   | 1,2                     |
| Diabetische Gangrän . . . . .         | 10  | 45                    | 96   | 150/70                   | 0,2                     |
| Arteriosklerotische Gangrän . . . . . | 11  | 68                    | 60   | 105/80                   | 0,5                     |
| Vasomotorismus . . . . .              | 12  | 20                    | 96   | 95/60                    | 5,1                     |

Unsere Messungen stimmen mit denen amerikanischer Autoren darin überein, daß die Oszillationen im Endstadium gangränöser Durchblutungsstörungen niedrig sind und um den kritischen Wert von 1 cm schwanken. Bei Sklerose der Gefäße fanden auch wir hohe Oszillationen, die aber hinter den Werten von ALISSAT zurückbleiben. Die Gefäße des Sklerotikers verhalten sich in ihren oszillometrischen Schwankungen also diametral entgegen den pethysmographischen Volumschwankungen. Der Übergang zu Fällen mit kleinen Oszillationen bei gleichen Gefäßleiden scheint ein schroffer zu sein.

Für die Diagnose peripherer Durchblutungsstörungen ist die Methode wenig ergiebig. Den Angaben von SILBERT und SAUL folgend haben auch wir sie zur Beurteilung therapeutischer Effekte einige Male herangezogen. Je nach Lage des Falles kann der Ausdruck der Besserung in einem Hinuntergehen oder Hinaufgehen der Oszillationen zu einem der Norm entsprechenden oder ihr nahe kommenden Werte liegen. Das Hinuntergehen der Oszillationen sahen wir bei 2 Fällen von BILLROTH-BUERGERScher Krankheit, die vor der Behandlung den Sklerosen ähnlich große Ausschläge zeigten.

**Das Capillarbild.** Für die diagnostische Auswertung des *Capillarbildes* bei peripheren Durchblutungsstörungen können folgende Richtlinien als gesicherte Anhaltspunkte dienen.

*Die Zahl der sichtbaren Capillaren* ist bei den Angioneuropathien fast immer erhöht. Eine Ausnahme können Kranke mit Labilität des Vasomotorensystems bilden. Nach O. MÜLLER ist „bei ihnen Regellosigkeit Regel“. Es gelingt bei mehrmaligen Beobachtungen kaum, zwei einander gleichende Bilder zu erhalten. Schon während kurzer Beobachtungen wechselt die Zahl der Capillarschlingen stark, ist im Durchschnitt aber erhöht. Man darf daraus nicht folgern, daß der Vasomotoriker mehr Capillaren hat als der Gesunde, vielmehr sind beim Gesunden viele Capillaren leer, die sich nur bei Bedarf füllen, während sie beim Vasomotoriker ständig durchströmt sind. Dadurch sind bei ihm die Ausgleichsmöglichkeiten für wechselnde Anforderungen an den peripheren Kreislauf eingeschränkt. Bei der RAYNAUDSchen Krankheit ist die Zahl der Capillaren nach LANDIS im Anfall in verschiedenen Gesichtsfeldern sehr wechselnd, im Durchschnitt gegen

die Norm erhöht. Nach PARISIUS ist eine erhöhte Zahl auch außerhalb der Anfälle nachweisbar. Auch Kranke mit Akrocyanose haben stets eine Vermehrung der sichtbaren Capillaren. Besonders viel durchströmte Capillarschlingen sieht man bei Erythromelalgie. Bei der BILLROTH-BUERGERschen Krankheit sollen die Capillaren in weniger fortgeschrittenen Stadien oft schon verringert sein. Sie sind stark vermindert bei allen schweren Fällen organischer Gefäßleiden, besonders im Stadium der Gangrän, während bei Sklerose der peripheren Gefäße häufiger eine Vermehrung als eine dem Normalen entsprechende Zahl gefunden wird. Mit Ausnahme schwerer gangränöser Endstadien weisen also alle peripheren Durchblutungsstörungen eine Vermehrung der sichtbaren Capillarschlingen auf.

*Die Form der Capillaren* ist bei peripheren Durchblutungsstörungen stets verändert. Schon beim Vasomotoriker findet man „unregelmäßige Schlingenformen“. Neben erweiterten Capillarschlingen sind fast fadenförmige und wieder völlig normal gestaltete sichtbar. Kranke mit Akrocyanose sind die Hauptträger des „spastisch atonischen Typs“. Bei engem arteriellen Schenkel ist der venöse Schenkel breit bei auffallender Schlingelung. Beim Morbus Raynaud ist die Form der Capillaren außerhalb des Anfalls weniger eindrucksvoll verändert. Neben überwiegend normalen Schlingen finden sich wenige fadenförmige. Im Anfall selbst erfahren die Schlingen eine starke Volumzunahme, wonach HALPERT den Begriff der Riesenschlingen prägte. Hierbei zeigen sich im venösen Schenkel und im Schaltstück starke Ausbuchtungen der Capillarwand, während der arterielle Schenkel fein gezeichnet bleibt. LANDIS konnte mittels seiner Mikroinjektionsmethode den Druck im arteriellen Schenkel messen und zeigen, daß dieser gegen die Norm erheblich herabgesetzt ist. Er deutete die Schlingelung der venösen Anteile als Atonie. Diese macht er für die Bildung von Capillaraneurysmen verantwortlich, welche bei lang anhaltendem Raynaudanfall nicht selten entstehen, in ihrer Größe sehr verschieden sind und nach PARISIUS während des Anfalls größer und kleiner werden können. Eine erhöhte Neigung zu Capillarblutungen während des Anfalls wird von PARISIUS auf die Capillaraneurysmen zurückgeführt. — Bei Erythromelalgien sind die Capillaren sowohl im arteriellen, als auch im venösen Schenkel stark erweitert. Das Capillarbild von Kranken mit organisch bedingten Gefäßleiden ist wenig typisch. Es enthält fließende Übergänge von normalen Schlingen zu allen Arten von Fehlformen, die MESZAROS und ALZONA als langgestreckte Haarnadelformen mit Erweiterung beider Schenkel beschrieben haben. Bei Arteriosklerose kommen nach LANGE alle Formen und Arten der Anordnung von Capillaren wie beim Normalen vor. Eine charakteristische Form gibt es nach ihm nicht. In Fällen fortgeschrittener arteriosklerotischer Gangrän fällt die Häufigkeit von Capillarkümmerformen auf. Die BILLROTH-BUERGERsche Krankheit hat nach ZEITZ-KUCKENBURG enge arterielle und erweiterte venöse Schenkel, welche oft reichhaltig geschlingelt und zum Teil vergrößert sind. Besonders hervorgehoben wird, daß das einmal bestehende Capillarbild in morphologischer Hinsicht über Jahre hinaus auch bei verschiedenen Behandlungsmaßnahmen vollkommen unverändert bleibt, ein Befund, der mit einiger Regelmäßigkeit nur für das Endstadium zutrifft. Alle capillarmikroskopischen Befunde können nur am Nagelfalz der Finger abgelesen werden, da die Fußcapillaren im Capillarsystem des Körpers eine Sonderstellung einnehmen. „Durch das Tragen von Schuhen und Strümpfen



von Kindheit auf und durch Überlastung der Füße durch längeres Stehen ist das Bild der Fußcapillaren schon normalerweise durch ein unregelmäßiges Verhalten gekennzeichnet, indem sich erweiterte venöse Schenkel, vergrößerte Schlingen und Deutlichwerden der subpapillären Plexus finden“ (ZEITZ-KUCKENBURG).

*Die Blutströmung in den Capillaren* ist bei vasomotorischen Erregbarkeitsstörungen und bei Akrocyanosen dadurch gekennzeichnet, daß die Strömung nicht nur zu verschiedenen Zeiten, sondern auch in nebeneinander liegenden Capillaren sehr unterschiedlich und wechselnd ist, bald schnell, bald normal, teilweise träge. Während eines RAYNAUD-Anfalls verlangsamt sie sich auch in den Schlingen, in denen sie vorher normal war, bis zur Stase. Bei den organischen Durchblutungsstörungen wird übereinstimmend eine sehr langsame Strömung, deren Ausmaß mit der Schwere des Falles zunimmt, beobachtet. Häufig kommt es zur körnigen Zirkulation, die darin besteht, daß sich kleine Klumpen oder einzelne Blutkörperchen in kurzen Abständen langsam durch die Capillaren weiter schieben. Die verlangsamte Strömung fand LANGE auch bei Sklerotikern ohne Gangrän in 82% der Fälle.

*Die Farbe der Capillaren* ist besonders während eines RAYNAUD-Anfalls verändert. Der Untergrund erscheint bedeutend blasser. Je nach Schwere des Anfalls sind die Capillaren selbst blarot bis blauviolett. Bei organischen Gefäßleiden ist der Untergrund häufig dadurch verändert, daß die subpapillären Plexus durchscheinen. Im Bereich der Nekrosen selbst sind die Capillaren oft schlecht sichtbar und doppelt konturiert, was eine Folge der Ödembildung ist. Von ZEITZ-KUCKENBURG wurde das Ödem im Bereich der Capillaren bereits längere Zeit vor Ausbruch einer Nekrose beobachtet, so daß dem Befunde vielleicht vorhersagende Bedeutung zukommt.

Das Verhalten der Capillaren bei Einwirkung lokaler Reize ist bei den Angiopathien durch eine besondere Empfindlichkeit gegenüber Kältereizen gekennzeichnet, indem mehr Capillaren als beim Normalen durch den gleichen Reiz von der Zirkulation ausgeschaltet werden. Bei Akrocyanosen und beim Morbus Raynaud kann bei Wärmeeinwirkung zunächst eine paradoxe Verengerung der Capillaren eintreten, der dann die übliche lebhaft Beschleunigung der Strömung folgt. Die Bestimmung der „Nachströmzeit“ und „Einströmzeit“ nach LANGE ist bei den Angiopathien nicht möglich, da das Verhalten so regellos ist, daß es nicht gelingt, „bei mehrmaliger Messung zwei einander gleichende Kurven zu erhalten“. Bei Sklerose der Gefäße fand LANGE, daß die normalen Schwankungen der Nachströmzeit bei Wärme- und Kälteanwendungen ausbleiben, so daß die Nachströmzeit fast immer gleichmäßig verläuft, dabei aber eine Verkürzung erleidet (Abb. 1). Sie beträgt beim Normalen 9—13 Sekunden, beim Sklerotiker nur 5—7 Sekunden. Auch die Einströmzeit ist gegenüber dem Gesunden ebenfalls wesentlich verkürzt. Bei der BILLROTH-BUERGERSchen Krankheit ist die Nachströmzeit in weniger vorgeschrittenen Fällen wie bei Kranken mit Vasomotorismus nicht einheitlich. In schweren Fällen zeigt sie das gleiche starre Verhalten wie beim Sklerotiker.

*Die Capillarbilder der einzelnen Krankheiten tragen demnach folgende Kennzeichen:* Bei Vasomotorismus ist die Zahl der Capillaren erhöht, ihre Form ist unregelmäßig gestaltet, die Blutströmung ist in nebeneinander liegenden

Schlingen unterschiedlich und wechselnd, ihre Farbe ist nicht verändert, bei Funktionsprüfungen zeigen sie ein regelloses Verhalten.

Beim Morbus Raynaud ist die Zahl der Capillaren besonders während des Anfalls erhöht. Ihre Form ist außerhalb des Anfalls normal, im Anfall bilden sich Riesenschlingen und Capillaraneurysmen. Die Strömung ist dabei bis zur Stase verlangsamt, die Farbe der Capillaren ist blaurot, die des Untergrundes blaß. Funktionsprüfungen rufen bei Wärmeeinwirkung häufig paradoxe Verengerung hervor.

Bei Akrocyanosen ist die Zahl der Capillaren ständig erhöht, die Form stellt den spastisch atonischen Typ dar, die Blutströmung ist unterschiedlich und wechselt zwischen schnell und träge. Die Farbe ist nicht deutlich verändert, bei Funktionsprüfungen werden Kältereize abnorm stark beantwortet, Wärmereiz kann paradoxe Reaktionen bedingen.

Bei Erythromelalgie ist die Zahl der Capillaren sehr stark erhöht, die Schlingen sind stark erweitert, die Blutströmung ist verlangsamt. Die Farbe ist nicht verändert. Über den Ausfall von Funktionsprüfungen liegen keine gesicherten Befunde vor.

Bei BILLROTH-BUERGERScher Krankheit ist die Zahl der Capillaren normal oder verringert. Letzteres ist im Endstadium die Regel. Die Formen wechseln von normal gestalteten zu allen Fehlformen. Im Endstadium fällt die Konstanz der morphologischen Formen auf. Die Blutströmung ist langsam. Infolge Ödembildung ist Doppelkonturierung nicht selten. Die capillären Plexus werden sichtbar. Nachströmzeit und Einströmzeit sind verkürzt, Wärme- und Kältereize verändern die Nachströmzeit kaum.

Bei arteriosklerotischer und arteriosklerotisch diabetischer Durchblutungsstörung ist die Zahl der Capillaren vor Ausbruch der Nekrosen meist vermehrt, in späteren Stadien immer verringert. Charakteristische Formumbildungen bestehen nicht. Im Nekrorestadium überwiegen Capillarkümmerformen. Die Blutströmung ist bis zur körnigen Zirkulation verlangsamt. Keine typischen Farbveränderungen, aber Sichtbarwerden der subpapillären Plexus. Nachströmzeit und Einströmzeit sind verkürzt. Wärme- und Kälteanwendung beeinflussen die Nachströmzeit nur wenig.

Schließt man den Befunden der Capillarmikroskopie die von PARISIUS an zahlreichen Beispielen erwiesene Tatsache an, daß die verschiedensten Herz- und Kreislaufkranken gleiche oder recht ähnliche Capillarbilder aufweisen, wird man sich des Eindrucks nicht erwehren können, daß die oft wenig markanten Unterschiede zwischen den Befunden einzelner Durchblutungsstörungen nur vereinzelt tragende Bedeutung für die Differentialdiagnose erlangen können, wobei der Wert der Methode in der Hand verschiedener Untersucher wechseln wird.

**Arteriographie, Blutuntersuchungen.** Die Ergebnisse der *Arteriographie* bei peripheren Durchblutungsstörungen fassen DEMEL, SKALITZER und KOLLERT etwa folgendermaßen zusammen: Bei ausbleibender Füllung der Gefäße mit dem Kontrastmittel ist ein totaler Gefäßblock erwiesen. Aus der ungenügenden Füllung allein kann der Grad der ungenügenden Blutversorgung nicht geschlossen werden. Die durch die Füllung sichtbar gemachten morphologischen Veränderungen der Gefäßwand selbst müssen berücksichtigt werden. In die Beurteilung sind vor allem Defekte im Füllungsbild, bedingt durch plaqueartige Einlagerungen,

und korkzieherartiger Verlauf der Gefäße einzubeziehen. Der durch die Arteriographie zur Darstellung gebrachte Kollateralkreislauf erlaubt Aussagen in prognostischer Hinsicht. Die Differentialdiagnose zwischen funktionellem und organischem Gefäßverschluß wird erleichtert. Die Höhe einer eventuell nötigen Amputation kann aus dem Arteriogramm sicherer festgesetzt werden. Es gelingt häufig, den Sitz eines Aneurysmas oder eines Embolus festzustellen.

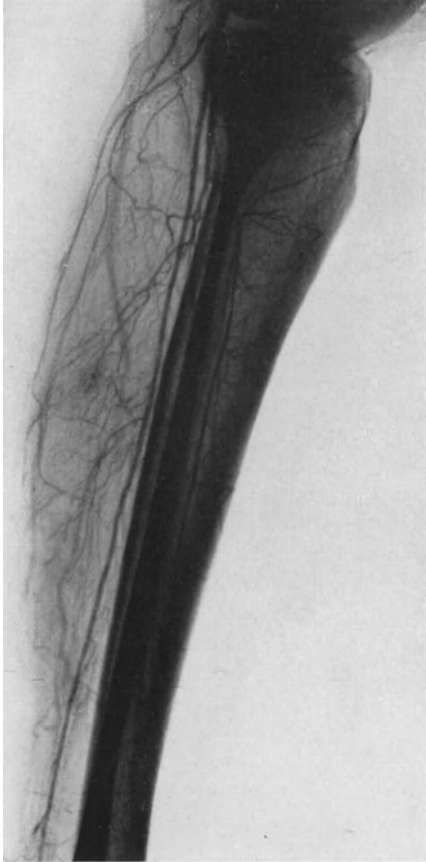


Abb. 14. Arteriogramm bei BUERGER'SCHER Krankheit (Fall VII in Tabelle I, S. 295).

In Fällen beginnender Extremitätengangrän wurden die Schmerzen durch die intraarterielle Injektion des Kontrastmittels günstig beeinflusst.

Wir haben die Arteriographie in allen den Fällen ausgeführt, wo auf Grund des klinischen Verlaufs die Amputation erforderlich erschien (Abb. 14, 15 und 16). Wir stimmen mit den genannten Autoren darin überein, daß die Lokalisation der deutlichsten Unterbrechung des Blutstroms gut verwertbare Anhaltspunkte für die Festsetzung der Amputationshöhe ergibt. Diese stimmte aber auch stets mit der Markierung überein, die schon vorher auf Grund klinischer Untersuchungen getroffen war. Ausgedehnte organische Strukturveränderungen der Gefäße kommen im Arteriogramm eindrucksvoll zum Vorschein und vermitteln einen guten Gesamteindruck von der Schwere des Krankheitsbildes. Aus den veränderten Konturen des Kontrastschattenbildes weitgehende Schlüsse auf die zugrunde liegenden anatomischen Umbildungen zu ziehen, halten wir auf Grund RATSCHOW'S (2) arterioluminographischer Untersuchungen am Nierenpräparat für bedenklich. Das Gefäßkontrastbild stellt nicht die Gefäßwand selbst, sondern nur das Lumen

dar, womit Fehlerquellen in der Beurteilung des Kontrastbildes gegeben sind. Hinsichtlich der Deutung einzelner Veränderungen sei auf die genannten Untersuchungen verwiesen. Auf Grund gut ausgebildeter Kollateralen, die sich röntgenologisch darstellten, nahmen wir in 2 Fällen von einer beabsichtigten Amputation zunächst Abstand. Bei beiden Kranken schritten aber die gangränösen Prozesse unaufhaltsam vorwärts, so daß die Amputation später bei schlechterer Prognose erforderlich wurde. Therapeutische Erfolge sahen wir nicht, was mit darauf beruhen mag, daß wir uns nicht entschließen konnten, Kranken mit beginnenden Durchblutungsstörungen den operativen Eingriff

zuzumuten. Bei arteriosklerotischem und arteriosklerotisch diabetischem Brand fanden wir MORRISONs Befunde bestätigt, daß in reichlich 50% der Fälle die krankhaften Umbildungen der Gefäßwand auch ohne Kontrastfüllung im Röntgenbild darstellbar sind. Auch bei vorgeschrittenen Fällen von BILLROTH-BUERGER konnten wir Gefäße ohne Kontrastfüllung darstellen. LERICHE fand bei systematischen arteriographischen Untersuchungen, daß die Arterien bei seniler und diabetischer Gangrän vor dem Obliterationsstadium verbreitert und buchtig bei „rosenkrantzähnlichen unregelmäßigen Konturen“ erscheinen, während

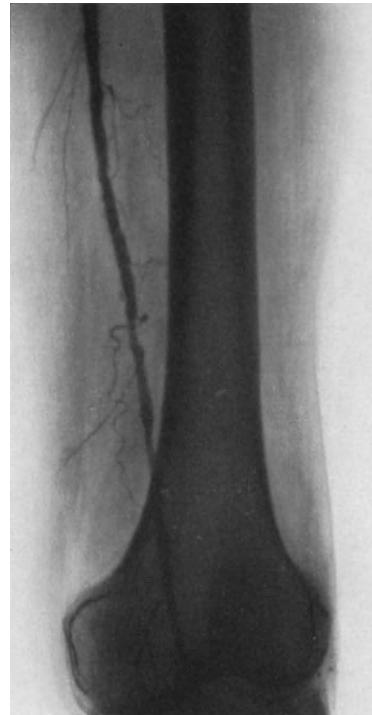
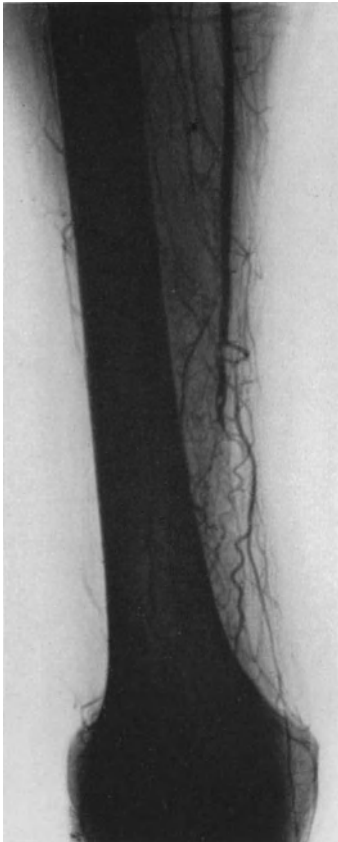


Abb. 15. BILLROTH-BUERGERsche Krankheit  
(Fall VIII in Tabelle 1, S. 295).

Abb. 16. Arteriosklerotisch-diabetische Gangrän  
(Fall 8 in Tabelle 2, S. 297).

die Arterien bei BUERGERscher Krankheit ihre gerade Linie und ihre regelmäßigen Konturen behalten, insgesamt aber verengt erscheinen.

Wir haben den Eindruck gewonnen, daß die Arteriographie mit Kontrastmittel bei Anerkennung ihres Wertes für die pathogenetische Erforschung der Krankheiten für die praktische Diagnostik der Klinik meistens entbehrlich ist. Therapeutische Erfolge wurden von anderer Seite noch nicht berichtet. Gute diagnostische Dienste leistete das Verfahren in einem von SCHÜLLER mitgeteilten Fall, wo es gelang, die Ursachen einer Durchblutungsstörung auf die im Frakturcallus eingemauerte Arteria femoralis zurückzuführen. Wieweit

sich das Verfahren bei Lokalisation eines frischen Embolus bewährt hat, entzieht sich unserer Kenntnis.

Überblickt man das Gebiet der Vasographie kurz im ganzen, so hat sich die Darstellung kontrastgefüllter Gefäße zur Diagnostik krankhafter Prozesse im Gehirn als sehr viel ergiebiger bewährt. Auch die für den Kranken harmlose Darstellung von Venengebieten und insbesondere von Varicen, konnte von RATSCHOW (3) diagnostisch erfolgreich herangezogen werden.

Im *Blutbild* finden sich bei peripheren Durchblutungsstörungen keine konstanten Veränderungen. Auch unter den Angioneuropathien ist eine Vermehrung der eosinophilen Zellen in regelmäßiger Häufigkeit nur beim QUINCKE-schen Ödem ausgeprägt. Von Interesse ist die Mitteilung eines Falles durch ASSMANN, bei dem außer typischen RAYNAUD-Anfällen intermittierende Gelenkergüsse, Pleuraexsudate und Hämaturie auftraten. Die Erscheinungen waren bei dem 26jährigen Manne an krisenartige Anfälle geknüpft. Während der Anfälle bestand eine Leukocytose bei Fehlen der Eosinophilen, während außerhalb der Anfälle Lymphocytose und starke Eosinophilie vorhanden war. Eine Leukocytose mäßigen Grades ist bei bestehenden Nekrosen und vor allem beim Übergang in Gangrän die Regel. Uns fiel bei 2 Kranken mit BILLROTH-BUERGER-scher Krankheit eine Vermehrung der Thrombocyten auf über das Doppelte der Norm auf. Die Vermehrung der Plättchen blieb so lange nachweisbar, wie Fieber, Leukocytose und Schmerzen Aktivität der krankhaften Prozesse anzeigten. Bei einem Kranken blieb sie auch noch bei Fortbestehen örtlicher Nekrosen nachweisbar und ging erst mit Abklingen der allgemein entzündlichen Erscheinungen zurück. Leider haben wir die Thrombocyten nur erst bei 2 Kranken gezählt, so daß wir die Häufigkeit des Befundes nicht beurteilen können. Bei Kranken mit arteriosklerotischer und arteriosklerotisch diabetischer Gangrän fanden wir trotz zahlreicher Zählungen niemals eine wesentliche Vermehrung der Blutplättchen. Die hohen Thrombocytenzahlen (bis zu 1000 000) fanden wir auch bei rheumatischen Erkrankungen vor allem bei Polyarthritiden. Auch hier stets solange Fieber, Schmerzen und Senkungsbeschleunigung der roten Blutkörper auf aktive entzündliche Vorgänge hinwiesen.

Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörper ist in Fällen örtlicher Nekrosen fast immer beschleunigt. Bei den Angioneuropathien kommen im allgemeinen keine Veränderungen der Blutsenkung vor, über das nekrosefreie Stadium der BILLROTH-BUERGER-schen Krankheit fehlen entsprechende Angaben.

Besondere Beachtung widmeten amerikanische Autoren dem Verhalten der Blutviscosität. KOYANO fand diese stark erhöht. Derselbe Autor fand auch eine Erhöhung des CO<sub>2</sub>-Gehalts im venösen Blut bei BILLROTH-BUERGER-scher Krankheit. Auch SIGLER berichtet über Erhöhung der Blutviscosität, erhöhte Gerinnbarkeit und Verminderung der zirkulierenden Blutmenge bei allen Arten von Gliedbrand. ISVAI und SEISHIRO nehmen die Beobachtung einer Viscositätserhöhung bei BILLROTH-BUERGER-scher Krankheit (TOKUBATSO-DASSO) zum Ausgangspunkt einer eigenen Hypothese für die Pathogenese. Die größten Untersuchungen liegen von SILBERT, KORNZWEIG und FRIEDLÄNDER vor, welche eine Erhöhung der Viscosität des Blutes für ein typisches Zeichen bei BILLROTH-BUERGER-scher Krankheit halten, da sie bei den übrigen Formen des Brandes nicht vorkommt. Die gleichen Autoren fanden auch regelmäßig eine Verminderung der zirkulierenden Blutmenge von durchschnittlich 21%. Die Unter-

suchungen wurden mit der Farbstoffmethode von KEITH und ROWNTREE durchgeführt. Auf diese Befunde hin empfahl SILBERT die Behandlung mit großen Infusionen hypertonischer Kochsalzlösung. Von ihm liegen auch Untersuchungen über das chemische Blutbild bei BILLROTH-BUERGERScher Krankheit vor. Die von ihm beschriebenen Veränderungen im Eiweißbild, wie eine regelmäßige Erhöhung des Reststickstoffes konnten von Nachuntersuchern nicht bestätigt werden. Die Angabe, daß in den Endstadien eines Extremitätenbrandes eine beträchtliche Steigerung des Blutzuckers eintritt, wurde auch von uns in 2 Fällen, bei denen vorher kein Diabetes bestanden hatte, beobachtet (Nr. VIII). Experimentelle Arbeiten hierüber liegen von KOYANO vor, der auch bei experimenteller Gangrän infolge von Gefäßunterbindung bei Hunden vorübergehende Blutzuckersteigerung beobachtete.

Untersuchungen über veränderten Gehalt des Blutes an vasoaktiven Substanzen ergaben zum Teil widersprechende Ergebnisse. Während OPPEL, ORNATSKY und ACHUTIN bei Kranken mit Spontangangrän einen vermehrten Gehalt vasokonstriktorischer Stoffe (Adrenalin) fanden, berichten KRAVKOF, UNDERHILL und FISK das Gegenteil. HOFF und LEUWER zeigten, daß das Blut von vasolabilen Kranken gemessen an dem Ausfall der Quaddelprobe stets einen vermehrten Gehalt an vasodilatierenden Stoffen aufweist. Diese Befunde bestätigten sich uns, während wir bei Akrocyanosen das Gegenteil fanden, d. h. die Quaddeln waren regelmäßig kleiner als die von gesunden Versuchspersonen. Bei Kranken mit Gangrän ist im allgemeinen kein Quaddelunterschied zwischen Gesunden und Kranken festzustellen. Entnimmt man dagegen das Blut aus einer vom Krankheitsherd kommenden Vene, sind die Quaddeln, die mit diesem Serum an einer gesunden Versuchsperson gesetzt werden, einmal wesentlich größer als die der Vergleichsperson, dann aber auch wesentlich größer als die Quaddel des Serums, welches aus einer Armvene des Gefäßkranken genommen war. Die Quaddelprobe ist besonders stark positiv bei BILLROTH-BUERGER-Kranken. Hier ließen sich auch regelmäßig mit der von BEUTEL und KLEIN angegebenen Methode capillarpermeabilitätssteigernde Stoffe nachweisen.

### Anatomische Diagnostik.

Trotz aller Methoden der klinischen Diagnostik, welche scharfe Markierungen der einzelnen Krankheitsbilder schaffen sollen, wird es bei den fließenden Übergängen derselben und ihren reichen Spielarten in Einzelfällen erforderlich bleiben, die endgültige Diagnose den Untersuchungen des Gewebsbildes zu überlassen. Probeexcisionen im eigentlichen Sinne lassen die erkrankten Gewebe ohne Gefahr weitergreifender Nekrotisierung nur selten zu. Spontane Abstoßungen oder künstliche Absetzungen einzelner kranker Gewebsteile bieten dafür ein zu entsprechenden Untersuchungen geeignetes Material. Die anatomische Diagnostik begegnet aber beim Versuch, die einzelnen Krankheiten durch markante Kennzeichen voneinander abzugrenzen ähnlichen Schwierigkeiten wie die Klinik. Klinische und anatomische Diagnostik vermögen darum nur in enger Anlehnung aneinander den gestellten Anforderungen gerecht zu werden.

„Ein proteusartiger Wechsel entzündlicher und nicht entzündlicher Vorgänge“ (DÜRCK) mit stark von einander abweichender Ausbildung an verschiedensten Stellen macht das anatomische Bild der geweblichen Veränderungen bunt und vielgestaltig. Aus der Fülle der Einzelercheinungen konnten

aber nur wenige anatomische Veränderungen in konstante Beziehungen zu einzelnen klinischen Krankheitsbildern gebracht werden. Viele der inzwischen als spezifisch beschriebenen Umbildungen wurden später als allgemein pathologische Gewebsreaktionen erkannt. Besondere Schwierigkeiten bereitete die **BILLROTH-BUERGERSche** Krankheit mit ihren nahen morphologischen Beziehungen zur Periarteriitis nodosa einerseits und zur Arteriosklerose andererseits. Die Beobachtung, daß die Gefäßveränderungen bei diesen Krankheiten denen bei rheumatischem Fieber und bei Grippe weitgehend ähnlich sein können, lenkte die klinische Betrachtung mehr auf das erkrankte Organ und die Art

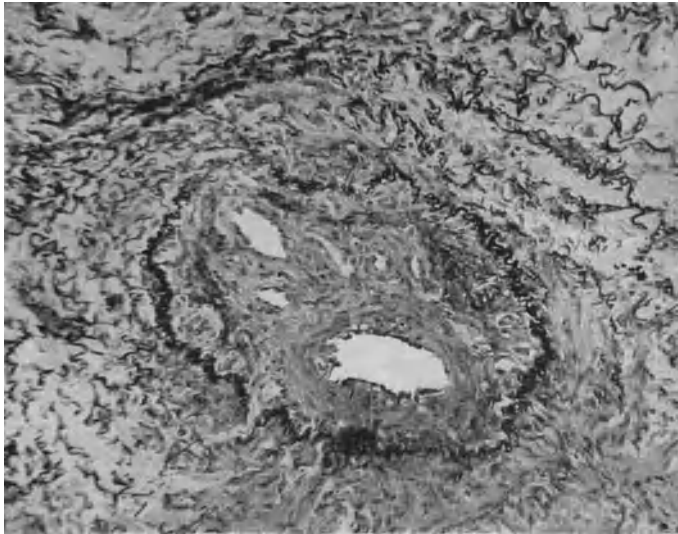


Abb. 17. Rekanalisiertes Füllgewebe der Arteria tibialis anterior bei **BILLROTH-BUERGERScher** Krankheit (Fall IX in Tabelle 1, S. 295).

seiner Reaktionen als auf das krankmachende Agens, besonders seitdem die Arbeiten von **SIEGMUND**, **GRUBER**, **DIETRICH** und **KLINGE** die Bedeutung allergischer Gewebsreaktionen für die Genese entsprechender Gefäßveränderungen gezeigt hatten.

**Gewebssbild der Buergerschen Krankheit.** Die geweblichen Veränderungen bei **BILLROTH-BUERGERScher** Krankheit haben entsprechende neue Bewertung vor allem durch die Arbeiten von **JAEGER** erfahren. Ihr Wert liegt besonders darin, daß zum ersten Mal nicht nur Amputationspräparate untersucht wurden, die, wie wir heute wissen, nur ein unzureichendes Bild von den krankhaften Vorgängen vermitteln können, sondern daß Ganzsektionen den Befunden zugrunde liegen. Dadurch wurde pathologisch-anatomisch der Beweis erbracht, daß die **BILLROTH-BUERGERSche** Krankheit nicht auf einzelne periphere Gefäße beschränkt ist, sondern das ganze Arteriensystem in wechselndem Ausmaße befällt. Hinsichtlich Entstehung örtlicher Nekrosen wurden damit verbindende Parallelen zur Arteriosklerose gegeben, während andererseits die Unterschiede der beiden Krankheiten zugrunde liegenden pathologischen Prozesse klarer erkannt werden konnten. Die gröberen anatomischen Veränderungen der

BILLROTH-BUERGERSchen Krankheit dürfen heute als weitgehend bekannt angenommen werden. Die größeren Gefäße sind streckenweise durch ein Füllgewebe verschlossen (Abb. 17). Auf dem Boden entzündlicher Prozesse der Arterienwand kommt es zu Wucherungen der Intima (Abb. 18), die von sich aus das Lumen hochgradig einengen und weiterhin Bedingungen für die Entstehung thrombotischer Auflagerungen geben. Beide Prozesse zusammen bilden das Füllgewebe. Die Endstromgefäße sind durch Wucherungsprozesse, die sowohl entzündlicher wie

nicht entzündlicher Natur sind, je nach Schwere des Falls eingengt oder verschlossen. Merkmale besonderer Aktivität kennzeichnen die Gewebsbilder im ganzen. Übergreifen der entzündlichen Prozesse auf benachbarte Organe (Venen und Nerven), frische Entzündungsherde neben Narbengewebe, Rekanalisation der Thromben und neue Retrombosierungen werden fast nie vermißt. Die Deutung der einzelnen Veränderungen und ihre Einordnung in den zeitlichen Ablauf der pathogenetischen Vorgänge ist nicht einheitlich. Die Annahme einer „frühsklerotischen Gefäß-erkrankung“ ist lange diskutiert worden. ZOEGE VON MANTEUFFEL und sein Schüler WEISS waren hiervon

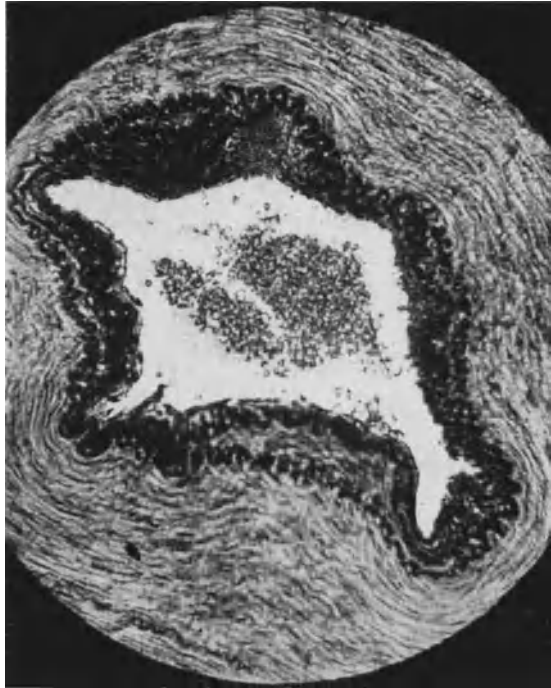


Abb. 18. Intimawucherungen in der Arteria femoralis bei BILLROTH-BUERGERScher Krankheit (Fall IX, Tabelle 1, S. 295).

überzeugt. BUNGE glaubte den Vorgang als „Arteriolsklerosis obliterans“ treffend zu bezeichnen. Auch BUERGER stellte außer entzündlichen Gefäßwandveränderungen den regelmäßigen Befund einer „nodösen Atherosklerose“ fest. In neuerer Zeit treten noch CAWADIAS und GUILLAUME dafür ein, daß nur eine Abart der Arteriosklerose vorliege. GUILLAUME schreibt, daß der Unterschied gegen die „Artérite senile“ nur durch die Besonderheiten des Lebensalters und des dadurch bedingten Reaktionsverlaufs gegeben sei. Diesen Ansichten standen schon früh Auffassungen gegenüber, die das Zustandsbild als Folge einer entzündlichen Gefäßwunderkrankung ansprachen. In den anatomischen Untersuchungen werden außer altem Verschuß der großen Arterien durch das Füllgewebe entzündliche Wucherungsprozesse der Intima mit radiär gestellten Zellen vor allem in den kleinen Arterien beschrieben. WINIWARTER und nach ihm viele Untersucher sahen den Beginn des Leidens in dieser entzündlichen Wucherung der Intima kleiner Gefäße. WILONSKI und



später CROMPECHER betonten den Reichtum der Intimaverdickung an elastischen Fasern, während andere Autoren (GRUBER) die Vollsichtigkeit der Zellen und das Ödem der ganzen Gefäßwand hervorhoben. GRUBER prägte auf Grund dieser Veränderungen den Begriff der „produktiven Endarteriitis“, in der er die ersten morphologisch faßbaren Veränderungen der Krankheit sah.

Fast alle Untersucher lenkten besondere Aufmerksamkeit auf umschriebene knotige Intimaverdickungen, die als „beet-, pilz- oder polsterartige“ Wucherungen in allen großen Gefäßen, auch der Aorta gefunden wurden. BUERGER deutete sie als Ausdruck einer spezifischen Entzündung und bezeichnete sie



Abb. 19. Subintimale Nekrose bei BILLROTH-BUERGER'SCHER Krankheit, Arteria dorsalis pectoralis (Fall VII, Tabelle 1, S. 295).

als Hauptkennzeichen des Krankheitsbildes. NORDMANN, REWYS und andere schlossen sich seiner Ansicht an. Mikroskopisch bestehen diese Polster aus sternförmigen, locker angeordneten Zellen mit reichlich chromotroper Grundsubstanz. Im Gegensatz zur nodösen Atherosklerose besteht ein abnormer Reichtum an blutgefüllten Capillaren und bluthaltigen, endothel ausgekleideten Gewebsspalten. In den tiefsten hyalinen Schichten der Polster kommt es zur Ablagerung von Lipoiden, an der Oberfläche nicht selten zu Geschwürsbildungen, die mit Anlagerung von Parietalthromben einhergehen. JAEGER hebt eine vor allem in den oberflächlichen Schichten eingelagerte eigentümlich glänzende Masse besonders hervor, die als homogene Substanz im ganzen die Fibrinreaktion gibt. Er bezeichnet die Veränderung als fibrinoid und findet sie ausnahmslos in allen Sektionsfällen. Auf Grund besonderer Färbungen kommt er zu dem Schluß, daß es sich hier „um eine frische Ausscheidung homogener fibrinähnlicher Massen zugleich mit Nekrose und Auflösung der Gewebelemente handelt (Abb. 19). Auf die Ähnlichkeit der Befunde mit denen bei Periarteriitis nodosa weist er hin. Die fibrinoide Degeneration stellt die BILLROTH-BUERGER'SCHE Krankheit aber nicht nur der Periarteriitis nodosa an die Seite. Gleiche Koagulationsnekrosen fand ASKANAZI bei tuberkulöser Arteriitis, STOERK und

EPSTEIN beschrieben sie nach Grippe, KLINGE und VAUBEL bei Rheumatismus, WIESEL bei verschiedenen Infektionskrankheiten. GRUBER weist ebenfalls auf die Übereinstimmung mit Befunden bei Periarteriitis nodosa hin. Nach ihm ist die Periarteriitis nodosa keine Krankheitseinheit, sondern „ein histologisch bestimmt ausgeprägtes ... symptomatisches, hyperergisch entzündliches ... Geschehen am Arteriensystem im Verlauf allgemein infektiös toxischer, bzw. septischer Erkrankungen“. Die fibrinoide Degeneration ist damit als eine Reaktionsform des Organismus, die bei den verschiedensten Krankheiten möglich ist, gekennzeichnet. Die Differentialdiagnostik bei BILLROTH-BUERGERscher Krankheit wird morphologisch dadurch erschwert. JAEGER glaubt durch folgende Kennzeichen Billroth-Buerger, Periarteriitis nodosa und Rheumatismus abgrenzen zu können: Der Sitz der fibrinoiden Degeneration ist bei BILLROTH-BUERGERscher Krankheit die Intima der großen und kleinen Arterien, beim Rheumatismus findet sich die Veränderung im lockeren Bindegewebe, besonders des Herzens, der Muskeln und der Gelenke, bei der Periarteriitis nodosa ist die Media der Gefäße fibrinoid entartet, befallen sind vor allem die kleinen Arterien der Nerven und der Nieren. „Das besondere der BILLROTH-BUERGERschen Krankheit ist nur durch den Sitz des fibrinoiden Schadens in der Intima großer Arterien mit der nachfolgenden, der Endokarditis ähnlichen Reaktion bedingt, während gleichzeitig an den kleinen Arterien Veränderungen gefunden werden können, die sich in nichts von der Periarteriitis nodosa oder den rheumatischen Gefäßschäden unterscheiden (JAEGER).

Eine Miterkrankung der Arterien innerer Organe wurde von amerikanischen Autoren besonders für die Coronargefäße behauptet (LEMANN, ISAAK, IWAN). ALLEN und WILLINS fanden unter 225 Fällen in 13% eine organische Erkrankung der Coronarien. JAEGER fand bei seinen Sektionen außer Arterienverschluß der Abdominalgefäße durch charakteristisches Füllgewebe fast stets Infarkte und Infarktfolgen besonders in Milz und Nieren „ohne daß jedesmal ein sicherer Ausgangspunkt für Embolien gegeben wäre“. Unter den 12 Sektionsfällen bestand 6mal eine organische Erkrankung der Coronarien, 3mal völlig obturierende, 2mal ausgedehnte parietale Thrombose der Bauchorta.

Damit reiht sich die BILLROTH-BUERGERsche Krankheit in die „Allgemeinerkrankungen des Gefäßsystems auf entzündlicher Grundlage ein“ (TSCILIKIN). Ihre morphologischen Charakteristica bestehen also in einer ätiologisch noch nicht geklärten entzündlichen Erkrankung des ganzen Arteriensystems, die in multiplen, örtlich begrenzten, subintimalen Polsterherden ihren Ausdruck findet. Diese intimalen Wucherungen können an ihrer Oberfläche Geschwüre bilden, welche Ablagerung wandständiger Thromben begünstigen, andererseits können die Wucherungen selbst zum Verschluß auch größerer Arterien führen. Dadurch ist eine abnorm geringe Durchblutung peripher noch offener Gefäßbahnen bedingt. Eine derartige Verminderung der physiologischen Blutströmung kann als auslösender Reiz für raumausfüllende Wucherungsprozesse intimalen Gewebes besonders in kleinen Gefäßen angesprochen werden. Hierfür können ausgedehnte Tierversuche zum Beweis herangezogen werden (THOMA, v. BAUMGARTEN, JORES, BENEKE). Solche Intimawucherungen faßte THOMA als Folge einer Änderung der Randstromgeschwindigkeit auf. BENEKE machte die Änderung des Gefäßinnendrucks dafür verantwortlich, während RICKER an

Einwirkung einer Stase in den Vasa vasorum dachte, GRUBER aber Saftstauungen im Gewebe für den auslösenden Faktor hielt.

Die lumenausfüllenden Intimawucherungen im Bereich der kleinen Gefäße sind also zum Teil als „kompensatorische Endarteriitis“ (THOMA) zu kennzeichnen, da es sich nicht um entzündliche, sondern um „Wachstums- oder Wucherungsvorgänge der Intima handelt (MARCHAND). JAEGER stellt die Entwicklung dieser Intimahyperplasie bei lokaler Hypotonie den Hypertoniesklerosen im Sinne HUECKs gegenüber.

Neben diesen nicht entzündlichen Intimawucherungen finden sich bei BILLROTH-BUERGER-Kranken im Gegensatz zu entsprechenden Veränderungen bei sklerotischer Gangrän auch stets ausgesprochen entzündliche Wucherungen. Anhäufung von Zellen, Faserquellung und andere Zeichen der Entzündung ließen sich hier nachweisen. Die Häufigkeit entzündlicher Wucherungen schwankt nach eigenen Untersuchungen von Fall zu Fall und ist in Frühfällen stärker ausgeprägt. Bei dem unter 1 unserer Tabelle aufgeführten Kranken, bei dem wir eine Probeexcision machten, beherrschten entzündliche Wucherungen der Intima in den Gefäßen von 100—500  $\mu$  Durchmesser das Bild fast ausschließlich. Neben hyaliner Degeneration fanden sich auch fibrinoide Verquellungen und Nekrosen. In dem *Nebeneinander von entzündlichen und nichtentzündlichen Intimawucherungen* möchten wir ein diagnostisch verwertbares Kennzeichen der BILLROTH-BUERGERschen Krankheit sehen. Auch die von WILONSKI und KROMPECHER so stark betonte Verbreiterung des elastischen Ringes besonders an den Präarteriolen, sahen wir einige Male in solcher Häufung, daß wir dem Befunde zum mindesten diagnostische Bedeutung zuerkennen möchten. Der Ansicht KROMPECHERS, daß eine hierdurch bedingte Teleangiostenose die krankhaften Vorgänge infolge so geschaffener peripherer Hypotonie und ascendierender Thrombosen einleitet und beherrscht, folgt die Mehrzahl der Nachuntersucher nicht.

Die Wandveränderungen der großen Gefäße und die Beschaffenheit des Füllgewebes stimmen bei der Mehrzahl der Untersucher mit den Beschreibungen JAEGERs überein. Daß die Gefäßverschlüsse nicht ununterbrochen verlaufen, sondern peripherwärts Gefäßstrecken vollkommen frei lassen, während zentral Hauptstämme verengt oder verschlossen sind, zeigt, daß der Verschluß der Arterien nicht durch ascendierende Thrombosen bedingt sein kann, sondern an die entzündlichen, örtlich begrenzten Wandumbildungen gebunden ist, die sich besonders an den Teilungsstellen der Gefäße lokalisiert finden. Oberhalb von Gefäßeinengungen fällt häufiger als bei Gefäßverschlüssen eine erhebliche Verbreiterung der Muskelschicht auf; die Veränderung ist in einzelnen Fällen so häufig, daß sie von STERNBERG als ursächlicher Faktor gewertet wurde. Die entzündlichen Wandveränderungen, die sich auch nach dem klinischen Verlauf schubweise ausbilden, können ausheilen. Die Ausheilung erfolgt ähnlich wie bei der Periarteriitis nodosa und ähnlich wie bei rheumatischen Granulomen unter dem Bilde arteriosklerotischer Gewebsveränderungen. Solche narbig sklerotischen Veränderungen können das anatomische Bild in Spätfällen erheblich komplizieren, woraus sich manche falsche Deutungen erklären. In diesen Stadien sind nicht selten Arterie, Vene und Nerv in ein elastisches Narbengewebe zu einem festen Strang eingemauert. Dies ist besonders der Fall, wenn die entzündlichen Prozesse auch die Venen mit ergriffen haben, was

in Spätfällen die Regel ist. Die Neigung zur Ausbildung von Kollateralbahnen ist bei der BILLROTH-BUERGERschen Krankheit groß, worauf in Frühfällen die relativ gute Aussicht auf Heilung mit beruht. Auch die Rekanalisierung von Thromben ist stärker ausgebildet als bei den Gefäßkrankheiten höherer Lebensalter.

*Das Auftreten örtlicher Nekrosen* ist an folgende Momente geknüpft. Einmal können Anpassungswucherungen in den kleinen Gefäßen die Ernährung der Gewebe unmöglich machen. Exogene Schädigungen, Nässe und Kälte oder chemische Gifte (Nicotin) können durch besondere Beanspruchung feinerer Regulationsvorgänge, die die erkrankten Gefäße nicht mehr aufbringen, den Gewebsuntergang vorzeitig auslösen. Auch bei Ausbildung von Ersatzbahnen werden solche Schäden und Reize, die auch eine besondere Beanspruchung der Seitenbahnen bedingen, ungünstig wirken, da Kollateralen auch bei Fehlen krankhafter Prozesse nicht wie gesunde Gefäße zu werten sind. Geringfügige Traumen und besonders Entzündungsreize führen zu reflexartigem Zusammenziehen derselben. LERICHE zeigte, daß thrombotisch verschlossene Gefäßstrecken infolge Einmauerung in die krankhaft veränderte Adventitia „als Nervenplexus in dauerndem Reizzustand“ anzusehen sind, „und daß von diesen Stellen dauernd reflektorische Krämpfe der Seitenbahnen angeregt werden“. Die Befunde von STRICKER und ORBAN, die nach operativer Entfernung der thrombotisch verschlossenen Arterienstrecken eine wesentliche Besserung der Hautdurchblutung nachweisen konnten, vermögen diese Angaben zu stützen. Bei einem neuen „Schub“ des Leidens erfolgt nicht selten Ausbreitung der krankhaften Prozesse auf die Seitenbahnen.

Die von den Kranken angeschuldigten äußeren Ursachen, Erfrierungen, Nässe, Kälte, leichte Traumen und auch Nicotinabusus haben demnach vor allem an einem bereits kranken Gefäßsystem nosologische Bedeutung. Dies entspricht auch der Erfahrung des Krieges, daß die BILLROTH-BUERGERsche Krankheit, auch bei Anerkennung einer relativen Häufung in den Nachkriegsjahren, eine seltene Krankheit geblieben ist, obwohl Tausende von Soldaten schwersten Kälte- und Nässeschäden und vielfach auch einem besonders starken Nicotinabusus ausgesetzt waren.

**Gewebbild bei sklerotischer Gangrän.** Die anatomischen Veränderungen *bei sklerotischer Gangrän* bieten ein von den Befunden bei BILLROTH-BUERGERscher Krankheit erheblich abweichendes Bild. Die Unterschiede finden sich besonders ausgeprägt an den größeren Gefäßen. Hier werden die klassischen Zeichen der Arteriosklerose, Verfettung, Intimaverkalkung und Geschwürsbildung, in typischen Fällen des arteriosklerotischen und auch des arteriosklerotisch-diabetischen Brandes fast nie vermißt. Eine eingehende Beschreibung dieser bekannten Veränderungen erübrigt sich. Thrombotische Verschlüsse von atheromatösen Geschwüren ausgehend kommen vor, sind aber seltener als bei der BILLROTH-BUERGERschen Krankheit. Die zirkulationsverschlechternden Bedingungen für die Peripherie scheinen weit mehr an die hier diffuser ausgedehnten Wandumbildungen selbst gebunden zu sein. Das klinische Symptom der Claudicatio intermittens zeigt eindrucksvoll das Ausmaß der Regulationsstörungen, die derartig starre Gefäßrohre verursachen können. Aus den Arbeiten von ERB und F. LANGE sind die Auswirkungen auf die peripheren Strombezirke bekannt, danach bedingt Sklerose der größeren Gefäße in der Peripherie ähnliche

Druckverhältnisse wie organische Gefäßverlegung. Die histopathologischen Veränderungen der kleinen Blutgefäße machen eine Abgrenzung gegen die BILLROTH-BUERGERSche Krankheit schwieriger, besonders wenn Gewebe aus den Endstadien dieser Krankheit zur Untersuchung vorliegen. Raumauffüllende Intimawucherungsprozesse herrschen auch bei sklerotischer Gangrän vor. Entzündliche Infiltrate fehlen freilich so gut wie ganz. Alle Veränderungen tragen viel weniger die Zeichen der Aktivität, wie wir sie bei der BILLROTH-BUERGERSchen Krankheit kennen lernten, hyaline Degeneration ist vorherrschend. Die Ausbildung von Seitenbahnen ist sehr viel geringer. Auch Übergreifen entzündlicher Vorgänge auf Nachbarorgane wird fast nie beobachtet, Miterkrankung der Venen ist selten. Begünstigung nekrotischer Prozesse durch Einwirkung exogener Schäden spielt auch hier eine Rolle.

**Gewebsveränderungen bei „funktionell“ bedingten Gefäßleiden.** Als Kennzeichen der Angioneuropathien galt von jeher, daß sich bei ihnen keine morphologischen Gewebsveränderungen finden ließen, die als Ursache der beobachteten Funktionsstörungen gedeutet werden können. Dieser Annahme ist durch Mitteilung von Fällen, die diese „Grundeigenschaft“ nicht zeigten, bisweilen widersprochen worden. Im Schrifttum finden sich mehrfach Berichte über Krankheitsfälle, die unter dem typischen Bilde des Morbus RAYNAUD verliefen und bei denen später eindrucksvolle Veränderungen der Gefäße gefunden wurden. Wenn einige dieser Fälle auch fälschlich als Morbus RAYNAUD bezeichnet sind, bleiben doch genug übrig, bei denen einwandfrei festgestellte funktionelle Störungen das klinische Bild beherrschten und bei denen der pathologische Anatom Strukturveränderungen fand. Die von ASSMANN mitgeteilten Fälle sind hierfür besonders eindrucksvoll. GRUBER widmete den „vasoneurotischen“ Erkrankungen spezielle Untersuchungen. Auf dem Kongreß für Kreislauforschung 1931 wies er darauf hin, daß nach der Darstellung von CASSIERER die Behauptung, vasomotorische Gefäßstörungen wären nicht von morphologischen Gefäßveränderungen begleitet, unzulänglich begründet sei. „Über genügend Untersuchungen der Gefäße einschlägiger Fälle verfügt man bisher nicht und wo solche Untersuchungen von verschiedenen Seiten vorgebracht wurden, scheinen sie höchst widerspruchsvoll und wenig geeignet gewesen zu sein, in dieser oder jener Hinsicht Klärung zu bringen.“ Bei Untersuchungen sicherer Fälle RAYNAUDscher Gangrän, Sklerodaktylie, Erythromelalgie und multipler neurotischer Hautgangrän fand er, daß in allen Fällen, bei denen Nekrosen und Gangrän vorhanden waren, auch morphologische Gefäßveränderungen nachgewiesen werden konnten, die vor allem in einer Endovasitis obliterans im Sinne FRIEDLÄNDERS bestanden. Die Veränderungen unterschieden sich nicht von den bei luischen Gefäßerkrankungen und waren auch von den obliterierenden Gefäßprozessen der Endstromgefäße bei arteriosklerotischer Gangrän und dem Jugendbrand schwer abzugrenzen. GRUBER deutete sie als unspezifische Gefäßveränderungen. „Sehr viel Wahrscheinlichkeit spricht dafür, daß die Endangitis, die zur Obliteration führen kann, in all den durch neurovasculäre Störungen und durch Ernährungsschäden des Gewebes ausgezeichneten Fällen eine sekundäre Erscheinung ist. Lokale Ungleichheit der Flüssigkeitsverteilung im Weichgewebe, chronische Ödembildung mit Quellungen und Gewebswucherungsfolgen einerseits, entzündlich proliferative Erscheinungen im Verlauf mehr oder weniger ausgesprochener phlegmonöser Komplikationen

andererseits führen zum gleichen Ergebnis.“ Auf Grund dieser Befunde glaubt GRUBER, daß der Gegensatz zwischen dem Heer der Trophovasoneurosen, den Fällen juveniler Spontangrän und den Fällen arteriosklerotischer Gangrän nicht mehr so ausgesprochen, nicht mehr unüberbrückbar erscheint, sondern daß es sich insgesamt um ein großes Gebiet handelt.

Veränderungen dieser Art fanden wir bei einer 56jährigen Frau, die an einer Grippepneumonie starb. 30 Jahre lang hatten bei ihr in wechselnden zeitlichen Abständen RAYNAUDSche Anfälle bestanden, die 5 Jahre vorher zuerst Nekrosen an beiden Zeigefingern hinterließen. Die kleinen Geschwüre heilten anfangs aus, erst in den beiden letzten Jahren wurden die Nekrosen fortschreitend und führten zum Verlust der Zeigefingerendglieder, während gleichzeitig auch an den Mittelfingern Nagelfalculationen auftraten. An den sichtbar erkrankten Fingern fanden wir alle kleinen Gefäße, arterielle und venöse, krankhaft verändert. Nur wenige zeigten noch ein Lumen, die meisten waren von Randwucherungen nicht entzündlichen Charakters verschlossen. Das Bild entsprach fast völlig denen bei BILLROTH-BUERGERScher Krankheit und arteriosklerotischer Gangrän. Dagegen zeigten die Digitalarterien eine in diesem Ausmaß sonst nicht gesehene Veränderung. Ihre Muskelschicht war auf über das Dreifache der Norm verbreitert (Abb. 20). Auch die Digitalarterien der nicht von Nekrosen befallenen Finger ließen die gleiche Verbreiterung ihrer Muscularis erkennen, während die kleinen Gefäße hier nur unbedeutende oder keine Wandwucherungen aufwiesen. Man wird daraus schließen können, daß sich die Verbreiterung der Muskelschicht zuerst ausbildete und auf die Entstehung der peripherwärts liegenden Intimawucherungen begünstigend wirkte. Sieht man mit LEWIS das Wesen der RAYNAUDSchen Krankheit in Spasmen der Digitalarterien, könnte die Muskelhypertrophie der Arterien eine morphologische Anpassung an ihre krankhaften Funktionszustände sein. Wenn Gefäßkrämpfe auch allein für die Peripherie gleiche Druckverhältnisse lokaler Hypotonie schaffen wie organische Stromverlegungen, ist es bei der zeitlichen Begrenzung des spastischen Verschlusses wenig wahrscheinlich, daß er unmittelbar Wucherungsprozesse der intimalen Gewebe auslöst. Sollte sich der Befund einer Muskelhyperplasie beim Morbus RAYNAUD auch in anderen Fällen bestätigen, würde sie sich als morphologische Zwischenveränderung größerer Gefäße, die durch sie in eine Art Dauerspasmus gebracht werden, gut in die Vorstellungen einreihen, die wir für die Entstehung örtlicher Nekrosen bei den sog. organischen Gefäßleiden gewonnen haben.



Abb. 20. Arteria digitalis bei Morbus Raynaud. (Aus RATSCHOW: Durchblutungsstörungen und Beziehungen zur Gangrän. Klin. Wschr. 1933 II.)

Von den übrigen Angioneuropathien zeigt nach GRUBER die Erythromelalgie mit besonderer Konstanz morphologische Gefäßveränderungen. Eine „Endarteriitis fibrosa“ der kleinen Blutgefäße fanden auch hier außer ihm DEHIO, SACHS-Wien, ELSNER, HAMILTON, SHAW. GRUBER fand an einer Arteria digitalis pedis eine starke Hyperplasie der Muskelhaut, während WEIR MITCHELL die Verdickung der Elastica bis zum Lichtungsverschluß beschrieb.

Bei Akrocyanosen, bei denen die krankhaften Reaktionen auf die kleinen Gefäße beschränkt sind, wurden niemals morphologische Strukturveränderungen beschrieben.

Für die anatomische Diagnostik folgert aus diesen Befunden, daß die morphologischen Veränderungen der Endstromgefäße keine Anhaltspunkte ergeben, nach denen eine Trennung der einzelnen Krankheiten erfolgen könnte. Sie sind unspezifisch wie die örtlichen Nekrosen selbst, deren letzte Ursache sie zu sein scheinen, womit ihnen in prognostischer Hinsicht schwerwiegende Bedeutung zukommt. Finden sich dagegen anatomische Umbildungen der größeren Gefäße, sind diese weitgehend artgebunden. Neben diagnostischer Verwertbarkeit ermöglichen sie außerdem pathogenetische Einordnung der Krankheiten. Auf Grund des Gewebsbildes konnten KLINGE und JAEGER die Arteriitis bei BILLROTH-BUERGERScher Krankheit von den sklerotischen Gefäßleiden trennen und ihre Einreihung bei den rheumatischen Erkrankungen vornehmen. Klinische und anatomische Befunde ergänzen sich dabei treffend, so daß man vielleicht schon heute BILLROTH-BUERGERSche Krankheit und *Periarteriitis nodosa als Spielarten einer Polyarteriitis rheumatica* bezeichnen darf.

### Experimentelle Grundlagen der Diagnostik.

Da erfahrungsgemäß jede Diagnostik durch Kenntnis zugrunde liegender pathogenetischer Vorgänge an Sicherheit gewinnt, möchten wir kurz die experimentellen Befunde, auf denen sich unsere derzeitigen Vorstellungen über die Entwicklung einzelner peripherer Durchblutungsstörungen aufbauen, erwähnen.

Auch hier stehen Versuche und Untersuchungen von LEWIS und seinen Schülern in vorderster Reihe. Sie wollten vor allem klären, von welchen Faktoren die diagnostisch verwerteten Gefäßreaktionen bei einer reaktiven Hyperämie einer Wärmeverschiebung der Haut oder bei Wechsel der Hautfarbe abhängen. Besonders waren die Versuche, die zum Teil mit Belastungsprüfungen an Menschen, zum Teil auch an Katzen vorgenommen wurden, dahin ausgerichtet, wieweit die Reaktionen humoral oder in Abhängigkeit vom autonomen Nervensystem bedingt wären. So wurden die Versuche im Wärmekasten auch an Katzen ausgeführt, denen zuvor der Sympathicus möglichst vollständig entfernt worden war. Bei Einschalten der Glühlampen stieg auch bei diesen Tieren die Temperatur an den freibleibenden Zehen und Ohren deutlich an, doch blieben die Temperaturdifferenzen wesentlich hinter den Kontrolltieren zurück. Dagegen trat nach Lähmung der großen Nerven durch Novocain auf Wärmereiz kein weiterer Anstieg, der an sich gesteigerten Hauttemperatur auf. Die Wärme-reaktion nach Sympathektomie führt Lewis darum auf aktive Gefäßerweiterung zurück, die zum Teil humoral, zum Teil durch gefäßerweiternde sympathische Nervenfasern in der Wand peripherer Gefäße bedingt wird. Zahlreiche seiner Versuche sind in der auch deutsch erschienenen Monographie „The blood-

vessels in the human skin“ zusammengestellt, weitere sind speziellen, hier nicht hergehörigen Fragestellungen gewidmet.

Von Bedeutung sind ferner Untersuchungen und Versuche, die dahin gingen, das beobachtete krankhafte Geschehen experimentell zu reproduzieren.

Die Angioneuropathien scheiden aus dieser Betrachtung aus, da es bisher niemals gelang, gleiche oder ähnliche Symptomenbilder am Tier zu beobachten oder künstlich hervorzurufen. Die Erforschung dieser Krankheiten mußte deshalb auf klinische und anatomische Untersuchungen beschränkt bleiben.

Bei den organisch bedingten Gefäßleiden waren entsprechende Ergebnisse bis vor kurzem nicht günstiger. Durch Anwendung gewebsschädigender Reize, die auf Grund der Anamnese bei Entstehung des Leidens eine Rolle spielten, gelang es nicht, Gewebs- und Gefäßveränderungen an Tieren zu erzielen, die den beim Menschen beobachteten Vorgängen ähnlich gewesen wären. Versuche dieser Art reichen weit zurück. ZOEGE VON MANTEUFFEL und RUDNITZKI stellten bereits fest, daß einfache Erfrierung keine typischen Gefäßveränderungen erzielt. Erst durch den Ätherspray (Temperaturen von  $-20^{\circ}$ ), gelang es nach längerer und wiederholter Einwirkung beim Meerschweinchen an den hinteren Gliedmaßen nicht nur Ödembildung hervorzurufen, sondern auch fortschreitende Strukturveränderungen auszulösen. RISCHPLER und MARCHAND benutzten bei ihren Versuchen ebenfalls den Ätherspray, den sie auf Kaninchenschenkel und Mäuseschwänze einwirken ließen. Sie beobachteten nach 20 Minuten Eintritt von Ödem, nach längerer Einwirkung Zellzerstörungen und Wucherungsvorgänge in den Gefäßen. Thrombenbildung sah RISCHPLER nur selten, während KRIEDE bei ähnlicher Versuchsanordnung als erste Folge der Schädigung Blutplättchentromben in den Endstromgefäßen beobachtete, aus denen sich fortschreitende Thrombosierung entwickelte. Wir erwähnen nicht alle Arbeiten, die mit dieser oder ähnlicher Methodik, auch durch Anwendung von Hitze oder mechanischer Gewalt ähnliche Ergebnisse erzielen konnten. In letzter Zeit bestätigte CEELLEN, daß es nicht gelingt, durch Umwicklung tierischer Gliedmaßen mit Eiskrawatten, auch wenn dieselben längere Zeit (8—10 Tage) liegen blieben, irgendwelche nennenswerten Gewebsveränderungen hervorzurufen. Auch Versuche BUERGERs, durch Übertragung verschiedener bei BILLROTH-BUERGERscher Krankheit gefundener Keime krankhafte Veränderungen beim Tier zu erzeugen, verliefen ergebnislos.

Andere Wege ging 1921 MARCUS. In der Annahme, daß das krankhafte Geschehen im wesentlichen durch spastische Verengerungen der großen Gefäße bedingt wäre und auf Grund der Beobachtung, daß Infektionen verschiedenster Art für die Auslösung des Brandes von Bedeutung wären, versuchte er unter Anwendung beider Faktoren, nämlich der Infektion und der Gefäßkontraktion eine Gangrän am Kaninchenohr zu erzeugen. Er infizierte seine Versuchstiere mit Streptokokken und injizierte an einem Ohr längere Zeit hindurch Adrenalinlösung. In der überwiegenden Mehrzahl seiner Versuchstiere trat an den adrenalinisierten Ohren Nekrose ein, während die nicht mit Streptokokken vorbehandelten Tiere trotz lange Zeit fortgesetzter Adrenalininjektion keine Gewebsveränderungen aufwiesen. Diese Versuche wurden 1932 von SCHMIDT-WEYLAND nachgeprüft und dahin erweitert, „ob auch sogenannte chronische Infektionserreger wie Tuberkelbacillen, ob emulgierte, nicht belebte corpusculäre Elemente, die in die Blutbahn gebracht wurden, und ob Bakterientoxine bei Beibehaltung



des gefäßkontrahierenden Momentes ebenfalls imstande seien, Gangränbildungen hervorzurufen“. Er fand, daß von 67 Kaninchen, von denen etliche mit lebenden Keimen oder Bakterientoxinen vorbehandelt worden waren, 21 nach subcutaner Adrenalininjektion Gangrän an den Ohren aufwies, während 20 nur mit Adrenalin gespritzte Tiere ebensowenig wie nur mit lebenden Keimen oder Bakterientoxinen vorbehandelte, keine örtlichen Nekrosen bekamen. Tiere, die mit einer Aufschwemmung von 5% iger Lycopodiumsamenemulsion gespritzt wurden, zeigten, obwohl über lange Zeit Adrenalin injiziert wurde, keine Nekrosen.

Inzwischen hatten Arbeiten von DIETRICH, NORDMANN und SIEGMUND gezeigt, daß es durch Vorbehandlung mit Eiweißkörpern, z. B. auch mit Bakterien,



Abb. 21. Experimentell erzeugte Arteriitis obliterans. (Aus RATSCHOW: Befunde zur rheumatischen Arteriitis.)

gelingt, die Gefäßwand ebenso wie andere Organe des tierischen Organismus zu sensibilisieren, d. h. in einen Zustand veränderter Reaktionsbereitschaft zu bringen. Die dabei beobachteten Gewebsveränderungen entsprachen denen, für welche RÖSSLE in Anlehnung an die Immunitätslehre die Bezeichnung der „hyperergischen Entzündung“ eingeführt hatte.

Vielleicht dürfen hier kurz eigene Versuche miterwähnt werden, die zeigten, daß es an entsprechend vorbehandelten Kaninchen gelingt, durch Einwirkung von thermischen, mechanischen und chemischen Reizen, die in einer Stärke angewandt wurden, welche sich für normergische Tiere als unerschwellig erwiesen hatte, bei Wechsel der örtlichen Reizeinwirkung, hochgradige Gewebs- und Gefäßveränderungen zu erzielen, die in ihrer Gesamtheit den bei BILLROTH-BUERGERSCHER Krankheit beobachteten Gewebsbildern am ähnlichsten sind (Abb. 21—25). Entsprechende Untersuchungen beschränkten sich nicht auf Erzielung möglichst eindrucksvoller Endstadien, sondern erstrebten, zum Teil durch direkte Kreislaufbeobachtung, alle Phasen von den ersten sichtbaren Funktionsstörungen bis zur Ausbildung der einzelnen anatomischen Gewebsumbildungen zu erfassen. Gleiche Versuche waren zuvor bereits von RICKER, TANNENBERG und

JACOBI am normergischen Tier vorgenommen, so daß genügendes Vergleichsmaterial vorlag. In den erkrankten Strombezirken wurden einzelne Gefäßfunktionen zur Fahndung auf veränderte Regulationsabläufe geprüft. Besondere Beachtung galt den Wechselbeziehungen von Strombahn und Gewebe, da aufviel, daß viele der krankhaften Gefäßreaktionen nicht durch krankhafte Prozesse an den Gefäßen selbst, sondern durch atypische vom miterkrankten Gewebe ausgehende Reize bedingt schienen. Methodisch wurde hierfür vor allem künstliche Durchströmung der krankgemachten Gefäßprovinzen herangezogen. Die Durchströmungsflüssigkeit selbst wurde auf erlangte biologische Wirksamkeit geprüft, andererseits ist in Anlehnung an die Untersuchungen HINTZES aus

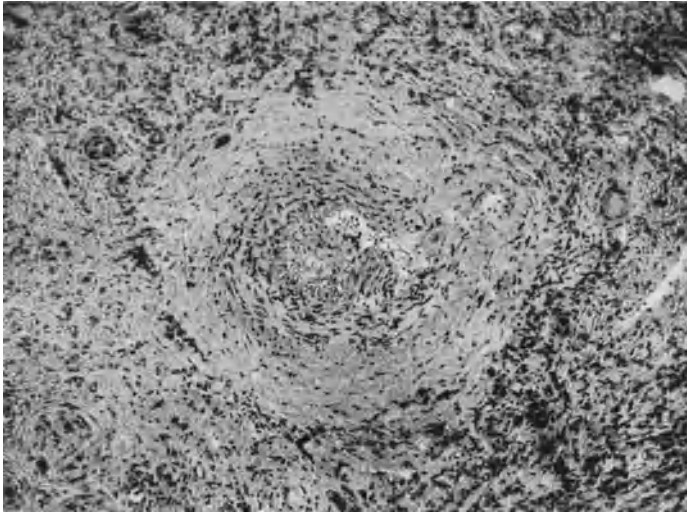


Abb. 22. Füllgewebe bei experimenteller Arteriitis obliterans. (Aus RATSCHOW: Befunde zur rheumatischen Arteriitis.)

der Ablagerung eingebrachter Farbstoffe auf Störungen in den physikalischen Strömungsabläufen geschlossen worden.

Untersuchungen am normergischen Tier hatten gezeigt, daß morphologisch faßbare Gewebsveränderungen nur durch unphysiologisch gesteigerte Reize (Wärme, Kälte, mechanische Traumen und chemische Gifte) erzielt werden konnten. Solche Reize werden, wie bei direkter Kreislaufbeobachtung festgestellt worden ist, von den Endstromgefäßen einheitlich mit Stase beantwortet. Die Einzelabläufe dieser Reaktion entsprechen den von RICKER, TANNENBERG und NORDMANN beschriebenen Vorgängen.

Außerdem beobachtete RATSCHOW, daß Summation gleicher Reize, die in kurzen Zeitabständen einwirkten, Ausmaß und Folgen der krankhaften Reaktionen nicht nur steigerten, sondern daß es auch gelang, schließlich durch an sich unterschwellige Reize Stasen, oft unlösliche Stasen im Bereich der Endstromgefäße hervorzurufen. Bei Versuchen am Kaninchenohr konnte eine entsprechende Erhöhung der Reaktionsbereitschaft bzw. eine Senkung der Reizschwelle auch an den größeren Gefäßen festgestellt werden. Diese Versuche erzielten zuerst

durch mäßige Reizgrade Ausbildung morphologischer Gefäßveränderungen, die im Bereich der Endstromgefäße als Intimawucherungen auftraten. *Summation exogener Reize kann also ähnlich wie Vorbehandlung mit Eiweißkörpern die Reaktionsbereitschaft der Gewebe nach Art einer Sensibilisierung steigern.*

Bei Versuchen am sensibilisierten Tier wich zuerst VAUBEL in Anlehnung an den AUERSCHEN Grundversuch von den klassischen Methoden ab, indem er den zweiten Reiz nicht durch gleiches oder von anderen Tieren stammendes Serum, sondern durch exogene Schäden ausübte. Er löste damit eine besondere Form der Parallergie aus, als welche auch RÖSSLE den Vorgang bezeichnete. Ähnlich ging RATSCHOW (8) bei Versuchen über experimentelle Arteriitis vor.

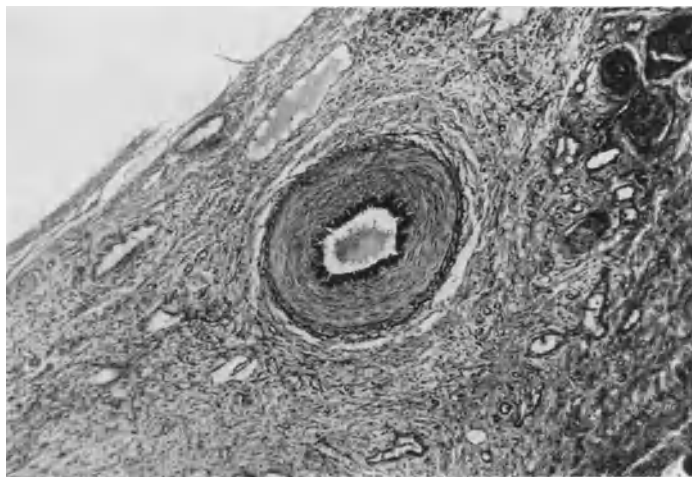


Abb. 23. Muskelverbreiterung einer Arterie bei stromabwärts liegendem entzündlichem Lichtungsverschluß. (Aus RATSCHOW: Befunde zur rheumatischen Arteriitis.)

Grundlage aller Sensibilisierungsversuche ist das ARTHUSSCHE Phänomen, welches darauf beruht, daß ein Tier durch eine Serumeinspritzung derart umgestimmt wird, daß seine Gewebe bei wiederholter Einspritzung des Serums auf das vorher ungiftige direkt ins Gewebe eingebrachte Serum mit schwerster Entzündung antworten, während eine intravenöse Reinjektion des Serums die Erscheinungen des anaphylaktischen Shocks hervorruft. Im ersteren Falle handelt es sich nach RÖSSLE um eine örtliche Überempfindlichkeit der Gewebe, während der anaphylaktische Shock Zeichen allgemeiner Überempfindlichkeit des Gewebes ist. „Die hyperergische Entzündung ist das Äquivalent des allgemeinen anaphylaktischen Shocks im Gewebe.“

Am sensibilisierten Tier werden mäßige thermische Reize (3—4 und 40—45°), leichte Traumen und Einwirkung stark verdünnter Formaldehydlösung von stürmischen Gefäßreaktionen beantwortet, die unter Zugrundelegung des RICKERSCHEN Stufengesetzes darin bestehen, daß die Gefäße schnell nach Art der 3. Reaktionsstufe reagieren. In den Geweben selbst ist bereits nach 2—3 Stunden starkes Ödem und Quellung der Bindegewebsfasern nachweisbar (NORDMANN). Gefäßwandveränderungen sind je nach dem Ort der Reizeinwirkung verschieden ausgebildet (RATSCHOW 8): Werden nach Freilegung nur größere Gefäße gereizt, treten in ihrer Wand nach 2—3 Tagen entzündliche Veränderungen auf, die subintimal gelegen, wenige Tage später das Bild fibrinoider Nekrosen bieten. Die

entzündlichen Herde buchten die Intima lumenwärts aus und verengen die Strombahn. In den peripheren Gefäßen treten bei wechselnder Zeitspanne in den einzelnen Versuchen

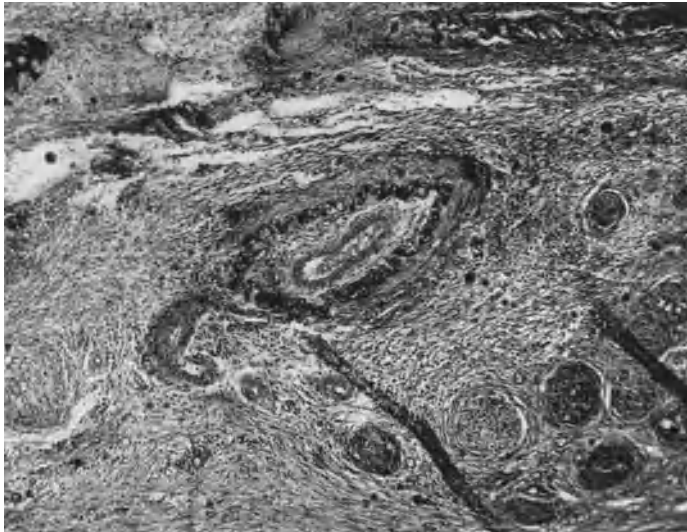


Abb. 24. Intimawucherung größerer Arterie bei experimenteller Arteriitis. (Aus RATSCHOW: Befunde zur rheumatischen Arteriitis.)

nichtentzündliche Wucherungen der Intima auf. Waren kleine Gefäße vom Reiz direkt getroffen (z. B. leichter Hammerschlag), so sind schon nach 24 Stunden entzündliche

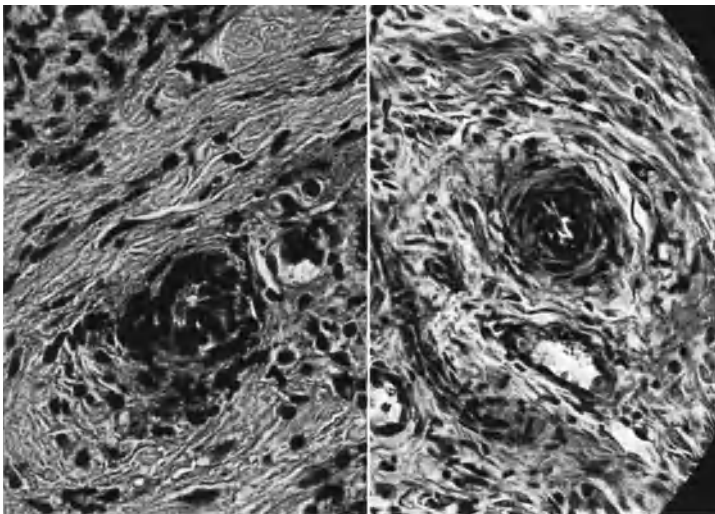


Abb. 25. Endstromgefäße, direkt vom auslösenden Reiz getroffen, mit entzündlichen Wucherungen der Intima. (Aus RATSCHOW: Befunde zur rheumatischen Arteriitis.)

Wandveränderungen, nach 48 Stunden entzündliche Wucherungen nachweisbar (Abb. 25). Gewebe, die erst 3—4 Wochen nach erfolgter Schädigung zur Untersuchung kamen, boten thrombisches Füllgewebe in den großen Gefäßen, umschriebene Verbreiterungen der Muskelschicht und Auflockerung elastischer Bestandteile. Nekrosen treten wenige Tage, oft schon

24 Stunden nach Beginn der Wucherung in den kleinen Gefäßen auf. Arterien und Venen werden gleichermaßen von krankhaften Veränderungen befallen (Abb. 24).

Diese Versuche vermitteln ein Bild von der Entstehung des krankhaften Umbaus der Gewebsstruktur. Untersuchungen, die dem funktionellen Verhalten erkrankter Gefäße gelten, seien ergänzend erwähnt. HINTZE ermittelte an Normaltieren und an überlebenden menschlichen Gliedern im Durchströmungsversuch die unter Einwirkung äußerer Reize wechselnde Verteilung von Farbstoffen und fand ein auch von anderen Autoren beobachtetes entgegengesetztes Verhalten von großen und kleinen Gefäßen, welches darin bestand, daß Reize, die die Endstromgefäße weitstellten, gleichzeitig eine Engerstellung vorgeschalteter größerer Gefäßbahnen bedingten. Umgekehrtes Verhalten erzeugten die Endstrombahn verengernde Reize. Auswirkungen hydrodynamischer Effekte in der Peripherie werden für den Gesamtkreislauf durch diese Regulationen nach HINTZE abgeschwächt. An *sensibilisierten Tieren* fiel bei Durchströmungsversuchen ohne äußere Reizung eine größere Durchlässigkeit der Gefäße für die Farbstoffmoleküle auf. Diese traten schnell in die Gewebe über. Nach Einwirkung thermischer Reize waren die gegensätzlichen Weitenstellungen großer und kleiner Gefäße sehr viel weniger ausgepägt oder fehlten ganz, was aus der gleichmäßigen Verteilung der Farbstoffmoleküle auf beide Gefäßstrecken zu erschließen war.

Der Frage nach Beschaffenheit eventuell vermehrt auftretender *Gewebsabbaustoffe* in unzureichend durchbluteten Geweben ging RATSCHOW (7) so nach, daß erkrankte Strombezirke, die zuvor völlig entblutet waren, mit isotonischer sauerstoffgesättigter Lösung durchströmt wurden. In biologischen Testversuchen fand sich auch bei Fehlen jeder Spur von Blut in etwa 60% der Versuche, daß die Extrakte der Durchströmungsflüssigkeiten vasodilatierende und blutdrucksenkende Eigenschaften hatten. Diese bisher ausführlich noch nicht mitgeteilten Versuche sollen nur der Vollständigkeit wegen kurz miterwähnt sein.

Den Diagnostiker interessiert besonders die Frage, ob der Nachweis einer organischen Miterkrankung der Endstromgefäße stets für Umschlag in bösartige Verlaufsform spricht, ob also die Lokalisation der krankhaften Veränderungen das Leiden zeitlich determinieren kann. Hier zeigen die Experimente die Bedeutung des Reizeinwirkungsortes. Es ist danach sehr wohl möglich, daß der Beginn krankhafter Prozesse vor allem bei der BILLROTH-BUERGERSchen Krankheit in den periphersten Gefäßen liegen kann. Beispiele, für die solche Erwägungen zutreffen, bieten Fall 1 und 2 unserer Tabelle. Auch Beobachtungen derart, daß Nekrosen bei BILLROTH-BUERGERScher Krankheit nach langem symptomlosen Intervall genau an Stellen auftreten, an denen Jahre zuvor eine Erfrierung oder ein anderer Schaden bestanden hatte (Fall 7), können zu solchen Befunden in Beziehung gebracht werden. Der Faktor der Sensibilisierung offenbart in Analogie zu den Versuchen KLINGES über den Rheumatismus die nahen Beziehungen zwischen arteriitischen Gefäßleiden und rheumatischen Reaktionen. Darüber hinaus vermag er die Bedeutung vorausgegangener Streptokokkeninfekte für die Entwicklung der BILLROTH-BUERGERSchen Krankheit zu unterstreichen. Der Nachweis von Störungen in den Weitenregulationen organisch kranker Gefäße gibt der methodischen Auswertung klinischer Symptome gute Grundlagen. Die Empfindlichkeit gegen äußere Reize findet ihre Erklärung. Vermehrter Gehalt an vasodilatierenden Stoffen in unzureichend durchbluteten Geweben kann eventuell entsprechende Vorstellungen über das Zustandekommen von reaktiver Hyperämie und Spätrotung nach FEIL-WERMER sichern. Für die anatomische Diagnostik folgt, daß aus einzelnen Strukturveränderungen nur mit Einschränkung Rückschlüsse auf die Genese des Zustandsbildes möglich sind. Das Wesen der krankhaften Geschehnisse ist vielmehr in dem bunten Wechsel nebeneinander bestehender entzündlicher und nichtentzündlicher Vorgänge zu suchen.

### Schluß.

Die Diagnostik peripherer Durchblutungsstörungen ist heute nicht mehr darauf beschränkt, nach Beschreibungen sichtbarer Krankheitserscheinungen einzelne Symptombilder zu benennen (Jugendbrand, Altersgangrän, Akrocyanose), um so verschiedene Krankheitsgruppen deskriptiv herauszuarbeiten. Sie kann vielmehr mit Hilfe der heutigen Methodik sich ein Bild krankhafter Funktionsabläufe verschaffen und diese zu beobachteten Veränderungen der Gestalt in Beziehung setzen. Ihre Schlüsse und Urteile wurzeln damit in pathogenetischen Vorgängen, womit sich für Prognose und Therapie neue zielgerichtete Ausblicke eröffnen.

Bei Darstellung solcher Methoden und den durch sie gewonnenen Ergebnissen wurden die durch LEWIS vor allem vermittelten „Beobachtungsuntersuchungen“ gegenüber komplizierteren Untersuchungsverfahren in den Vordergrund gerückt. Die Grundlagen besonderer Eignung, die den Methoden von LEWIS heute allgemein zuerkannt wird, deren „Klarheit und Folgerichtigkeit des Gedankenganges und dessen außerordentliche Einfachheit der Versuchsanordnung in ihren überaus mannigfachen Variationen besonders besticht“ (VOLHARD), können wir nicht besser kennzeichnen, als LEWIS selber es im Vorwort zu seinen „Herzkrankheiten“<sup>1</sup> tut.

„... so beschloß ich ... als Grundlage das zu geben, was ich selber gesehen und auf seine Richtigkeit geprüft habe. Mehr und mehr kam ich zu der Überzeugung, daß Einfachheit notwendig ist, und es war mir klar, daß man von graphischen Arbeiten zukünftige Praktiker nur wenig nutzbringend lehren kann, da deren Hauptaugenmerk immer auf Beobachtungen gerichtet sein muß, die sie selbst an ihren Kranken machen können...“

Grundsätzliches Denken, wo es möglich ist, hat in der Praxis nicht nur deshalb unschätzbaren Wert, weil es das Interesse steigert und erhält, sondern auch weil es ein sicherer Führer unseres Handelns sein kann, wenn die Erfahrung, wie so oft, angesichts des Ungewöhnlichen keine genauen oder besonderen Richtlinien zu geben vermag. Ich war bestrebt, dem anerkannten Gesetz, daß es nur eine Ursache für eine Wirkung gibt, zu folgen und zu gehorchen und die Symptome den Zuständen zuzuordnen, zu denen sie gehören...“

„Die Innere Medizin hat“ (gegenüber der Anatomie) „das Vorrecht größerer Freiheit. Sie kann den Körper mehr als Ganzes betrachten, die Krankheit von umfassenderen Gesichtspunkten aus sehen und eine Reihe von Funktionsstörungen schildern, die nur während des Lebens erkennbar sind. Mit den Symptomen der Krankheit hat der Kranke und sein Arzt hauptsächlich zu kämpfen und man kann sagen, daß die Symptome der Herzleiden fast ausschließlich von Funktionsstörungen herkommen. Deshalb müssen wir bei Betreuung unserer Kranken hauptsächlich in Begriffen der Funktion und nicht der Struktur denken.“

<sup>1</sup> Deutsch von W. HESS. Berlin: Julius Springer 1935.

## VII. Funikuläre Spinalerkrankungen<sup>1</sup>.

Von

ERNST ILLING-Potsdam.

### Inhalt.

|   | Seite |
|---|-------|
| Literatur . . . . .   | 340   |
| I. Einleitung und Nomenklatur . . . . .   | 347   |
| II. Pathologisch-anatomische Befunde . . . . .  | 348   |
| Typische nur in der weißen Substanz des Rückenmarks S. 348. — Ungewöhnliche Rückenmarksbefunde S. 349. — Veränderungen im peripheren Nerven S. 350. Gehirnveränderungen S. 350.   |       |
| III. Klinisch-neurologische Befunde . . . . .   | 351   |
| Parästhesien, leichte Störungen der Tiefensensibilität, tabiforme und spastische Erscheinungen S. 351. — Polyneuritische Einschläge. Sonstige neurologische Befunde. Chronaxie S. 352. — Liquor cerebrospinalis S. 352. — Psychosen S. 353. |       |
| IV. Vorkommen des Spinalleidens zusammen mit anderen Erkrankungen (perniziöser Anämie u. a.). Reine, komplikationslose Fälle von funikulärer Spinalerkrankung   | 353   |
| V. Pathogenese, Ätiologie (Erblichkeitsfragen, toxische Ursachen, Mangelkrankung, Resorptionsschwäche u. a.) . . . . .  | 356   |
| VI. Prognose — Therapie (Leber, Magen, Hirn, Eisen, Salzsäure, Vitamine, insbesondere Hefe (Vitamin B <sub>1</sub> ), kombinierte Behandlung) — Schlußbetrachtungen   | 359   |

### Literatur.

- AHRENS: Neurologic aspects of primary anemia. Arch. of Neur. **28**, 92 (1932).
- ARIMA: Über arterielle Hypotension bei B-Avitaminosis, Beriberi. Zbl. inn. Med. **55 I**, 177 (1934).
- ATKIN: A case of pernicious anemia, associated with mental disease. Lancet **1932 I**, 569.
- AUBERTIN, CH. et WESTER: Syndrome neuro-anémique avec amélioration rapide de la paraplégie par l'hépatothérapie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **48**, 803 (1932).
- AUERSPERG, ALFRED: Betrachtungen über einen Fall von funikulärer Myelose bei achylischer Chloranämie. Wien. med. Wschr. **1932 I**, 334.
- AUSTREGESILO, A.: Myéloses funiculaires. Encéphale **29**, 361 (1934).
- BAKER jr., BENJAMIN, M., BORDLEY and LANGCOPE: The effect of liver therapy on the neurologic manifestations of pernicious anemia. Amer. J. med. Sci. **184**, 1 (1932).
- BALO: Myelitis funicularis als Folgeerscheinung bei Erkrankung des Pankreas. Dtsch. Z. Nervenheilk. **102**, 275 (1928).
- BECKMANN: Der Eisenstoffwechsel bei Anämien unter dem Einfluß der Lebertherapie. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1930**, 42, 526.
- BIELSCHOWSKY (SIMONS u. ZADOR) s. SIMONS.
- BODECHTEL, G.: Zur Histopathologie der funikulären Spinalerkrankung mit besonderer Berücksichtigung der bei perniziöser Anämie zu sehenden Großhirnveränderungen. Z. Neur. **137**, 104 (1931).
- BONDARENKO, E. A. u. M. S. DULCIN: Die Bedeutung des Schweinemagens als Heilmittel bei der Behandlung von „BIERMERS“ Blutarmut. Fol. haemat. (Lpz.) **45**, 342 (1931).
- BOROS: Die Behandlung der Anämien. Erg. inn. Med. **42** (1932).

<sup>1</sup> Aus der Brandenburgischen Landesanstalt Potsdam (Direktor Priv.-Doz. Dr. H. HEINZE).

- BREMER: Funikuläre Spinalerkrankung. Fortschr. Neur. **1**, 422 (1929); **3**, 12 (1931).  
 — Über Frühfälle funikulärer Spinalerkrankung und ihre Beziehungen zur perniziösen Anämie. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1930**, 517.  
 — Zentralnervensystem und perniziöse Anämie. Erg. inn. Med. **41** (1931).
- BROWN u. BAUWKNIJ: Über das Zentralnervensystem bei perniziöser Anämie. Mschr. Psychiatr. **1915**, 237.
- BÜSSOW: Beobachtungen über Nervensymptome bei Morbus Biermer. Med. Welt **1930**, 1105.
- BUSCH, M.: Histologische Befunde an avitaminotischen Ratten und bei ihnen beobachteten Spontanumoren. Z. Krebsforsch. **26**, H. 4, 348 (1928).
- BUSSCHER, J. DE: La précession des symptômes neurologiques dans l'anémie perniciouse progressive. J. de Neur. **32**, 248 (1932).  
 — Remarques additionnelles au sujet des aspects neurologiques de l'anémie perniciouse. J. belg. Neur. **33**, 625 (1933).
- CAMAUER u. CAMPLIGLEA: Über einen mit Leber geheilten Fall von funikulärer Leukomyelitis bei perniziöser Anämie (span.). Rev. Assoc. méd. argent. **46**, 1139 (1932). Ref. Zbl. Neur. **70**, 260 (1934).
- CARMICHAEL s. MELLANBY.
- CASTLE, W. A.: Observations on the Etiologic Relationship of Achylia Gastrica to Pernicious Anemia. Amer. J. med. Sci. **182**, 741 (1931). (Siehe dort weitere Literatur.)
- CHASANOW, M.: Ein Beitrag zur Kenntnis des Ergotismus. Nervenarzt **4**, 694 (1931).
- CIA, FELIPE M.: Kombinierte Rückenmarkserkrankung (span.). Ref. Zbl. Neur. **73**, 200 (1934).
- COMELL, W. T.: Subacute combined degeneration of the spinal cord; arsenical pigmentation. Canad. med. Assoc. J. **24**, 417 (1931).
- CONNER, H. Milton: Injection of liver extract in the treatment of pernicious anemia. J. amer. med. Assoc. **99**, 614 (1930).
- COWGILL, G. R.: Studies in the physiology of vitamins. II Parenteral administration of vitamin B. Mammalian experiments. Amer. J. Physiol. **66**, Nr 1, 164 (1923).
- CURRADO, CARLO: Complicazioni nervose dell'anemia perniciosa ed epatoterapia. Osp. magg. **19**, 89 (1931). Ref. Zbl. Neur. **60**, 461 (1931).
- CURSCHMANN, HANS: Die Spinalerkrankung als frühzeitiges Symptom der perniziösen Anämie. Med. Klin. **1920****1**, 969.  
 — Über funikuläre Myelose bei hämolytischem Ikterus. Wien. klin. Wschr. **1931** **II**, 1337. — Dtsch. Z. Nervenheilk. **122**, 119.
- CZONICZER: Funikuläre Myelitis bei Diabetes. Dtsch. Z. Nervenheilk. **104**, 286 (1928).
- DAVISON, CHARLES: Subacute combined degeneration of the cord. Changes following liver therapy; a histopathologic study. Arch. of Neur. **26**, 1195 (1931).
- DELBEKE et VAN BOGAERT: Die funikulären Myelitiden ohne perniziöse Anämie: Eine Paraplegie von Kompressionstyp bei einem hämolytischen Ikterus. Ann. Méd. **34**, 42, 384 (1933).
- DEML: Über leberbehandelte funikuläre Spinalerkrankung. Arch. f. Psychiatr. **99**, 57 (1933).
- DIEHL u. KÜHNAU: Perniziöse Anämie und Vitamin B<sub>2</sub>. Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, 149 (1933).
- DIMITRACOFF: Das neuro-anämische Syndrom. 4 nach der Methode von WHIPPLE behandelte Fälle (bulg. u. franz.). Clin. bulgar. **3**, 455—470 (1931). Ref. Zbl. Neur. **60**, 824 (1932).
- DOMARUS, A. v.: Die funikuläre Spinalerkrankung. Z. ärztl. Fortbildg **31**, 401—404 (1934).
- DRIGALSKI, v.: Über die Vitamine. Klin. Wschr. **1934** **I**, 226.
- EMILE-WEIL, P. et GEORGES SÉE: Un cas de sclérose combinée de la moelle à forme d'ataxie aigue chez un biermerien guéri. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **46**, 1786 (1930).
- ERCKLENTZ, W. u. A. KAFFLER: Sind die Strangerkrankungen bei perniziöser Anämie heilbar? Dtsch. med. Wschr. **1931** **II**, 1326.
- FAHR, TH.: Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kenntnis der Lebertherapie bei perniziöser Anämie. Dtsch. med. Wschr. **1931** **I**, 8.
- FLAMENT, RENÉ: Les syndromes neuro-anémiques. J. belge Neur. **33**, 363 (1933).
- FOERSTER, O., G. HOFHEINZ u. L. GUTTMANN: Nucleäre Lähmungen bei anämischen funikulären Spinalerkrankungen und ihre Behandlung. Z. Neur. **147**, 161 (1933).
- FRANK, A.: Die Bedeutung der Vitaminlehre mit besonderer Berücksichtigung der Kinderheilkunde. Erg. inn. Med. **38**, 513 (1930).
- FRIEDMAN: Pallanaesthesia (loss of vibratory sense). An early diagnostic sign of combined sclerosis. Internat. Clin. **3**, 930 (1927). Ref. Zbl. Neur. **48**, 815 (1928).



- GÄNSSLEN: Ein hochwirksamer injizierbarer Leberextrakt. *Klin. Wschr.* **1930 II**, 2099.  
 — Der derzeitige Stand unserer Kenntnis von der perniziösen Anämie und ihrer Behandlung. *Med. Welt* **1932**, Nr 46/47.
- GANS, A., u. N. VERWEY: Rückenmarkserkrankung bei einem Patienten mit einem leichten Grad von Anämie (ohne das Bild der ADDISON-BIERMERSCHEN Krankheit) und Achylia gastrica, wesentlich gebessert durch Pepsin-Salzsäure und Leber. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1931 I**, 903. Ref. *Zbl. Neur.* **60**, 461 (1931).
- GARVEY, PAUL H., PAUL M. LEVIN and ERASTUS J. GULLER: The effect of liver therapy on the neurologic aspects of pernicious anemia. *Ann. int. Med.* **6**, 1441 (1933).
- GEHUCHTEN, PAUL VAN: Les neuro-anémies. *Psychiatr. Bl. (holl.)* **38**, 117 (1934).
- GEL'MAN, S.: Präanämische Formen funikulärer Myelitis. *Obozr. Psichiatr. (russ.)* **5**, Nr 1, 56 (1930). Ref. *Zbl. Neur.* **59**, 815 (1931).
- GIBSON and FOWLER: Effects of prolonged liver dietary in pernicious anemia. Case reports of three patients receiving liver therapy for nine and a half, eight and seven years, respectively. *Arch. int. Med.* **50**, 124 (1932).
- GRAF, ILSE: Symptomatische Psychose bei anämischer funikulärer Spinalerkrankung. *Z. Neur.* **139**, 252 (1932).
- GREENFIELD and O'FLYNN: Subacute combined degeneration and pernicious anaemia. *Lancet* **1933 II**, 62.
- GUGLIEMO: Sindromi neuro-anemiche (sindrome di LICHTHEIM). *Boll. Soc. med.-chir. Pavia* **44**, 227 (1930). Ref. *Zbl. Neur.* **58**, 484 (1931).
- GUTTMANN, LUDWIG: Die Wirksamkeit der Magengewebtsdiät auf die funikuläre Spinalerkrankung und die psychischen Störungen bei der Anaemia perniciosa. *Z. Neur.* **137**, 354 (1931).
- GUTZEIT u. HERMANN: Die Wirkung von Magenstoffen auf die perniziöse Anämie. *Münch. med. Wschr.* **1931 I**, 266.
- HACKFIELD, H. W.: Studies of the etiological relationship between the somatic and psychotic disturbances in pernicious anemia. A critical review with case reports. *J. nerv. Dis.* **76**, 31 (1932).
- HADDEN, SAMUEL B.: Nervous symptoms in posthemorrhagic secondary anemia. *Arch. of Neur.* **31**, 460 (1934).
- HARRIS and MOORE: „Hypervitaminosis“ and „vitamin balance“. *Biochemic. J.* **22**, 1461 (1928).
- HARRIS and SARGANT: Combined sclerosis treated by large doses of iron. *Proc. roy. Soc. Med.* **26**, 828 (1933).  
 — — A case of combined sclerosis without anaemia treated by intensive iron therapy. *Brit. med. J.* **1933**, Nr. 3781, 1100.
- HENNEBERG: Über funikuläre Myelitis (kombinierte Strangerkrankung). *Arch. f. Psychiatr.* **1905**, Nr 40, 224.  
 — Atypische Formen der funikulären Myelitis. *Klin. Wschr.* **1924 I**, 970.  
 — Hirnbefunde bei perniziöser Anämie. *Zbl. Neur.* **36**, 257 (1924).  
 — Anatomie der Rückenmarkserkrankungen. LEWANDOWSKYs Handbuch für Neurologie, Bd. 2, S. 776. 1924.
- HENNING, NORBERT: Weitere Erfahrungen mit der Lebertherapie bei perniziöser Anämie. *Fol. haemat. (Lpz.)* **42**, 99 (1930).  
 — u. G. STIEGER: Die Behandlung der perniziösen Anämie mit Magenschleimhautpräparaten. *Klin. Wschr.* **1930 II**, 2145.
- HOLST: Strangerkrankung des Rückenmarks und perniziöse Anämie. *Norsk. Mag. Laegevidensk.* **94**, 953 (1933). Ref. *Kongreßzbl. inn. Med.* **73**, 217 (1934).
- HOLSTEIN: Pyramidenbahnerkrankung bei der Bleivergiftung. *Arch. Gewerbepath.* **2**, 676 (1931).
- HURST, ARTHUR F.: The pathogenesis of subacute combined degeneration of the spinal cord usw. *Brain* **48**, 218 (1925).  
 — Achlorhydria and achylia gastrica, and their connexion with the ADDISON 'anaemia subacute combined degeneration syndrome and simple (non Addisonian) achlorhydric anaemia. *Quart. J. Med.* **1**, 157 (1932).
- ILLING, ERNST: Über Psychosen bei perniziöser Anämie. *Mschr. Psychiatr.* **78**, 295 (1930).  
 — Über Pellagrapsychosen. *Z. Neur.* **150**, 193 (1934).

- ILLING, ERNST: Über eine besondere Form funikulärer Spinalerkrankung und deren Therapie. Münch. med. Wschr. **1934 II**, 1265.
- INTROZZI: Su di un caso d'anemia perniciosa progressiva con mielite funicolare (degenerazione combinata subacuta dei cordoni posteriori e dei cordoni laterali del midollo spinale). Haematologica (Pavia) **I 13**, 179 (1932). Ref. Zbl. Neur. **65**, 555 (1933).
- ISAACS, RAPHAEL: The treatment of pernicious anemia (ADDISON-BIERMER-Type) with desiccated stomach. Fol. haemat. (Lpz.) **42**, 397 (1930).
- JANSEN, JAN and ORNULO ODEGÅRD: A case of subacute combined degeneration of the spinal cord with a remission of 20 years and predominance of mental symptoms. Psychiatr. Bl. (holl.) **38**, 739 (1934).
- JEDLIČKA, VLADIMÍR: Über die Lebertherapie und das Wesen der perniziösen Anämie (Prag). Fol. haemat. (Lpz.) **42**, 359 (1930).
- KESCHNER, MOSES: Nervous and mental complications of pernicious anemia and the effect of liver therapy upon them. Med. J. a. Rec. **133**, 598 (1931).
- KLIMA, RUDOLF: Zur Prognose und Therapie der funikulären Myelose bei perniziöser Anämie. Wien. klin. Wschr. **1931 II**, 1337.
- KOLLE, KURT: „Hysterie“ als Fehldiagnose. Med. Klin. **1931 I**, 778.
- KOSTER: Die Behandlung kombinierter Strangerkrankung als Folge perniziöser Anämie mit wöchentlichen Injektionen von Pernaemon forte. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1934**, 1862. Ref. Zbl. Neur. **73**, 200 (1934).
- KROLL: Zur Lehre der funikulären Myelitis. Z. Neur. **106**, H. 1/2 (1926).
- KÜPPERS, CARL: Über Glossopathie und Hirnnervenbefund bei progressiver perniziöser Anämie. Diss. Rostock 1931.
- KUNOS, ISTVÁN: Neuer Beitrag zu den Nervenveränderungen bei perniziöser Anämie. Therapia (Budapest) **8**, 186 (1931). Ref. Zbl. Neur. **61**, 814 (1932).
- KÚNOS, STEPHAN: Über die Ätiologie der funikulären Myelitiden. Wien. Arch. inn. Med. **22**, 29 (1931).
- LAFORA: LICHTHEIMSCHE Strangmyelitis bei perniziöser Anämie. Heilung mit Leberdiät. Archivos Neurobiol. **12**, 23 (1932). Ref. Zbl. Neur. **64**, 656 (1933).
- LANGMEAD: Discussion on the treatment of subacute combined degeneration. Proc. roy. Soc. Med. **27**, 769 (1934). Ref. Zbl. Neur. **73**, 79 (1934).
- LAUTERBACH: Über die Beziehungen der kombinierten Strangerkrankung zur perniziösen Anämie. Z. Neur. **95**, H. 1/2 (1925).
- LECOQ, R.: Quelques considérations sur les vitamines des levures. J. Pharmacie **6**, No 7, 289 (1927).
- LICHTHEIM: Über Veränderungen des Rückenmarks bei Allgemeinerkrankungen. Zbl. Path. **1**, 20 (1890).
- LIEPELT: Über 2 Fälle familiärer Spinalerkrankung bei familiärer BIERMERSCHER Anämie. Dtsch. z. Nervenheilk. **90**, 201 (1926).
- LOTTIG, H.: Über Besserung der funikulären Myelitis bei BIERMERSCHER Anämie durch Leberbehandlung. Dtsch. Z. Nervenheilk. **105**, 203 (1928).
- Über Heilerfolge der Leberdiät bei funikulärer Myelitis (Vortrag). Zbl. Neur. **51**, 252 (1928).
- Zur Frage der Beeinflussung der Rückenmarkserkrankungen bei BIERMERSCHER Anämie durch Leberdiät. Münch. med. Wschr. **1930 I**, 858.
- MCMULLEN, CLARENCE J.: Subarachnoidale Blutungen, nicht selten bei Polycythaemia vera. Med. Clin. N. Amer. **15**, 773 (1931).
- MAESTRINI: Syndrome neuro-anemica in acromegalia. Fisiol. e Med. **3**, 685 (1932). Ref. Zbl. Neur. **67**, 688 (1933).
- MARTINICO, E.: Un caso di sindrome neuro anemica. Boll. Assoc. med. Triest **24**, 547 (1933). Ref. Zbl. Neur. **70**, 260 (1934).
- MELLANBY, Discussion on the treatment of subacute combined degeneration. Proc. roy. Soc. Med. **27**, 769 (1934).
- MENZEL: Über 2 Fälle von Polyneuritis und funikulärer Myelose nach bacillärer Ruhr. Dtsch. Z. Nervenheilk. **126**, 265 (1932).
- MESTER, EMIL: Zur Beeinflussung der Rückenmarkserkrankung bei perniziöser Anämie. Med. Klin. **1934 I**, 512.

- MEULENGRACHT: Verhütung und Behandlung der Rückenmarksstörungen bei perniziöser Anämie. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1163.
- Rückenmarksleiden und perniziöse Anämie. *Verh. med. Ges., Kopenhagen 1933*, 85; *Hosp.tid. (dän.) Ref. Zbl. Neur.* **72**, 390 (1934).
- Verhütung und Behandlung von Rückenmarksleiden bei schwerer Anämie. *Ugeskr. Laeg. (dän.) 1933*, 819. *Ref. Zbl. Neur.* **70**, 529 (1934).
- MEYER, AUGUST: Über das Vorkommen von B-Avitaminose unter den hiesigen Lebensbedingungen. *Schweiz. med. Wschr.* **1932 II**, 1243.
- MICHAUD, L.: Les troubles nerveux dans l'anémie de BIERMER. I Anémie de BIERMER et sclérose combinée. *Schweiz. med. Wschr.* **1931 II**, 827.
- MINCIOTTI, GIOVANNI: Degenerazione combinata subacuta del midollo spinale con anemia perniciosa. *Haematologica (Pavia) I* **14**, 197 (1933). *Ref. Zbl. Neur.* **71**, 704 (1934).
- MINNICH: Zur Kenntnis der im Verlaufe der perniziösen Anämie beobachteten Spinalerkrankungen. *Z. klin. Med.* **21**, 264 (1892); **22**, 60 (1893).
- MINOT and MURPHY: Treatment of pernicious anemia by special diet. *J. amer. med. Assoc.* **14**, 8 (1926). (Weitere Arbeiten s. bei CASTLE und MURPHY.)
- MODES: Zur Ätiologie der funikulären Spinalerkrankung. *Z. Neur.* **78**, 291 (1922).
- MORAWITZ: Pathogenese der perniziösen Anämie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **1928 II**, 86. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1928**, 361.
- Kritik und Aufgaben der Anämiebehandlung. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 I**, 560.
- u. G. DENECKE: Die BIERMERSche Anämie. *Handbuch der inneren Medizin*, Bd. 4, Teil 1, S. 98. Berlin: Julius Springer 1926.
- MÜLLER, F.: Erkrankungen des Rückenmarkes (kombinierte Systemerkrankungen). *Handbuch der inneren Medizin*, Bd. 5, Teil 1, S. 765. Berlin: Julius Springer 1925.
- MURPHY, WILLIAM P.: Rational treatment of the anemic patient. *Ann. int. Med.* **7**, 939 (1934).
- NAEGELI, OTTO: Die prinzipielle Bedeutung der neurologischen Erscheinungen bei der BIERMERSchen perniziösen Anämie. *Polska Gaz. lek.* **1930 II**, 842.
- Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin: Julius Springer 1931.
- NEEDLES, WILLIAM: Neurologic complications of pernicious anemia. Effects of treatment with liver. A preliminary report. *Arch. of Neur.* **26**, 236 (1931).
- NEHLS, HANS: Beitrag zur Frage der Beeinflussung anämischer Medullosen durch Lebertherapie. *Münch. med. Wschr.* **1931 II**, 2194.
- NICOLAU, J.: ÉTUDE sur les altérations des cellules ganglionnaires de la moelle épinière dans l'inanition et dans quelques avitaminoses expérimentales. *Arch. roum. Path. expér.* **5**, 463 (1932). *Ref. Zbl. Neur.* **70**, 31 (1933).
- NONNE: Spinalerkrankungen bei perniziöser Anämie. *Arch. f. Psychiatr.* **25**, 421.
- Spinalerkrankung bei letalen Anämien. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **6**, 313 (1896).
- Rückenmarksuntersuchung in Fällen von perniziöser Anämie, Sepsis und Senium. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **14**, 192.
- Prognose der anämischen Spinalerkrankungen. *Mitt. Hamb. Staatskrk.anst.* **1907**, 145.
- Myelitis infracuneolaris und kombinierte Strangerkrankungen bei Alkoholismus chronicus. *Mtschr. Psychiatr.* **20**, 497.
- u. FRÜND: 6 Fälle von Pseudosystemerkrankung des Rückenmarks. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **35**, 102.
- NÖRN, MOGENS: Ein Fall von Myelopathia bei Leberextraktbehandlung einer perniziösen Anämie. *Ugeskr. Laeg. (dän.) 1930 I*, 494. *Ref. Z. Neur.* **58**, 483 (1931).
- OLKON, Combined degeneration with LHERMITTE sign. *Arch. of Neur.* **28**, 1225 (1932).
- Subacute combined degeneration of the spinal cord with the symptom of LHERMITTE in „pernicious anaemia“, and a report of a case. *J. neur. Dis.* **77**, 256 (1933).
- ORTON, SAMUEL I. and LAURETTA BENDER: Lesion in the lateral horns of the spinal cord in acrodynia, pellagra, and pernicious anemia. *Bull. neur. Inst. N. Y.* **1**, 506 (1931).
- OSSENKOPP, G.: Atypische funikuläre Myelose mit Psychose bei chronischem Alkoholismus. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **117/119**, 350 (1931).
- ØSTREM: Ein Fall von perniziöser Anämie mit kombinierter Strangsklerose als erstes und einziges ernstes Krankheitszeichen. *Norsk Mag. Laegevidensk.* **94**, 1121 (1933). *Ref. Z. Neur.* **71**, 107 (1934).
- OTTONELO, PAOLO: Contributo alla delimitazione clinica ed anatomo-pathologica della degenerazione combinata subacuta del midollo spinale. *Riv. Pat. nerv.* **37**, 671 (1931). *Ref. Z. Neur.* **62**, 808 (1932).

- PARDO, URDAPILLETA: Die neurodegenerativen Symptome der perniziösen Anämie. An. Med. int. **2**, 579 (1933). Ref. Z. Neur. **70**, 112 (1934).
- PAULIAN, D. et C. ARIESCO: Contribution à l'étude des syndromes neuro-anémiques. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **47**, 696 (1931).
- PENTSCHEW: Über die Histopathologie des Zentralnervensystems bei Psychosis pellagrosa. Z. Neur. **118**, 17 (1928).
- PETIT, G. et D. MARTRILLE: Anémie, paraplegie et syndrome hébéphrenico-catatonique. Amélioration par la méthode de WHIPPLE. Ann. méd.-psychol. **89 I**, 131 (1931).
- PICARD: Un cas de sprue avec syndrome neuro-anémique. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **49**, 89 (1933).
- PINÉAS: Die Lebertherapie der Erkrankungen des Nervensystems bei perniziöser Anämie (Sammelreferat). Zbl. Neur. **54**, 753 (1930).
- RABUT et MOUZON: Myélite à la suite de novarsénobenzol. Bull. Soc. franç. Dermat. **39**, No 8, 1423 (1932).
- RITTER, KURT: Über Häufigkeit der funikulären Myelose bei Morbus Biermer und ihre Beeinflussbarkeit durch Leber. Diss. Hamburg 1931.
- ROSSIER et MERCIER: Études sur l'équilibre acide-base du sang. V. Les tétanies. Tétanie par hyperpnœ. Acalose du coma. Tétanie et maladie de BIERMER. Tétanie idiopathique. Arch. internat. Méd. expér. **7**, 5 (1932).
- ROTHMANN: Zur Frage der kombinierten Strangerkrankung des Rückenmarks. Neur. Zbl. **1913**, 1363.
- SACHSE, FRITZ: Zur Leber-Magentherapie der neuro-degenerativen Erscheinungen bei perniziöser Anämie. Ther. Gegenw. **75**, 205 (1934).
- SALUS, FRITZ: Zur Entstehung der funikulären Myelitis. Klin. Wschr. **1932 I**, 237.
- SARGANT, WILL: Treatment of subacute combined degeneration of the cord by massive iron dosage. Lancet **1932 I**, 230.
- SCHAEFFER et VIALARD: Sclérose combinée subaigue de la moëlle sans anémie. Paris med. **2**, 301 (1929).
- SCHNEER, K.: Zur Frage der Hypervitaminose. Verh. 36. Tagg dtsch. Ges. Kinderheilk. Karlsbad, Sitzg 20. Sept. **1925**, 238.
- Beiträge zum Hypervitaminproblem. Mschr. Kinderheilk. **34**, 213 (1926).
- SCHILLING, VIKTOR: Neue Gesichtspunkte zur Umgrenzung der funikulären Myelose bei der perniziösen Anämie Biermer und über ihre Beeinflussung durch Lebertherapie. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **42**, 518 (1930).
- Die Wirksamkeit der Lebertherapie bei der funikulären Medullose. Fortschr. Ther. **7**, 5 (1931).
- GÄNSSLENS injizierbarer Leberextrakt, ein neuer Beweis gegen Leberresistenz und für Beeinflussbarkeit der funikulären Medullose. Klin. Wschr. **1931 I**, 301.
- SCHITTENHELM, A.: Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Gewebe. Lehrbuch der Inneren Medizin, S. 233. Berlin: Julius Springer 1934.
- SCHLESINGER: Erkrankung des Nervensystems durch Nährschäden und Hunger. Z. Neur. **59** (1921).
- SCHLICHTING: Ergebnisse in der Behandlung der funikulären Medullose bei perniziöser Anämie. Med. Klin. **1933 II**, 1401.
- SCHNEIDER, CARL: Über Geistesstörungen bei perniziöser Anämie. Nervenarzt **2**, 286 (1929).
- SCHRÖDER, PAUL: Anatomische Befunde bei einigen Fällen von akuten Psychosen. Allg. Z. Psychiatr. **66**, 207 (1909).
- Großhirnveränderungen bei perniziöser Anämie. Mschr. Psychiatr. **35**, 543 (1914).
- Die funikuläre Sklerose (Strangsklerose) des Rückenmarks. Dtsch. med. Wschr. **1923 I**, 144.
- SEGALL, SOLOMON: Contribution à l'étude des syndromes psycho-anémiques et leur traitement. Diss. Paris 1931.
- SEYERHELM: Die experimentelle hyperchrome Anämie beim Hund. Klin. Wschr. **1924 I**, 955.
- SEYFARTH, CARLY: Erfahrungen mit der Behandlung der perniziösen Anämie durch Leber. Dtsch. Arch. klin. Med. **159 II**, 93 (1928).
- SHIMAZONO: B-Avitaminosis und Berberi. Erg. inn. Med. **39**, 1 (1931).
- SIEBER, THEODOR: Über cerebrale Herdsymptome bei Blutkrankheiten. Diss. Erlangen 1931.

- SIMONS, ZADOR u. BIELSCHOWSKY: Neurologische Beiträge zur perniziösen Anämie. *Z. Neur.* **52**, 664 (1929).
- SIMPSON, C. KEITH: A case of ADDISON'S anaemia with subacute combined degeneration of the cord associated with carcinoma of the stomach. *Guy's Hosp. Rep.* **81**, 392 (1931).
- SJÖGREN u. WOHLFAHRT: Ein Symptomenkomplex: Funikuläre Spinalerkrankung sowie BENCE-JONES' Eiweißkörper im Harn. *Acta psychiatr. (Københ.)* **8**, 253 (1933).
- SMITHBURN, K. C. and L. G. ZERFAS: The neural symptoms and signs in pernicious anemia. The effects of liver extract. *Arch. of Neur.* **25**, 1100 (1931).
- SNOWMAN, L. V.: A case of combined degeneration of the cord treated with massive dosage of iron. *Lancet* **1932 I**, 613.
- Subacute combined degeneration of the cord. *Proc. roy. Soc. Med.* **27**, 1345 (1934).
- SOMERS, S. G.: Funikuläre Medullose. *Med. Welt* **1934**, 1015.
- SPIELMEYER: Histopathologie des Nervensystems. Berlin: Julius Springer 1922.
- STRANDELL, BIRGER: Pernicious anemia. A study of 117 cases. *Acta med. scand. (Stockh.)* **40**, Suppl. (1931).
- STARR, PAUL: The prevention of spinal cord degeneration in pernicious anemia. *J. amer. med. Assoc.* **96**, 1219 (1931).
- STONE, THEODORE T.: Subacute combined degeneration of the spinal cord with chronic changes in the anterior horns of the cervico-dorsal region. A histopathological study. *J. nerv. Dis.* **73**, 41 (1931).
- STRAUS, ERWIN: Nichteitrige Entzündungen des Zentralnervensystems. KRAUS-BRUGSCH, Bd. 10, Teil 2, S. 740. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1924.
- STRAUSS, ALFRED: Pseudoparalytische Syndrome bei BIERMERScher Anämie und Endocarditis lenta. *Nervenarzt* **5**, 350 (1934).
- TATERKA u. GOLDMANN: Verwirrheitszustände bei der Lebertherapie der perniziösen Anämie. *Med. klin.* **1929 II**, 1586.
- TORNEY and HOLTZHAUSER: Postero lateral sclerosis following massive hemorrhage. *Arch. of Neur.* **29**, 1368 (1933).
- TOYAMA, MASAMICHI: Zur Pathologie der Myelosen. *Arb. neur. Inst. Wien* **33**, 189 (1931).
- TRÖMNER: Die Spinalerkrankung bei perniziöser Anämie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **145**, 285 (1924).
- UCKO u. DUESBERG: Diskussionsbemerkung zum Vortrag SIMONS usw. *Zbl. Neur.* **52**, 664 (1929).
- UNGLEY, C. C.: Effect of brain diet in subacute combined degeneration of the cord. *Lancet* **1932 I**, 227.
- VAIDYA, S. K.: Observations on pernicious-type anaemias in the tropics and on the disease called sprue. *J. trop. Med.* **33**, 265 (1930).
- VEDDER: Zur Pathogenese der perniziösen Anämie (ADDISON-BIERMERSchen Erkrankung). *Erg. inn. Med.* **38**, 272 (1930).
- VOIT: Die praktischen Ergebnisse der Vitaminforschung. *Z. inn. Med.* **1934 I**, 338.
- WEIMANN: Großhirnveränderungen bei Anämien. *Z. Neur.* **92**, 433 (1924).
- WILKINSON, JOHN F.: Diseases associated with pernicious anaemia. *Quart. J. Med., N. s.* **2**, 281 (1933).
- WILLS and NAISH: A case of pernicious anaemia treated with vitamin B<sub>2</sub> from egg white. *Lancet* **1933 II**, 1286.
- WIMHÖFER: Ein außergewöhnlicher Fall von Campolon bei schwerer funikulärer Myelose. *Münch. med. Wschr.* **1932 I**, 596.
- WINKELMAN, N. W. and CHARLES DAVISON: Subacute combined degeneration of the spinal cord. A study of the underlying pathologic process. *Arch. of Neur.* **29**, 317 (1933).
- WOHLWILL, FRIEDRICH: Psychische Störungen bei funikulärer Myelitis. *Z. Neur.* **8**, 294 (1912).
- Nichteitrige Entzündungen des Zentralnervensystems. KRAUS-BRUGSCH, Bd. 10, Teil 2, S. 586. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1924.
- Veränderungen des Gehirns und Rückenmarks bei perniziöser Anämie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **117/119**, 776 (1931).
- WOLLMANN, E. et M. VAGLIONO: Action sur la croissance de la vitamine B administrée par voie parentérale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **88**, 163 (1923).

- WUITE: Neurologische Störungen und perniziöse Anämie. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1933**, 4687.
- YOUNG, RICHARD H.: Neurologic features of pernicious anemia. *J. amer. med. Assoc.* **99**, 612 (1932).
- ZEITLIN, R. u. M. MAIZEL: Zur Diagnostik und Therapie komplizierter Fälle der perniziösen Anämie (russ.). *Russk. Klin.* **14**, 27 (1930). Ref. *Zbl. Neur.* **59**, 367 (1931).
- ZIMMERMANN, H. M.: Schädigungen des Nervensystems bei Vitaminmangel. *J. of exper. Med.* **57**, 215 (1933).

### I. Einleitung und Nomenklatur.

Über funikuläre Spinalerkrankungen ist in den letzten Jahren eine Unmenge von Veröffentlichungen erschienen. Dies ist nicht nur dadurch bedingt, daß die funikuläre Spinalerkrankung nach *Tabes dorsalis* und *multipler Sklerose* das dritthäufigste Rückenmarksleiden ist (HENNEBERG, SCHRÖDER u. a.), sondern es liegt besonders daran, daß das Krankheitsbild sehr häufig — wenn auch nicht ausschließlich — mit perniziöser Anämie gekoppelt vorkommt, die ihrerseits auf Grund der eindrucksvollen therapeutischen Erfolge seit Einführung der Leberbehandlung durch MINOT und MURPHY im Brennpunkt des Interesses gestanden hat. Hinzukommt, daß die moderne Therapie bei perniziöser Anämie in bezug auf die Blutkrankheit wohl ausgezeichnete Erfolge verzeichnet, die Behandlung der sie oft begleitenden funikulären Spinalerkrankung aber bisher unbefriedigend gewesen ist. RITTER wirft die Frage auf: „Hat die Leber wirklich das Lob verdient, das man ihr heute überall spendet? Die Kranken werden dem Anämietode entrissen, um einem schrecklicheren Ende entgegen zu gehen.“ MORAWITZ hält die Verhütung der funikulären Spinalerkrankung bei perniziöser Anämie für das nächste große therapeutische Ziel; denn die Leberbehandlung bessert wohl die Anämie, heilt sie aber nicht, der Kranke bleibt am Leben und das Rückenmarksleiden kommt nunmehr zur vollen Entwicklung. MEULENGRACHT u. a. sehen die Zahl der Myelopathien von Jahr zu Jahr in beunruhigendem Maße zunehmen. Die Frage der funikulären Spinalerkrankung bei perniziöser Anämie ist derzeit vielleicht das größte neurologische Problem (MEULENGRACHT).

Unter den Arbeiten der letzten Jahre finden sich leider auch immer wieder solche, die entweder einseitig internistisch oder einseitig neurologisch orientiert sind. Es ist eine „wissenschaftliche“ Unmöglichkeit, über die Klinik der funikulären Spinalerkrankungen zu schreiben, ohne ein Wort von Blutbefund und Magensaftuntersuchungen zu erwähnen, ebenso unfruchtbar und unverwertbar ist es, den neurologischen Befund bei perniziöser Anämie ganz wegzulassen. Die 45jährige Geschichte der funikulären Spinalerkrankung beweist wie die wohl kaum einer anderen Nervenerkrankung, daß eine einseitige neurologische oder internistische Einstellung die Erkenntnis nicht fördern kann (BREMER).

Die jetzt übliche *Nomenklatur* funikuläre Spinalerkrankung stammt von SPIELMEYER, der wie SCHRÖDER die Bezeichnung funikuläre Myelitis ablehnt, da es sich nicht um eine Entzündung handelt. HENNEBERG, der zunächst den Namen „Myelitis funicularis“ prägte, schlug später den Namen „funikuläre Myelose“ vor, um die Erkrankung als primär degenerative, nichtentzündlich-infiltrative zu kennzeichnen. SCHILLING lehnt mit Recht die Bezeichnung „Myelose“ ab, die bereits doppelt vergeben ist (für Knochenmarkserkrankung und für Auftreten von Myelocyten im Blut), er hat den Namen „funikuläre

Medullose“ vorgeschlagen, der sich aber nicht eingebürgert hat. Namengebungen wie Myelopathie sind zu farblos. Von früheren Bezeichnungen seien noch erwähnt: Funikuläre Sklerose oder Strangsklerose, anämische Spinalerkrankung, funikuläre Leukomyelitis, kombinierte Strangerkrankung, spinale Strangdegeneration, LICHTHEIMSche Strangmyelitis, neuro-anämisches Syndrom. BREMER sagt mit Recht, daß die Unsicherheit in der Benennung, wie so häufig in der Pathologie, unsere Unkenntnis der Dinge widerspiegele. Es ist zu wünschen, daß die Eigenbrödelei in der Namengebung aufhört, und daß, ähnlich wie in der englischen und amerikanischen Literatur, in der sich immer wieder die Bezeichnung „subacute combined degeneration of the spinal cord“ findet, auch in der deutschen Literatur die einheitliche, jetzt gebräuchlichste Bezeichnung funikuläre Spinalerkrankung sich einbürgert.

## II. Pathologisch-anatomische Befunde.

Pathologisch-anatomisch stellt die funikuläre Spinalerkrankung ein wohl umschriebenes Krankheitsbild dar (NONNE, SCHRÖDER, SPIELMEYER, WOHLWILL u. a.). Die graue Substanz ist in der Regel intakt, die Meningen, die hinteren Wurzeln, die Spinalganglien und das Gehirn sind praktisch unbeteiligt, ebenso die Blutgefäße. *Befallen ist die weiße Substanz des Rückenmarks. Makroskopisch* weisen die Rückenmarksschnitte bei frischen Fällen nichts besonderes auf, bei alten Fällen erscheinen die Hinterstränge weniger deutlich grau und zeigen auch weniger Schrumpfungen als bei Tabes dorsalis, ferner finden sich oft entsprechende, aber meist schwächer ausgeprägte Veränderungen in den Vorder- und Seitensträngen. Die Zeiten, in denen man die funikuläre Spinalerkrankung in die Gruppe der symmetrischen kombinierten Strangerkrankungen, zu denen unter anderen die FRIEDREICHSche Krankheit gehört, einreihen wollte, sind längst vorbei. Die Strangdegenerationen sind „pseudosystematisch“.

*Histopathologisch* sind für *frische Fälle* der funikulären Spinalerkrankung charakteristisch die nur in der weißen Substanz auftretenden, kleinen, konfluierenden, sog. LICHTHEIMschen Herdchen, die zuerst von LICHTHEIM im Jahre 1890 beschrieben worden sind. Sie finden sich vorwiegend und am stärksten ausgeprägt sowie mitunter nur in den Hintersträngen, von denen die mittleren Abschnitte bevorzugt sind, sie treten auch in den Seiten- und Vorderstrangpyramidenbahnen auf, sowie in den Kleinhirnseitensträngen und im GOWERSchen Bündel. Es handelt sich dabei um lokale Markscheiden- und Achsenzylinderquellung mit spärlicher Gliaproliferation und späterer Lückenfeldbildung (Status spongiosus nach SPIELMEYER). Die Lückenfelder entstehen durch plötzlichen Untergang des Gewebes infolge Körnchenzellenabbaues. Nach SCHRÖDER, AUSTREGESILO, WUITE u. a. handelt es sich zunächst um Zerfallsvorgänge an den Markscheiden einzelner zentraler Nervenfasern; die Achsenzylinder quellen erst später, werden leitungsunfähig, schließlich folgen sekundäre Degenerationen; während nach SHIMAZONO und WOHLWILL die neurolytische Schwellung des Achsenzylinders erst sekundär den Zerfall der Markscheide zur Folge hat.

Bei *mehr chronisch verlaufenden Fällen* muß man nach den LICHTHEIMschen Herdchen suchen (SCHRÖDER), dafür beherrschen massive, weitgehend symmetrische, sekundäre Degenerationen das Bild; die ursprünglichen Herdchen gehen in den Degenerationen zum größten Teil unter (SCHRÖDER), bzw. können viele

kleine Herde strangförmige Degenerationen vortäuschen (NONNE). Immer wieder wird von den Autoren das Verschontsein der Randgebiete unmittelbar um die graue Substanz herum hervorgehoben, BODECHTEL nennt als Unterschied zur Tabes dorsalis den bei der funikulären Spinalerkrankung von zentral nach lateral abnehmenden histopathologischen Befund. Die hinteren Wurzeln, die Wurzeintrittsstellen sind in der Regel bei der funikulären Spinalerkrankung verschont oder werden viel später befallen. Die pathologischen Befunde, auch die Degenerationen, hören gewöhnlich in der oberen Hälfte des Halsmarkes auf (SCHRÖDER), in seltenen Fällen reichen die Degenerationen bis in die Medulla oblongata und die Brücke oder noch weiter hinauf (CREUTZFELD, SCHRÖDER u. a.).

In dieser Zusammenstellung kann auf histopathologische Abbildungen verzichtet werden; auf die ausgezeichneten histologischen Photographien bei SPIELMEYER wird verwiesen, in denen der körnige Zerfall der Markscheiden und die neurolytische Schwellung der Achsenzylinder, die Lückenfeldbildung, die Fettkörnchenkügelchen usw. eindrucksvoll dargestellt sind. Bei der funikulären Spinalerkrankung handelt es sich um rein degenerative herdförmige Prozesse (SPIELMEYER, SCHRÖDER u. a.). Der rasche Abbau von weißer Substanz unter reichlicher Körnchenzellenbildung mit nachfolgender gliöser Sklerose erfolgt nach SCHRÖDER u. a. ohne aktive Beteiligung des Gefäßbindegewebsapparates. Durch eine vasculäre Theorie ist das histopathologische Bild nach SCHRÖDER, SPIELMEYER, SOMERS u. a. nicht zu erklären. SCHRÖDER betont, daß es bei dem wohlumschriebenen Befund dringend geboten sei, die funikuläre Spinalerkrankung aus dem vielgestaltigen und vieldeutigen Komplex der „Myelitiden“ herauszunehmen, ähnlich wie die multiple Sklerose, die sich ihrerseits von der funikulären Spinalerkrankung unter anderem durch das rücksichtslose Befallen sein auch der grauen Substanz und das nichtsymmetrische Auftreten unterscheidet. Über die gleichen histologischen Befunde bei funikulären Spinalerkrankungen im Verlaufe von verschiedenen internistischen Erkrankungen s. Abschnitt IV.

Interessant sind die Mitteilungen von KESCHNER und DAVISON, daß die mit perniziöser Anämie gekoppelten funikulären Spinalerkrankungen nach Leberdarreichungen in bezug auf die gliöse Reaktion Unterschiede zu unbehandelten Fällen zeigen; während die Nervenfaserverläufe nach und ohne Leberbehandlung sich nicht unterscheiden, soll die Lebertherapie eine vermehrte Gliawucherung bedingen. Doch stehen diese Mitteilungen bisher vereinzelt da. Nachuntersuchungen erscheinen als notwendig.

Wenn es auch als Regel gelten kann, wie schon aus der jetzt üblichen Nomenklatur funikuläre Spinalerkrankung hervorgeht, daß der wesentliche und primäre Krankheitsprozeß sich in der weißen Substanz des Rückenmarks abspielt, so finden sich doch in einer Reihe von Veröffentlichungen Mitteilungen über *Beteiligung der grauen Substanz* (WOHLWILL, MICHAUD, STONE, MINCIOTTI, BODECHTEL, ROTHMANN, HENNEBERG, WEIMANN u. a.). Von erfahrenen Histopathologen, wie SCHRÖDER und SPIELMEYER wird betont, daß sich Zeichen von sog. primärer Zellreizung, z. B. an den Vorderhornzellen, nach längerer Agonie finden. Außerdem ist die „primäre Reizung“ NISSLS der Ganglienzelle ein reversibler Vorgang, eine retrograde Veränderung an der zugehörigen Nervenzelle, die schon einen Tag nach der Achsenzylinderläsion auftreten kann und gegebenenfalls, d. h. wenn keine Reparation eintritt, zur Kernatrophie führen



kann (SPIELMEYER). BODECHTEL hält die Vorderhornveränderungen für „tertiäre oder transneurale Degenerationen“ MONAKOWS, er fand nie Veränderungen der vorderen Wurzeln, über die PENTSCHEW bei funikulärer Spinalerkrankung im Verlauf von Pellagra berichtet. Seitenhornveränderungen teilt ORTON mit. MINCIOTTI beschreibt Atrophie der Vorderhörner, besonders in Lumbalsegment, mit deutlichem Blutungsherd in der Commissura grisea posterior. STONE fand Vorderhornveränderungen, nachdem er klinisch vorher Atrophie der kleinen Handmuskeln beiderseits festgestellt hatte; er weist darauf hin, daß Muskelschwund nur vereinzelt beschrieben ist. FOERSTER betont, daß Vorderhornveränderungen mit entsprechenden neurologischen Befunden, wie Atrophie und elektrischer Untererregbarkeit, nicht zum klassischen Bilde der funikulären Spinalerkrankung gehören. Für seine 3 Fälle, die 57—64 Jahre alt waren, führt er die Vorderhornschädigungen auf atherosklerotische und infektiös-toxische Gefäßschädigungen (bei Cystopyelitis, Pneumonie, Decubitus) zurück und lehnt die transneurale Degeneration (BODECHTEL) für seine Fälle ab. WOHLWILL hat Blutungen nicht selten gesehen. SOMERS betont, abgesehen von kleinen Blutungen und Lockerungen der Nervenfasern, die fast völlige Intakthaltung der grauen Substanz. SCHILLING hält die funikuläre Spinalerkrankung nur für das Ausgangsstadium einer allgemeinen schweren Nervensubstanzschädigung (bei perniziöser Anämie), die sich dann auch peripher und zentral zeigen kann.

*Veränderungen im peripheren Nerven* wie bei Beriberi (SCHILLING, SHIMAZONO) können bei funikulärer Spinalerkrankung vorkommen (SCHAEFFER und VIALARD, WUITE u. a.). Es wäre aber falsch, worauf BREMER hinweist, die Parästhesien nur auf eine Schädigung der peripheren Nerven zurückzuführen (BÜSSOW). Gewöhnliche, alltägliche Befunde sind Veränderungen in peripheren Nerven nicht. BIELSCHOWSKY, CREUTZFELD und WUITE fanden progressive Degenerationen der motorischen und sensiblen Nervenbahnen der Zunge (bei perniziöser Anämie mit funikulärer Spinalerkrankung); BODECHTEL sah bei genauen histologischen Untersuchungen keine Veränderungen im peripheren Nerven. Bei den peripheren Veränderungen handelt es sich also um mehr zufällige Begleiterscheinungen, wie wir sie auch bei der Tabes dorsalis finden können; die funikuläre Spinalerkrankung bleibt in erster Linie eine zentralnervöse Erkrankung (BREMER).

In den letzten 10 Jahren ist den *Gehirnveränderungen* bei der funikulären Spinalerkrankung mehr Aufmerksamkeit als früher geschenkt worden (HENNEBERG, WEIMANN, WOHLWILL u. a.). WEIMANN beschreibt eigenartige, nicht-entzündliche Degenerationen im Großhirn analog den spinalen Befunden. Wenn KROLL sagt, die Mitbeteiligung des Gehirns lasse es richtiger erscheinen, von einer „diffusen cerebrospinalen Degeneration“ zu sprechen, so ist das für die überwiegende Mehrzahl der Fälle nicht zutreffend. JANSEN sah einmal neben den üblichen Befunden im Rückenmark Verminderung der Zahl der PURKINJE-Zellen im Kleinhirn und Zellücken in der zweiten und dritten Schicht des Frontallappens. Es ist wahrscheinlich, daß es sich dabei um ein zufälliges Zusammentreffen zweier Erkrankungen oder um eine atypische multiple Sklerose handelt, an die JANSEN selbst klinisch gedacht hat. Wiederholt sind gliose Ringwälle um Capillaren (SCHRÖDER), Ringblutungen und „primäre Zellreizung“ NISSLS der Ganglienzellen mitgeteilt worden, dabei handelt es sich um durchaus unspezifische Affektionen (BODECHTEL, SCHRÖDER u. a.).

**III. Klinisch-neurologische Befunde: a) Parästhesien, leichte Störungen der Tiefensensibilität, tabiforme und spastische Erscheinungen. b) Polyneuritische Einschläge. Sonstige neurologische Befunde. Chronaxie. c) Liquor cerebrospinalis. d) Psychosen.**

Klinisch-neurologisch stellt die funikuläre Spinalerkrankung kein einheitliches Syndrom dar. BREMER bezeichnet das klinische Bild als überaus launenhaft; es ist ihm zweifellos zuzustimmen, daß funikuläre Spinalerkrankungen sehr oft verkannt werden und selbst in neurologischen Kreisen noch als Rarität gelten, zumal, wenn wie BREMER sagt, der „Schrittmacher“, die perniziöse Anämie fehlt, mit der die funikuläre Spinalerkrankung in mehr als der Hälfte der Fälle gekoppelt ist. Zwischen anatomischem und klinisch-neurologischem Befund besteht oft keine absolute Parallele. Die Symptomatologie der funikulären Spinalerkrankung ist wie die pathologische Anatomie weitgehend durchforscht und wohlumschrieben. Sie sei kurz charakterisiert: Es bestehen Parästhesien, dazu tabiforme und spastische Zeichen (Hinterstrang- und Pyramidenbahnercheinungen), aber keine Hirnnervenstörungen.

Die *Parästhesien* stehen fast in allen Fällen von funikulärer Spinalerkrankung durchaus im Vordergrund, sie fehlen kaum einmal im Anfang und sind in ähnlicher Stärke nur bei Syringomyelie, nicht aber in der Regel bei Tabes dorsalis und multipler Sklerose, vorhanden. Die ersten Krankheitserscheinungen und frühesten Beschwerden bestehen in Kribbeln und Taubheitsgefühl in den Extremitätenspitzen. Gerade der Vergleich mit der Syringomyelie sollte daran denken lassen, daß diesen Parästhesien eine organische Schädigung der zentralen Substanz zugrunde liegt. Wohl sind in einer gewissen Anzahl Mitteilungen über Veränderungen im peripheren Nerven (s. anatomischen Teil) gemacht worden, doch sind diese nicht gewöhnliche Befunde.

Von mancher Seite sind die subjektiven Mißempfindungen fälschlicherweise als ein „anämisches Allgemeinsymptom“ gedeutet worden, die Fälle von funikulärer Spinalerkrankung ohne Anämie sprechen jedoch dagegen. Die funikuläre Spinalerkrankung ist in erster Linie ein zentral-nervöses Leiden. CURSCHMANN hat im Jahre 1920 als erster darauf hingewiesen, daß Zeichen der funikulären Spinalerkrankung, insbesondere die Parästhesien, dem Manifestwerden der mit ihr sehr oft gekoppelten perniziösen Anämie und den typischen Blutveränderungen um Jahre vorausgehen. MEULENGRACHT legt besonderen Wert auf das Initialsymptom der toten Finger, der Vertaubung und des Kribbelns. FRIEDMAN weist auf die oft zunächst bestehenden differentialdiagnostischen Schwierigkeiten gegenüber den im Klimakterium so häufigen Akroparästhesien hin.

Neben den Parästhesien sind *Störungen der Tiefensensibilität* besonders zu beachten. AHRENS legt Wert auf den *Verlust des Vibrationsgefühls* als leichtestem Zeichen von Tiefensensibilitätsstörungen. Parästhesien von Art des elektrischen Stromgefühls und Verlust des Vibrationsgefühls werden von OLKON LHERMITTESCHES Zeichen genannt. Oft entwickelt sich sehr rasch ein tabiformer Symptomenkomplex; die Kranken klagen über „Schwäche“ und Unsicherheit in den Beinen, meist erst später in den Armen. Außerdem finden sich Libidoherabsetzung, Blasen- und gelegentlich auch Mastdarmstörungen.

*In wahlloser Mischung bestehen tabiforme und spastische Erscheinungen*, meist sind die Hinterstrangstörungen stärker ausgeprägt als die Pyramidenzeichen,

etwa wie bei der FRIEDREICHschen Erkrankung (BREMER). AUSTREGESILO unterscheidet drei Formen: 1. die LICHTHEIMsche Form mit vorwiegender Ataxie, 2. die RUSSEL-BAUERsche Form mit schweren Anästhesien und spastischen Paraplegien, die in schlaife Lähmungen übergehen, 3. die MATHIEUSche Form, bei der sich außerdem cerebrale Erscheinungen, Psychosen und polyneuritische Zeichen finden. All diese theoretisch voneinander abgegrenzten Formen gehen aber ohne scharfe Grenzen ineinander über. Eine Abtrennung besonderer Formen in diesem Sinne ist unnötig und verdeckt das Typische. Gerade in der kaleidoskopartigen, wahllosen Mischung und Verschiebung von Hinterstrang- und Seitenstrangsymptomen liegt das Charakteristische (BREMER). Terminal finden sich mehr totale schlaife Lähmungen (HENNEBERG u. a.).

Von SCHRÖDER u. a. wird darauf hingewiesen, daß anfangs nicht selten Druckschmerzhaftigkeit und andere *polyneuritische Zeichen* bestehen, und daß sich erst später die ataktisch-spastischen Erscheinungen einstellen, weshalb anfänglich mitunter fälschlicherweise an Polyneuritis gedacht wird. Sensibilitätsstörungen mit ziemlich scharfer Grenze nach oben finden sich nur gelegentlich und verleiten mitunter zur *Fehldiagnose Rückenmarkstumor* (SCHRÖDER, MODES u. a.). DELBEKE und VAN BOGAET teilen einen entsprechenden Fall von funikulärer Spinalerkrankung, einer Paraplegie vom Kompressionstyp bei hämolytischem Ikterus, mit, bei dem wegen Tumorverdacht eine überflüssige Operation vorgenommen wurde. MENZEL berichtet über 2 Fälle von: „Polyneuritis und funikuläre Spinalerkrankung“ nach Ruhr mit Pyramidenzeichen und partieller Entartungsreaktion in einzelnen Muskeln.

Daß sich in den relativ seltenen Fällen von schweren Vorderhornveränderungen im Rückenmark entsprechende neurologische Befunde mit partieller Muskelatrophie finden, wurde bereits im anatomischen Teil erwähnt (FOERSTER u. a.). Bei Kopplung der funikulären Spinalerkrankung mit perniziöser Anämie bestehen nach KÜPPERS u. a. als neurologischer Ausdruck der Glossopathie (HUNTERSche Zunge) Geschmacksstörungen, in sehr seltenen Fällen auch Geruchsstörungen. SCHILLING u. a. heben hervor, daß sich die HUNTER-Zunge auch bei Beriberi, Pellagra u. a. findet.

Als *ungewöhnliche neurologische Befunde* bei funikulärer Spinalerkrankung seien noch erwähnt: die Mitteilung von GRAF, die über paralyseähnliche, lichtträge Pupillenreaktionen und leicht verwaschene Sprache berichtet, wobei die Liquor- und Gehirnuntersuchungen ohne Befund waren, ferner ein Fall von CIA, der hemiplegische Erscheinungen und epileptische Anfälle bei der funikulären Spinalerkrankung sah. MAESTRINI beschreibt Akromegalie und polyglanduläre Störungen, ROSSIER 3 Fälle von BIERMERScher Erkrankung mit Tetanie, OLKON eine erstmalige Beobachtung von perniziöser Anämie mit kombinierter Spinalerkrankung, wobei der Kranke beim Kopfdrehen einen „elektrischen Schlag“ zu verspüren angibt. Netzhauthämorrhagien und Veränderungen an der Papilla nervi optici scheinen nur in Fällen von Kopplung mit perniziöser Anämie zu bestehen.

Nach BREMER soll sich in typischen Fällen die *Chronaxie* erhöht zeigen. Diese Untersuchungsmethode ist aber sicher klinisch entbehrlich.

*Liquoruntersuchungen* werden nur vereinzelt mitgeteilt. In der Regel ist der Liquor gar nicht oder nur leicht verändert. FLAMENT sah gelegentlich Eiweißvermehrung, YOUNG besonders Globulinvermehrung, ILLING (3) zweimal

mäßig stark positiven Ausfall der PANDY-Reaktion mit gleichzeitigen, ziemlich tiefen, links und in der Mitte liegenden Kolloidkurven nach Goldsol und Mastix; der QUECKENSTEDTSche Versuch fiel normal aus.

Nach BREMER, SALUS u. a. ist die Permeabilität der Blutliquorschranke schon in frühen Stadien gestört.

Bei perniziöser Anämie mit und ohne funikuläre Spinalerkrankung sind vielfach *psychotische Erscheinungen* beschrieben worden, YOUNG sah bei 515 Fällen perniziöser Anämie in 4,5% der Fälle Psychosen. Auffällig ist dabei, wie häufig außer oder neben symptomatischen Psychosen vom exogenen Prädispositionstyp BONHOEFFERs und außer gelegentlichem Zusammentreffen mit Dementia praecox (CARL SCHNEIDER) Depressionszustände von ängstlich-hypochondrischem Charakter, gelegentlich auch mit paranoiden Zügen auftreten (ATKIN, HACKFIELD, ILLING u. a.). Ob die perniziöse Anämie symptomatische Psychosen von homonom-depressivem Charakter entstehen läßt, oder ob sie endogene Depressionen auslöst, die ohne die organischen Erkrankungen nicht aufgetreten wären, ist noch nicht bewiesen. Für mehrere von ILLING (1) mitgeteilte Fälle ist es wahrscheinlich, daß es sich bei den nebeneinander und offenbar auch unabhängig voneinander bestehenden und verlaufenden Erkrankungen, perniziöse Anämie und funikuläre Spinalerkrankung einerseits, Psychose andererseits, um ein zufälliges Zusammentreffen mit manisch-depressivem Irresein handelt. Möglicherweise könnte die oft beobachtete pyknische, apoplektische Konstitution, die bei Arteriosklerosen, Stoffwechselerkrankungen und manisch-depressivem Irresein bevorzugt ist, das nach diesen Beobachtungen relativ häufige gleichzeitige Auftreten von perniziöser Anämie, funikulärer Spinalerkrankung und depressiven Zustandsbildern von ängstlich-hypochondrischem Charakter erklären (ILLING). STRAUSS teilt eine Psychose, die zunächst an perniziöse Anämie denken ließ, mit Merk- und Reproduktionsschwäche sowie Euphorie mit und betont, daß dieser Befund selten ist. Einen ähnlichen Fall beschreibt GRAF; sie erwähnt ausführlich die ältere Literatur über Psychosen bei „anämischen funikulären Spinalerkrankungen“.

Auffällig ist, daß in gewissem Gegensatz zur perniziösen Anämie (BREMER u. a.) *Psychosen bei funikulärer Spinalerkrankung* ohne perniziöse Anämie und ohne andere schwere Allgemeinerkrankungen überhaupt und besonders in den Frühstadien sehr selten sind. ILLINGs Fälle (3) klagten nur über erhöhte Ermüdbarkeit und reichliches Schlafbedürfnis als gewisser Ausdruck eines angedeuteten emotionell-hyperästhetischen Schwächezustandes, der leichtesten Form der exogenen Reaktionstypen BONHOEFFERs (neben Delir, KORSAKOWschen oder amnestischen Syndrom, Amentia u. a.); eigentliche Psychosen bestanden nicht.

#### IV. Vorkommen der funikulären Spinalerkrankungen zusammen mit anderen Erkrankungen (perniziöser Anämie u. a.). Reine, komplikationslose Fälle von funikulärer Spinalerkrankung.

Die funikuläre Spinalerkrankung ist *klinisch meist nur ein Syndrom neben anderen*, sie bedeutet den neurologischen Symptomenkomplex neben internen Krankheitsformen und gelegentlich auch neben psychotischen Zustandsbildern. Die funikuläre Spinalerkrankung ist in mehr als der Hälfte der Fälle mit perniziöser Anämie gekoppelt. Die Diagnose der BIERMERSchen Erkrankung

stützt sich bekanntlich nicht nur auf das Blutbild mit hyperchromer Anämie, Makrocytose, (Megalocyotose, seltener Megaloblastose), Aniso-Poikilocytose, sondern auch auf das Bestehen von Achylia gastrica, histaminrefraktärer Anacidität, sowie auf strohgelbe Haut, die an den Nagelfalzen dünn und abgeflacht ist, ferner auf glatte Zunge mit atrophischen Papillen, Urobilinogenvermehrung und positive Indicanreaktion im Harn. Bei jeder funikulären Spinalerkrankung ist zunächst das Bestehen einer perniziösen Anämie durch Magenausheberung und genauen Blutstatus und Messungen des Erythrocytendurchmessers auszuschließen oder festzustellen.

In den letzten Jahren wird mit Recht Wert darauf gelegt, daß sich *schon bei sonst ganz normalem Blutbild Veränderungen der Erythrocytengröße* feststellen lassen, die für perniziöse Anämie beweisend sind. So veröffentlichen HURST, BREMER u. a. Fälle von funikulärer Spinalerkrankung, bei denen neben der Achylie nur die Messung des Durchmessers der roten Blutkörperchen den Zusammenhang mit perniziöser Anämie aufdeckte. Daß die Spinalerkrankung dem Manifestwerden der (gröberen) Blutveränderung um Jahre vorausgehen kann, ist bekannt; CURSCHMANN hat bereits 1920 darauf hingewiesen. Die Mitteilungen über funikuläre Spinalerkrankung im Verlauf von perniziöser Anämie haben sich in den letzten Jahren, seit der Einführung der Lebertherapie durch MINOT und MURPHY gehäuft. Der Grund ist darin zu suchen, daß die Leberdiät die Bluterkrankung wohl bessert, aber nicht heilt; die Kranken bleiben am Leben, die Rückenmarkserkrankung kann nunmehr zur vollen Entwicklung kommen. GUGLIELMO teilt einen Fall mit, bei dem erst 7 Jahre nach dem Beginn der perniziösen Anämie sich eine funikuläre Spinalerkrankung entwickelt hat.

Die Angaben, wie häufig die funikuläre Spinalerkrankung bei der perniziösen Anämie vorkommt, sind verschieden. Dies liegt auch bei großem Material meist an der unterschiedlichen und zum Teil ungenügenden Beachtung leichterer neurologischer Zeichen, wie Störungen des Vibrationsgefühls, angedeuteter tabiformer Erscheinungen, wie Ataxie, Hypotonie, Reflexdifferenz, -abschwächung und -verlust, ferner leichter Pyramidenzeichen (Phänomen von BABINSKI, ROSSOLIMO, TRÖMNER u. a.) und Tonusstörungen. Größere neurologische Zeichen im Sinne der funikulären Spinalerkrankung finden sich nach YOUNG bei 20% von 515 Fällen mit perniziöser Anämie. Bei genauen neurologischen Untersuchungen wird von mehreren Autoren, die über ein großes Material verfügen, eine *Häufigkeit der funikulären Spinalerkrankung bei der perniziösen Anämie* von 90% und mehr angegeben (AHRENS, BAKER, CURSCHMANN, NÄGELI u. a.).

Von mehreren englischen und amerikanischen Autoren (HURST, WEIL, DAVISON u. a.) wird die These aufgestellt: Keine funikuläre Spinalerkrankung ohne perniziöse Anämie (*Theorie der „engen Kopplung“*). Daß die von ihnen vorgenommene Beweisführung in der Art der Auswahl ihres Materials (gleiche Anzahl von perniziöser Anämie, Tumoren verschiedener Art, Leukämien usw.) nicht stichhaltig ist, hat bereits BREMER 1931 betont.

Entgegen der Meinung der Autoren, die die Theorie der „engen Kopplung“ verfechten, bleibt auf Grund reicher einwandfreier klinisch-neurologischer und histologischer Untersuchungen die Tatsache bestehen, daß *funikuläre Spinalerkrankungen bei einer großen Reihe von Krankheiten* vorkommen.

Die histologischen Befunde bei funikulärer Spinalerkrankung im Verlaufe von Pellagra unterscheiden sich nach Mitteilungen erfahrener Forscher, wie

PENTSCHÉW, nicht von denen bei perniziöser Anämie, auch BODECHTEL u. a. sind der Meinung, daß die Rückenmarksveränderungen denen bei den sog. „anämischen Spinalerkrankungen“ ganz analog sind. BODECHTEL u. a. heben hervor, daß die funikulären Spinalerkrankungen im Verlauf von perniziöser Anämie, Pellagra, Diabetes (OTTONELLO, CZONICZER, KOLLE), Carcinose (SIMPSON), Sprue (PICARD, VAIDYA), Beriberi (SHIMAZONO), in seltenen Fällen auch bei Lues und anderen Erkrankungen anatomisch keine Unterschiede zeigen. Funikuläre Spinalerkrankungen sind ferner beschrieben im Verlauf von hämolytischem Ikterus (CURSCHMANN), Hungerödem (SCHLESINGER), Skorbut (NONNE), Pankreaserkrankungen (BALO), schließlich bei Magen-Darmgeschwüren u. ä. (HURST u. a.). Die alte Erfahrung, bei „Hysterie“ gründlich nach allen möglichen Erkrankungen zu fahnden, hat KOLLE veranlaßt, unter dem Titel „Hysterie als Fehldiagnose“ einen Fall von funikulärer Spinalerkrankung bei Diabetes mitzuteilen. Rückenmarksveränderungen finden sich auch bei Anämien, die wohl hyperchrom-anämische Blutbilder aufweisen, ohne daß eine „kryptogenetische“ perniziöse Anämie besteht (bei Bothriocephalus, Sprue u. a.), und bei hypochromen Anämien. Wohl kommen auch bei perniziöser Anämie hin und wieder hypochrome Vorstadien vor, aber selbst hervorragende Hämatologen wie MORAWITZ geben zu, daß einwandfrei *hypochrome Anämien*, die sich nicht zu einer Perniciosa entwickelten, Zeichen einer funikulären Spinalerkrankung aufweisen können.

Auf die Wichtigkeit der Messung des Erythrocytendurchmessers wurde bereits hingewiesen, ebenso unerlässlich ist es, *Magensaftuntersuchungen* vorzunehmen. Bekanntlich fehlt Achylia gastrica, histaminrefraktäre Anacidität, nur in seltenen Ausnahmefällen bei perniziöser Anämie, sie findet sich meist schon lange vor Ausbruch der Blutkatastrophe. HURST unterscheidet drei Formen von Achylia gastrica: 1. Konstitutionelle Achylia gastrica, eine familiär auftretende, angeborene Sekretionsanomalie, 2. Achylie bei atrophisierender Gastritis, 3. Achylie wegen totaler Gastrektomie. Davon ist die *Achlorhydrie ohne Achylie* zu trennen, 1. bei chronischer, nicht atrophisierender Gastritis, z. B. bei chronischem Alkoholismus — die Salzsäure kann auf Behandlung wiederkommen — und bei Magenkrebs, 2. bei Gastroenterostomie und 3. bei partieller Gastrektomie, wobei durch Mischung des Magen- und Darmsaftes Neutralisation eintritt. HURST betont, daß all die Arten von Achylie und Achlorhydrie zu funikulärer Spinalerkrankung führen können und bespricht ihre Beziehungen zur einfachen, nicht perniziösen Anämie. Auch AUERSPERG berichtet über funikuläre Spinalerkrankung bei achylischer Chloranämie. Bei der engen Kopplung von perniziöser Anämie mit Achylia gastrica, die sich fast in allen Fällen der BIERMERSchen Erkrankung findet, ist auch bei funikulärer Spinalerkrankung und Achylie ohne die geringsten Blutveränderungen (Erythrocytendurchmesser!) durch immer wiederkehrende Blutuntersuchungen eine perniziöse Anämie auszuschließen oder doch noch, eventuell nach Monaten und Jahren, zu diagnostizieren. *Die funikuläre Spinalerkrankung ist sehr oft mit Achylie oder seltener mit Achlorhydrie gekoppelt, aber nicht in allen Fällen* (BREMER, ILLING u. a.).

WILKINSON hebt auf Grund seiner Beobachtungen bei 370 Fällen von perniziöser Anämie hervor, daß diese oft zusammen mit anderen Erkrankungen, wie endokrinen Störungen, verschiedenen Magen-Darmerkrankungen (Ulcus) und gewissen Hauterkrankungen mit gastrischen Dysfunktionen vorkommt.

Nach VEDDER soll sich gelegentlich beim Morbus Basedow funikuläre Spinalerkrankung finden; er weist darauf hin, daß bei Basedowkranken häufig Achylie besteht. Er denkt auch an Beziehungen zur weiblichen und männlichen Klimax, da *im Alter von 40 bis 55 Jahren* die meisten funikulären Spinalerkrankungen beginnen. Bei Jugendlichen sind Erkrankungsfälle bisher nicht bekannt, vor dem 30. Lebensjahr tritt das Leiden nur extrem selten auf, Beobachtungen von frischen Erkrankungen finden sich auch noch im Greisenalter.

Rückenmarkserkrankungen von der Art der funikulären Spinalerkrankung treten auch bei *Vergiftungen* auf: Bei Ergotismus (CHASANOW), Lathyrismus, chronischen Alkoholintoxikationen (OSSENKOPP u. a.), Strychnin- und Bleivergiftung (HOLSTEIN), sowie bei Saponinvergiftungen (UCKO und DUESBERG). RABUT und MOUZON teilen einen entsprechenden Fall mit, der im Anschluß an eine Salvarsankur auftrat und ohne jede antiluische Behandlung heilte. Auf Grund verschiedener pathologischer Befunde warnt SCHRÖDER mit Recht davor, alle derartigen Spinalerkrankungen als eine Erkrankungsform aufzufassen, wie dies zweifellos für die ungewöhnlichen Befunde von OSSENKOPP (bei chronischem Alkoholismus), DELBEKE u. a. zutrifft. Daran ist aber festzuhalten, daß die funikuläre Spinalerkrankung nicht nur bei perniziöser Anämie vorkommt, sondern bei einer Reihe verschiedener interner Erkrankungen.

Von mehreren Autoren werden *Fälle von funikulärer Spinalerkrankung ohne disponierende Ursachen, ohne Allgemeinerkrankungen*, insbesondere ohne perniziöse Anämie, mitgeteilt (OTTONELLO, BREMER, BODECHTEL, OLKON, SCHRÖDER, SCHAEFFER, ILLING u. a.) Dabei ist BREMER zuzustimmen, daß die Fälle reiner, komplikationsloser Spinalerkrankung in der Minderheit sind. ILLING teilte jüngst Beobachtungen von einer besonderen Form der funikulären Spinalerkrankung mit, bei denen sich keine anderen wesentlichen Leiden fanden. Die Untersuchung des Magensaftes, des Blutbildes, die Messung des Erythrocytendurchmessers ergaben nichts Auffälliges. In diesen Fällen ist die funikuläre Spinalerkrankung offenbar nicht nur ein Syndrom neben anderen, sondern eine Erkrankung für sich.

*Differentialdiagnostisch* kommen in erster Linie multiple Sklerose, die fast ausnahmslos Hirnnervenbeteiligung zeigt, die Gruppe der infektiös-toxischen Myelitiden, Lues spinalis, insbesondere Tabes dorsalis (Pupillen, Liquor!), sowie primäre und sekundäre Rückenmarkstumoren in Frage.

## V. Pathogenese, Ätiologie (Erblichkeitsfragen, toxische Ursachen, Mangel- erkrankungen, Resorptionsschwäche u. a.).

Über *die erbbiologischen Verhältnisse* bei funikulärer Spinalerkrankung ist bisher fast gar nichts bekannt. Über familiäres Vorkommen der perniziösen Anämie berichtete wohl bereits 1920 MEULENGRACHT; MATTHES, GULLAND und HURST (nach VEDDER) sahen bei 43 BIERMANNschen Erkrankungen 12mal familiäres Auftreten. LIEPELT beschreibt 2 Fälle der familiären Spinalerkrankung vom Typ der funikulären Myelose bei familiärer BIERMERScher Anämie. VEDDER u. a. kennen eine angeborene Form bzw. Disposition zu Achylie, es sollen 10% der Achylici später an perniziöser Anämie erkranken. Für die besondere Form der funikulären Spinalerkrankung ohne Achylie und ohne perniziöse Anämie (ILLING) sind die bisherigen Mitteilungen über familiäres Vorkommen der

perniziösen Anämie und über erbliche Achylie nicht weiter zu verwerten. Gründliche Erbforschungen, die sich nicht nur auf Angaben der Kranken stützen, sondern eingehende internistische und neurologische Untersuchungen der Familienangehörigen nötig machen, erscheinen dringend geboten. Von der erbbiologischen Seite ist bisher keine Klärung der Ätiologie gekommen.

Klinik und pathologische Anatomie sind weitgehend erforscht und wohlumschrieben, auch das Vorkommen der funikulären Spinalerkrankung bei einer Reihe von Allgemeinerkrankungen, sowie das reine, komplikationslose Vorkommen des Spinalleidens sind bekannt. Die Frage nach der Ätiologie und Pathogenese teilt die Autoren in mehrere Lager. Von der erbbiologischen Seite her ist bis jetzt keine Klärung der Ätiologie gekommen. Um die Pathogenese und Ursachen der perniziösen Anämie und der funikulären Spinalerkrankung kämpfen die Theorien. Der „Glaube“ an die Gifttheorie, die „Oralsepsis“, die Mangeltheorie, die Bedeutung der konstitutionellen Verhältnisse und der bakteriellen Vorgänge teilte die Autoren in mehrere Lager.

Auf Grund seiner zwei Beobachtungen macht SALUS die *Darmflora*, besonders hämolysierende Colistämme, für die Entstehung der funikulären Spinalerkrankung bei Achlorhydrie im Anschluß an Gastroenterostomie ohne Anämie verantwortlich. STEPHAN KUNOS nimmt an, daß eine Noxe gemeinsam Blut (in den verschiedenen Formen der Anämien) und Zentralnervensystem schädigt. Von *Autointoxikationen auf Grund abnormer Resorptionsschwäche* spricht ISTVAN KUNOS. MENZEL sieht die wahrscheinliche Ursache in krankhaften Verhältnissen im Magen-Darmkanal, SOMERS stellt die Theorie der „Absorptionsschwäche“ im Magendarmtractus auf. NAEGELI meint, daß es sich um eine einheitliche Funktionsstörung auf Grund verschiedener Faktoren handelt. Eine vermittelnde Stellung nimmt FAHR ein und vertritt die Meinung, daß es sich bei perniziöser Anämie um eine Mangelkrankheit, bei funikulärer Spinalerkrankung um toxische Störungen handelt.

MURPHY und MINOT, die die Leberbehandlung bei perniziöser Anämie im Jahre 1926 eingeführt haben, vertreten die *Mangeltheorie*; ihnen schließen sich in letzter Zeit die meisten Autoren (MORAWITZ u. a.) an und meinen, daß die Leberbestandteile, vielleicht hormonartig, Aufbaustoffe liefern. Die Erfolge bei Leberbehandlung haben ja der Mangeltheorie bei perniziöser Anämie zum Siege verholfen. Wohl ist für einen Teil der als funikuläre Spinalerkrankung aufgeführten Krankheitsbilder eine toxische Ätiologie als wahrscheinlich (BREMER) anzunehmen; jedoch handelt es sich dabei wohl um eine besondere Gruppe, die mit perniziöser Anämie und den meisten Beobachtungen von funikulärer Spinalerkrankung offenbar nichts zu tun hat, worauf SCHRÖDER als erster hingewiesen hat. Zu diesen Fällen gehört zweifellos die Mitteilung von RABUT und MOUZON, die im Anschluß an eine Salvarsankur eine funikuläre Spinalerkrankung auftreten sahen, die ohne jede antiluische Behandlung abheilte. RICKER (nach BREMER) lehnt eine Giftwirkung ab, und BREMER faßt die Rückenmarksveränderungen bei perniziöser Anämie und den meisten anderen funikulären Spinalerkrankungen als eine besondere Form der Schädigung des nervösen Parenchyms auf, wie wir sie bei „Zehrkrankheiten“ annehmen. MODES hielt schon 1922 die funikuläre Spinalerkrankung für eine Avitaminose, ohne daß daraus therapeutische Konsequenzen gezogen wurden. Nach PENTSCHEW hat die funikuläre Spinalerkrankung mit Pellagra und den



*anderen Erkrankungen, mit denen sie zusammen vorkommt, nichts zu tun, sondern die diese Krankheiten begleitenden Ernährungsstörungen unbekannter, aber spezifischer Art rufen das Rückenmarksleiden hervor.*

BREMER stellt sich die Entwicklung des „perniciösen Geschehens“ als auf parallelen Gleisen laufende Störungen im Bereich des Intestinums (Achylie), der Hämatopoese, des nervösen und des psychischen Geschehens vor; die Blutkatastrophe könne von vornherein das Bild beherrschen, sie könne auch verzögert werden oder ausbleiben, dann beherrschen nervöse Erscheinungen das Bild; es können auch psychotische Bilder gleich im Vordergrund stehen, während Störungen der Blutbildung, sowie die funikuläre Spinalerkrankung das Finale darstellen. MORAWITZ schreibt 1933, es müsse daran gedacht werden, daß nicht das Fehlen des für die Blutreifung notwendigen Faktors, sondern *ein Mangel anderer Art* die Nervenstörungen bedingen; es gäbe ja Fälle, die schwere Strangerscheinungen haben, bevor überhaupt eine nennenswerte Anämie sich ausgebildet habe, andererseits seien schwere und jahrelang bestehende Anämien frei von spinalen Zeichen. Die „Dissoziation der Symptome“ könne darauf hindeuten, daß die Ursachen der anämischen und neurologischen Störungen verschieden sind.

Es ist notwendig, kurz auf die *moderne Vitaminforschung* einzugehen, die in den letzten Jahren vorwiegend in Amerika betrieben wurde. Man kennt jetzt 13 verschiedene Vitamine (v. DRIGALSKI). Das frühere Vitamin B ist jetzt nur noch ein Komplex von mehreren Vitaminen. Von Wichtigkeit ist das Vitamin B<sub>2</sub> (oder ein dieses begleitender Stoff), daß sich in Hefe und Leberpräparaten, im Gehirn, in Getreiden und unpoliertem Reis reichlich findet. Nach CASTLE beseitigt Vitamin B<sub>2</sub> pernicioso-ähnliche makrocytäre Anämien, wenn die Magensekretion ungestört ist. Es versagt bei perniziöser Anämie, die mit Achylia gastrica einhergeht, weil das CASTLESche Prinzip, der endogene Faktor, der im normalen Magensaft vorhanden ist, fehlt. B<sub>2</sub> kann nur bei Vorhandensein des endogenen Faktors wirken, oder wenn es mit normalem Magensaft vorbehandelt ist. CASTLE fand, daß im Muskelfleisch, welches von normalem menschlichem Magensaft angedaut war, ein antianämischer Stoff enthalten ist. Dieser soll mit Vitamin B<sub>2</sub> identisch sein, was aber DIEHL und KÜHNAU bestreiten.

CASTLE, STRAUSS u. a. *machen das Vitamin B<sub>1</sub>, das antineuritische oder Beriberi-Vitamin, in reiner Form Torulin, verantwortlich für funikuläre Spinalerkrankung*, wogegen ZIMMERMANN und VOIT Auftreten von Rückenmarkserkrankungen im Tierversuch auf Mangel an Vitamin A zurückführen. SOMERS hält die funikuläre Spinalerkrankung für eine Ausfallserkrankung besonderer Art, der Mangel bestehe nicht so sehr im Fehlen des Vitamines selbst, als im Ausfall einer Reaktion des Magendarmtractus und der Leber mit dem Vitamin. *Nach CASTLE bedarf auch das Vitamin B<sub>1</sub> zur Wirkung des CASTLESchen Prinzips, das im normalen Magensaft vorhanden ist.* B<sub>1</sub> kommt praktisch in der Natur immer mit B<sub>2</sub> zusammen vor, besonders reichlich in der Hefe. MEYER schreibt, die häufigen, genetisch unbekanntenen „funikulären Myelitiden“ müßten unter dem Gesichtswinkel der B-Avitaminosen betrachtet werden, sie seien in nächste Nähe der Beriberi und Pellagra zu stellen; Übergänge zwischen beriberiartigen polyneuritischen und rein funikulären pellagraartigen Formen seien vorhanden.

Die Akten über die Ätiologie der funikulären Spinalerkrankung sind noch nicht geschlossen, die therapeutischen Erfolge beim Menschen werden in Zukunft ausschlaggebend sein. ILLING hält es auf Grund vorläufiger therapeutischer Erfahrungen für wahrscheinlich, daß es sich bei der besonderen Form von funikulärer Spinalerkrankung, bei der sich keine perniziöse Anämie, keine Achylie und kein anderes ernstes internes Leiden nachweisen ließen, um eine Avitaminose, einen Mangel an dem in der Hefe reichlich vorhandenen Vitamin B<sub>1</sub> oder an einer Beimischung zu diesem Vitamin, handelt.

**VI. Prognose — Therapie (Leber, Magen, Hirn, Eisen, Salzsäure, Vitamine, insbesondere Hefe [Vitamin B<sub>1</sub>], kombinierte Behandlung) —  
Schlußbetrachtungen.**

Früher war die funikuläre Spinalerkrankung prognostisch infaust, nach SCHRÖDER endeten die Fälle in einem halben, in zwei bis drei, spätestens in vier Jahren letal. Die Ätiologie war unbekannt, die Therapie nur eine symptomatische. Die Behandlung bestand in roborierenden Maßnahmen, Bädern, Massage, Galvanisation, Ruhigstellung und Übungstherapie, in Verhütung und Behandlung von Decubitus u. dgl. Arsendarreichung wurde versucht, ohne daß Erfolge damit erzielt wurden. Von einigen Autoren wird die *Frage nach seltenen Spontanremissionen und -heilungen* aufgeworfen. Für vorwiegend toxisch bedingte Erkrankungen vom Typ der funikulären Spinalerkrankung, wie sie RABUT und MOUZON beschreiben, ist zweifellos eine Spontanheilung zuzugeben. Ob es aber bei der überwiegenden Mehrzahl der Erkrankungen, die offenbar Mangelkrankheiten sind, Spontanheilungen gibt, erscheint als sehr fraglich. Wahrscheinlich handelt es sich wohl bei derartigen Mitteilungen um Fehldiagnosen besonders mit Myelitis diffusa auf infektiös-toxischer Grundlage oder mit einem Krankheitsschub von multipler Sklerose. Es kann als Regel gelten, daß in nur symptomatisch behandelten Fällen das Leiden entweder mehr oder weniger schnell progredient verläuft, oder daß es schubweise, kaskadenartig, mit nur relativen, aber nicht vollständigen Remissionen in einigen Jahren zum Tode führt.

Die *Leberbehandlung* bei perniziöser Anämie, die MINOT und MURPHY im Jahre 1926 eingeführt haben, erzielte ausgezeichnete Erfolge in bezug auf die Blutkrankheit. Von den Autoren, die glaubten, das Rückenmarksleiden wäre die Folge der Anämie, wurden deshalb große Hoffnungen auf die Leberbehandlung in bezug auf Verhütung und Heilung oder wenigstens in bezug auf einen Stillstand der die perniziöse Anämie oft begleitenden funikulären Spinalerkrankungen gesetzt. Eine umfangreiche Literatur ist in den letzten 8 Jahren entstanden. Viele Autoren berichten auf Grund kürzerer oder längerer Beobachtungen über Erfolge der Leberbehandlung bei funikulärer Spinalerkrankung im Gefolge von perniziöser Anämie (AUBERTIN, BREMER, BUSSCHER, CAMAUER und CAMPLIGLEA, DEML, DIMITRACOFF, LAFORA, LOTTIG, MEULENGRACHT, NÉHLS, ØSTREM, PARDO, SCHILLING, SCHITTENHELM, SCHLICHTING, WIMHÖFER, SOMERS u. a.). SCHILLING hält eine gewisse nervöse Verschlechterung am Anfang für eine Heilreaktion, er sah nicht nur die typischen Erscheinungen der HUNTER-Zunge verschwinden, sondern spricht auch von befriedigenden Besserungen der spinalen Symptome. MEULENGRACHT gab 200—300 g Rohleber oder Leberextrakte,

die 400—600 g Leber entsprechen, und schreibt, er habe damit viele anämische Myelopathien rückgängig gemacht und die Entwicklung beginnender Rückenmarksleiden verhütet. Von „gemäßigtem Optimismus“ spricht LOTTIG, der hohe Leberdosen bis zur Erreichung der normalen Erythrocytenzahl für nötig hält. Die Menge, die genügt, um das Blut normal zu halten, soll nicht ausreichen, um die Nervensymptome zu beheben oder zu verhüten. Aus diesem Grunde fordern SCHITTENHELM und SCHLICHTING möglichst lange und konsequent durchgeführte, intensive Leberbehandlung; sie haben dabei völliges Verschwinden der leichteren Erscheinungen, aber auch erstaunliche Besserung der schweren Komplikationen gesehen. Die ganz schweren Fälle, die früher auftraten, beobachtete SCHITTENHELM bei energischer Lebertherapie nicht mehr.

MCMULLEN warnt vor Überdosierung, die zu Polycythämie führen kann; er teilt einen entsprechenden Fall mit, bei dem subarachnoidale Blutungen aufgetreten sind, für die er die durch Leberüberdosierung hervorgerufene Polycythämie verantwortlich macht. Das von GÄNSSLEN eingeführte Leberpräparat Campolon empfiehlt WIMHÖFER vor anderen derartigen Extrakten und Rohleber.

Den Optimisten in der Beurteilung der Erfolge durch Lebertherapie stehen die *Skeptiker* gegenüber, die gar keine oder nur vereinzelt Besserungen der funikulären Spinalerkrankung bei Leberdarreichung gesehen haben (CURRADO, DAVISON, EMILE-WEIL, GIBSON, GREENFIELD, HOLST, INTROZZI, KESCHNER, MARTINICO, NAEGELI, NORN, PAULIAN, PINEAS, RITTER, SMITHBURN, SOMERS, ZEITLIN u. a.). Die funikuläre Spinalerkrankung oder neue neurologische Symptome treten nach MARTINICO, SMITHBURN u. a. trotz Besserung des Blutstatus oder gar trotz normalen Blutbildes auch bei offenbar ausreichender Leberbehandlung auf. KESCHNER sah nie Besserung der objektiven Symptome. INTROZZI sagt, funikuläre Spinalerkrankung sei gegen Leber refraktär, nach NAEGELI ist Leber ohne Erfolg auf Achylie und Spinalerkrankung. *Leberbehandlung bessert und heilt wohl symptomatisch die Bluterkrankung, versagt aber weitgehend bei den spinalen Erscheinungen*, wenn auch Leber und besonders Campolon (nach MORAWITZ) nicht ganz ohne Einfluß sind.

Die Einführung des *Schweinemagens* und dessen Präparate in die Therapie der perniziösen Anämie wurde auch auf die sie begleitende funikuläre Spinalerkrankung erweitert (BONDARENKO, ERCKLENTZ, GUTTMANN, ISAACS, KLIMA, MEULENGRACHT u. a.). ISAACS empfiehlt Stomopsom bei leberrefraktären Fällen. Während MEULENGRACHT unter längerer Beobachtungszeit bei Leberdarreichung 28mal Verschlimmerungen und nur 2mal Besserungen gesehen hat, teilt er über die später bei anderen Kranken angewandte Ventrikulintherapie, die halb so teuer wie Leber ist, 20 gebesserte Fälle bei nur einer Verschlimmerung mit. Bemerkenswert ist diese Veröffentlichung MEULENGRACHTS, doch erscheinen Nachuntersuchungen und langjährige Verfolgung der Verläufe als nötig.

DOMARUS berichtet über wesentliche Besserungen der funikulären Spinalerkrankung mit Achylie ohne perniziöse Anämie bei Kombination von Magen- und Leberdarreichung, er gab täglich 20—40 g Ventrikulin und 200—300 g Rohleber und empfiehlt diese Therapie besonders für Frühfälle. Mit dem Kombinationspräparat Hepaventrat will SACHSE gute Erfolge gesehen haben. Versuche mit *Hirndiät* hat UNGLEY angestellt. Die Wirkung soll etwas geringer als bei Lebertherapie sein.

Während MORAWITZ *Eisen* vorwiegend nur für die seltene Chlorose in höheren Dosen, 1—6 g täglich, in Form des *Ferrum reductum* anzuwenden empfiehlt, wird neuerdings über wesentliche Erfolge der Eisentherapie berichtet. HARRIS und SARGANT gaben täglich 3mal 50 grains Blandsche Pillen (9,7 g täglich), sie berichten unter anderem bei kompletter Anacidität und funikulärer Spinalerkrankung ohne perniziöse Anämie noch nach einem Jahr von einem Erfolg. LANGMEAD empfiehlt auch bei Pellagra 10—15 g *Ferrum reductum* täglich für ein bis zwei Monate. Der Mechanismus der Eisenwirkung ist noch ungeklärt (AUERSPERG). SNOWMAN spricht von einer Wirkung der Leber auf das Blut und von einer Beeinflussung der funikulären Spinalerkrankung durch Eisen, auch HARRIS und SARGANT gaben bei entsprechenden Fällen beides zusammen. Dies ist als Ausdruck der sich allmählich durchsetzenden Auffassung anzusehen, daß Bluterkrankung und Rückenmarksleiden nicht die gleiche Ursache haben, daß es sich also auch nicht beim Auftreten von funikulärer Spinalerkrankung um therapeutische Unterdosierungsfolgen allein handelt, sondern daß bei beiden Erkrankungen je ein Mangel besonderer Art besteht.

Auf die *Wichtigkeit der ungestörten Magensekretion* für das Wirken der Präparate hat CASTLE hingewiesen (s. Kapitel V). Darum ist es nicht verwunderlich, wenn von KROLL allein durch *Salzsäurekuren* wesentliche Besserungen der spinalen Symptome erzielt wurden. Auch SCHITTENHELM sah (nach persönl. Mitteil.) einen Fall mit Anacidität ohne perniziöse Anämie, bei dem die spinalen Erscheinungen allein auf eine energische HCl-Therapie vollkommen zurückgegangen sind. GANS gab außer Leber Pepsin-Salzsäure, WUITE Acidol-Pepsin in Kombination mit Magen- und Lebertherapie. BECKMANN verabreichte Leber, Salzsäure und 2—3mal täglich 0,5 *Ferrum reductum*. KOSTER behandelte wöchentlich mit einer Pernaemoninjektion von 2 ccm und gab täglich 6 Löffel *Ventraemon*, 250 g gekochte Leber und 0,8 *Ferrum reductum*. Bei einer funikulären Spinalerkrankung nach Dysenterie sah MESTER besonders die Hinterstrangsymptome sich auf Inhepton, das außer Heparakon Strychnin, Arsen und Natrium glycerophosphoricum enthält, weitgehend zurückbilden. Über *Arsen* berichtet CONNELL von fehlender Besserung, wohl aber traten periphere Neuritiden und Pigmentierung auf, die er für Arsenschädigungen hält.

Schon SEYFARTH legte bei der Therapie der perniziösen Anämie Wert auf *vitaminreiche* Beikost. Neben Leberdiät und Darreichung von hohen Eisendosen hebt MURPHY die Wichtigkeit der Verabfolgung von reichlich Gemüse, Früchten und Fleisch hervor. Die theoretischen Erwägungen von CASTLE u. a. über die Ätiologie und Pathogenese der perniziösen Anämie und funikulären Spinalerkrankung (s. Kapitel V) veranlaßten ILLING dazu, bei reiner, komplikationsloser funikulärer Spinalerkrankung (ohne perniziöse Anämie und ohne Achylie), die 6—12 Monate bestand, den angeblich fehlenden exogenen Faktor, das *Vitamin B<sub>1</sub>*, in Form von Hefe zu geben. Er behandelte seine entsprechenden Fälle mit Darreichung von 3mal täglich einem Kaffeelöffel Levurinose. Es wird empfohlen, bis zu täglich 20—30 g Brauereihefe zu steigern (MORAWITZ); diese soll wegen höheren Gehaltes an Vitamin B<sub>1</sub> der Bäckereihefe vorzuziehen sein (LECOQ). Nach 1—4 Monaten war eine wesentliche Besserung eingetreten. Bei 2 Kranken waren die Parästhesien verschwunden, bei einem dritten Fall stark zurückgegangen. Der Gang war sicherer, das Laufen ermüdete nicht mehr so wie vorher, die Standsicherheit hatte sich gebessert. Die bei einer Kranken

anfänglich bestehende Inkontinenz mit Urin war verschwunden. Bei einem anderen Fall, der anfänglich mehr spastische als ataktische Erscheinungen geboten hatte, waren erstere fast völlig verschwunden, die leichten ataktischen Zeichen geblieben. Den Kranken wurde Fortsetzung der Hefebehandlung empfohlen. Bei der Nachuntersuchung und bei katamnestischen Erhebungen 2—4 Monate nach der Entlassung hatte die während des Klinikaufenthaltes eingetretene Besserung nicht nur angehalten, sondern noch leichte Fortschritte gemacht. Bei einem weiteren Fall ohne Magensekretionsstörungen, ohne perniziöse Anämie, der mit polyneuritischen Erscheinungen begonnen hatte, zu denen sich erst einige Monate später schwere spastisch-ataktische Zeichen mit Parästhesien in den Füßen, mit Abasie und Astasie sowie Inkontinenz mit Urin gesellten, gab ILLING erst 2 Jahre nach dem ersten Auftreten der schweren nervösen Krankheitserscheinungen Hefe und erzielte damit außer Verschwinden der Inkontinenz mit Urin keine weiteren wesentlichen Besserungen, es trat aber auch keine Progression des Leidens auf. Bei einem Fall von perniziöser Anämie mit Achylie und funikulärer Spinalerkrankung sah ILLING eine rasche Besserung des Blutbildes auf Campolon. Erst nach Darreichung von Ventraemon, dem Magenschleimhautpräparat, und Hefe trat beträchtliche Besserung der Nervenstörungen ein, und zwar wesentlich mehr, als er sie bisher sonst bei perniziöser Anämie mit Spinalleiden gesehen hat; die Kranke, die anfangs kaum mit Unterstützung stehen konnte, lief dann mehrere Minuten lang allein, die spastischen Erscheinungen waren wesentlich zurückgegangen, die Parästhesien und die gelegentliche Inkontinenz mit Urin waren geschwunden.

Wenn bei derartigen Fällen mit perniziöser Anämie kein Magenpräparat gegeben wird, ist Salzsäure oder Acidol-Pepsin nötig. Ob insbesondere das letztere Ventraemon ersetzen kann, ist fraglich.

Wohl lassen die vorläufigen therapeutischen Erfolge mit noch nicht all zu lange, erst durch 4—5 Monate durchgeführter Hefebehandlung nach ILLING noch keine endgültigen Schlüsse zu. Doch sind die erheblichen Besserungen auffällig; es wäre unwahrscheinlich, daß es sich bei allen Kranken um zufällige Remissionen handeln sollte. Vielmehr möchte ILLING annehmen, daß auf Grund der Hefebehandlung die krankhaften Prozesse im Rückenmark zu einem Stillstand gekommen sind. Eine völlige Heilung ist ja nicht zu erwarten. Was im Zentralnervensystem zerstört ist, bleibt zerstört. Reflexverlust und andere organische Defektzeichen, soweit sie nicht Ausdruck peripher-nervöser Störungen oder passagerer zentral-nervöser Funktionsausfälle sind, verschwinden nicht. Wohl aber können sich bei frischen Fällen die Parästhesien ganz oder weitgehend zurückbilden, die allgemeine Kraft kann sich bessern. Es ist ILLING auf Grund der bisherigen therapeutischen Erfolge wahrscheinlich, daß es sich bei seinen Fällen von funikulärer Spinalerkrankung, bei denen sich keine Zeichen von perniziöser Anämie und keine Magensekretionsstörungen nachweisen ließen, um eine Avitaminose, um einen *Mangel an dem in der Hefe reichlich vorhandenen Vitamin B<sub>1</sub> oder an einer Beimischung zu diesem Vitamin* handelt. Darum empfiehlt ILLING bei diesen Fällen die Hefetherapie, die frühzeitig, protrahiert und in großen Dosen gegeben werden muß; er gab bewußt nicht das rein dargestellte Vitamin B<sub>1</sub>, sondern Hefe, um den bei der Rachitis gemachten Fehler zu vermeiden, die möglicherweise allein wirksame Beimischung, wie es das bestrahlte Ergosterin beim ungereinigten Cholesterin ist, auszuschalten.

Besteht außerdem Achylie, so ist selbstverständlich auch diese zu behandeln. Ob Magenschleimhautpräparate allein genügen, ist auf Grund der bisherigen Erfahrungen MEULENGRACHTS wohl möglich, vielleicht sind aber auch Salzsäurekuren, eventuell mit Pepsingaben kombiniert, nötig, um den exogenen Faktor CASTLES, der in der Hefe enthalten ist, wirksam werden zu lassen. SCHITTENHELM legt bei der perniziösen Anämie besonderen Wert auf dauernde Verabreichung von Salzsäure, am besten in Form von Acid. hydrochl. dilut., 15—20 Tropfen in Zuckerwasser zu jeder Mahlzeit; das beliebte und auch gute Acidol-Pepsin sei oftmals zu schwach (Nr. I „stark sauer“ entspricht nur 8 Tropfen verdünnter Salzsäure). Wohl sah KROLL allein auf Salzsäurekuren erhebliche Besserung der funikulären Spinalerkrankung bei Achylie, doch sind möglicherweise noch günstigerere Ergebnisse bei zusätzlicher Hefedarreichung zu erwarten. Bei funikulärer Spinalerkrankung mit perniziöser Anämie und Achylie sind außerdem Campoloninjektionen zu empfehlen.

Die Therapie der funikulären Spinalerkrankungen muß eine spezifische sein oder werden. Es ist bei dem gleichen anatomischen Befund der allein oder mit anderen Erkrankungen, wie perniziöser Anämie, Pellagra, Beriberi u. a. auftretenden funikulären Spinalerkrankungen wahrscheinlich, daß es sich dabei um die gleiche Mangelkrankheit, Avitaminose, handelt. Nachuntersuchung und Prüfung der bisherigen Ergebnisse ist nötig.

# VIII. Das Gleichgewicht von Wirt und Keimen und seine Störungen im Krankheitsablauf<sup>1</sup>.

Von

FELIX O. HÖRING-München.

| Inhalt.  | Seite |
|--|-------|
| Literatur . . . . .  | 365   |
| Einleitung . . . . .   | 369   |
| Ergebnisse der kulturellen Variabilitätsforschung . . . . .  | 378   |
| I. Normaler und pathologischer Befund an der Symbioseflora . . . . .   | 387   |
| 1. Normale Befunde an der Symbioseflora . . . . .  | 387   |
| 2. Pathologische Befunde an der Symbioseflora . . . . .  | 391   |
| a) Pathologische Lokalisationen von Bakterienflora . . . . .   | 391   |
| α) Pathologische Lokalisation von Mischflora . . . . .   | 392   |
| β) Pathologische Lokalisation von Ein-Keimflora . . . . .  | 393   |
| b) Pathologische Zusammensetzung und Variabilitätserscheinungen (quantitative und qualitative Veränderungen) an Bakterienflora . . . . . | 394   |
| α) Floraveränderungen ohne „pathogene“ Keime . . . . .   | 394   |
| β) Floraveränderungen mit „pathogenen“ Keimen . . . . .  | 396   |
| γ) Floraveränderungen bei Ein-Keimflora . . . . .  | 403   |
| δ) Floraveränderungen an der Leiche . . . . .  | 408   |
| Praktisch-diagnostische Bedeutung der beschriebenen Floraveränderungen . . . . .   | 408   |
| II. Normale und pathologische Faktoren des Gleichgewichts von Wirt und Keim  | 410   |
| Allgemeines . . . . .  | 410   |
| 1. Normale Faktoren des Gleichgewichts von Wirt und Keim . . . . .   | 411   |
| 2. Pathologische Faktoren des Gleichgewichts von Wirt und Keim . . . . .   | 415   |
| a) Störung der normalen Symbiose . . . . .   | 416   |
| b) Wiederherstellung der normalen Symbiose . . . . .   | 419   |
| 1. Versuche über Einwirkung der allergischen Kräfte des Wirtes auf den Keim in vivo . . . . .  | 420   |
| 2. Versuche über unmittelbare Einwirkung von lebenden Zellen auf Keime in vitro . . . . .  | 420   |
| 3. Versuche über Einwirkung von Körperflüssigkeiten auf Keime . . . . .  | 421   |
| 4. Versuche über Bakteriophageneinwirkung . . . . .  | 422   |
| 5. Versuche über artefiziell-therapeutische Einwirkung auf Keime im Wirt . . . . .   | 426   |
| III. Die KOCHSche Infektionslehre und die funktionelle Anschauungsweise in der Pathogenese . . . . .                                     | 426   |
| Allgemeines . . . . .  | 426   |
| 1. Spezifität . . . . .  | 428   |
| 2. Beständigkeit der Arten . . . . .   | 434   |
| 3. Infektionsstoffe als Lebewesen . . . . .  | 438   |
| 4. Infektiosität und Übertragbarkeit . . . . .   | 440   |
| 5. „Erreger“ und Krankheitsauslösung . . . . .   | 441   |

<sup>1</sup> Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik München (Direktor: Prof. Dr. A. SCHITTENHELM).

Literatur.

- ADAM, A.: Dyspepsiecoli: Zur Frage der bakteriellen Ätiologie der sog. alimentären Intoxikation. *Jb. Kinderheilk.* **116**, 8 (1927).
- BAIL, O.: Die Infektiosität von Bakterien. *Z. exper. Med.* **50**, 11 (1926).
- BAURHENN, W.: Experimentelle Untersuchungen zur Variabilität und zur Analyse der R-S-Umwandlung von Pneumokokken, mit besonderer Berücksichtigung der Gruppe X. *Zbl. Bakter. I Orig.* **126**, 68 (1932).
- BECK, A. u. J. BRAUN: Veränderungen von Streptokokkentypen bei Züchtung in verschiedenen Medien. *Zbl. Bakter. I Orig.* **127**, 132 (1931).
- BERGEL, S.: Der Abbau der Tuberkelbacillen und Syphilisspirochäten und die Abhängigkeit der Krankheitserscheinungen vom veränderten Antigen. *Med. Welt* **1932**, Nr 22, 768.
- BERGMANN, G. v.: Funktionelle Pathologie. Berlin: Julius Springer 1932.
- BERNHARDT u. PANETH: Über die Variabilität des Diphtheriebazillus. *Zbl. Bakter. I Orig.* **57**, 83, Anhang (1913).
- BERNHARDT, G.: Über Variabilität pathogener Bakterien. *Z. Hyg.* **79**, 179 (1914).
- BESSAU, G.: Die Saprophyten der Milch und ihre Bedeutung. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 II**, 1419, 1461.
- BIELING, R.: Die Entwicklung der Lehre von der Immunität. „Medizin und Chemie.“ Verlag der I. G. Leverkusen 1933.
- BRAUN, H.: Über die Veränderlichkeit der Krankheitserreger unter äußeren Einwirkungen. *Klin. Wschr.* **1925 I**, 1193.
- BUMM, E. u. W. SIGWART: Zit. nach W. SCHMITT. *Zbl. Gynäk.* **43**, 51, 1017 (1919).
- CATEL, W. u. G. PALLASKE: Über die experimentelle Erzeugung einer Enteritis durch Colibakterien. *Jb. Kinderheilk.* **139**, 165 (1933).
- COURMENT, P. u. H. GARDÈRE: Morphologische Veränderungen des Tuberkelbazillus bei Anwesenheit von Serum Tuberkulöser. *Z. Tbk.* **61**, 365 (1931).
- CURTJUS, F.: Vererbung und Nervenkrankheiten. *Med. Klin.* **1934 I**, 389.
- DIETRICH, A.: Die Reaktionsfähigkeit des Körpers bei septischen Erkrankungen in ihren pathologisch-anatomischen Äußerungen. *Verh. Ges. inn. Med.* **1925**, 180.
- DOERR, R.: Die Bakteriophagen (Phänomen von TWORT und d'HERELLE). *Klin. Wschr.* **1922 II**, 1489, 1537.
- Die invisiblen Ansteckungsstoffe und ihre Beziehungen zu Problemen der allgemeinen Biologie. *Klin. Wschr.* **1923 I**, 909.
- Die Lehre von den Infektionskrankheiten in allgemeiner Darstellung. Lehrbuch der inneren Medizin. Berlin: Julius Springer 1931.
- Latente Infektionen. *Ann. Tomarkin-Foundation* **2**, H. 1/2 (1932).
- DOLD, H. u. F. WEIGMANN: Experimentelle Beiträge zur Frage der Entstehung und Verbreitung der Diphtherie. *Münch. med. Wschr.* **1933 I**, 709.
- DRESEL, E. G.: Die Epidemiologie des Typhus abdominalis unter besonderer Berücksichtigung des *Bact. typhi flavum*. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1933.
- EVANS, A. C.: The metamorphoses of streptococci into spore bearings rods and into filtrable forms. *Publ. Health Rep.* **47**, 34 (1932).
- FRIED, R.: Zur Epidemiologie, Klinik und Bakteriologie der BANGSchen Krankheit. *Z. Hyg.* **114**, 429 (1933).
- FRIEDEMANN, U.: Die Bedeutung der Lehre R. KOCHS für die Klinik der Infektionskrankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* **1932 I**, 495.
- u. H. DEICHER: Die Übertragung des Scharlachs. *Dtsch. med. Wschr.* **1926 II**, 2147.
- GANTER, G. u. V. VAN DER REIS: Die bakterizide Funktion des Dünndarms. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **137**, 348 (1921).
- GEISSE, A.: Erzielung pathogener Eigenschaften bei saprophytischen Staphylokokken. *Z. Hyg.* **77**, 482 (1914).
- GINS, H. A.: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl., 1928.
- u. J. FORTNER: Beiträge zur Morphologie und Biologie der Diphtheriebazillen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **99**, 243 (1926).
- u. Z. JERMOLJEW: Beiträge zur Morphologie und Biologie der Diphtherie-Bazillen. *II. Mitt. Z. Hyg.* **109**, 26 (1929).
- GOLDSCHMIDT, R.: Untersuchungen zur Ätiologie der Durchfallserkrankungen des Säuglings. *Jb. Kinderheilk.* **139**, 318 (1933).



- GOTSCHLICH, E.: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl., 1929.
- GRUMBACH, A.: Herdinfektion. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 409.
- GUNDEL, M.: Das biologische System der Streptokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **115**, 44 (1929).
- Die Pneumokokken und das Pneumonienproblem. *Erg. inn. Med.* **44**, 592 (1932).
- Die Tonsille als Nährboden für Bakterien und die Ätiologie der Tonsillinfektionen. *Vortrags-Ref. Med. Klin.* **1934 I**, 318; *Orig.: Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 1753.
- Die Typenlehre in der Mikrobiologie. Jena: Gustav Fischer 1934.
- u. W. SCHLÜTER: Die Bakteriologie und Serologie des Keuchhustens. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1633.
- u. F. K. TH. SCHWARZ: Über die Typendifferenzierung und Epidemiologie der Gruppe X der Pneumokokken. *Z. Hyg.* **113**, 498 (1932).
- HABS, H. u. N. BLAU: Untersuchungen über Variationsformen von Paratyphus-B-Bakterien, insbesondere über die Mucosusform. *Zbl. Bakter. I Orig.* **128**, 441 (1933).
- HAHN, M.: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 1, 2, 3. Aufl., 1929.
- HASSMANN, K. u. K. HERZMANN: Über die ätiologische Bedeutung der Paracolibazillen bei enteralen Erkrankungen im Säuglings- und späteren Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **56**, 486 (1934).
- HENNEBERG, W.: Über technische und medizinische Bakteriologie und Mykologie. *Med. Klin.* **1930 II**, 1877, 1914.
- HERTEL, E. u. F. SARTORIUS: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Magenresektion auf Bakteriologie und Chemie des Dünndarms und ihre klinische Bedeutung. *Arch. klin. Chir.* **176**, 197 (1933).
- HIRSZFELD, L.: Prolegomena zur Immunitätslehre. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 2153.
- HODER, F.: Mutationserscheinungen durch Bakteriophagenwirkung. *Z. Immun.forsch.* **44**, 423 (1925).
- Die Variabilität der Dysenteriebakterien im Lichte neuerer Forschung. *Med. Klin.* **1932 II**, 1713.
- Bakterienveränderung durch Bakteriophagenwirkung. Jena: Gustav Fischer 1932.
- Die Bakteriophagen in der Therapie. *Med. Klin.* **1933 I**, 93.
- u. E. SINGER: Atypische, der Coli-Paratyphusgruppe angehörende Bakterien. *Zbl. Bakter. I Orig.* **105**, 7 (1927).
- u. K. SUZUKI: Vergleichende Untersuchungen natürlich vorkommender und künstlich erzeugter paratyphusähnlicher Stämme. *Z. Immun.forsch.* **52**, 420 (1927).
- HÖRING, F. O.: Beitrag zum Vorkommen der Mucosusform des *Bacterium paratyphi B* SCHOTTMÜLLER und zur Frage der Inkonzanz der Arten. *Zbl. Bakter. I Orig.* **122**, 349 (1931).
- Studien über Bakterienvariabilität an klinischem Untersuchungsmaterial und die Bedeutung derselben für die allgemeine Pathogenese. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 793.
- Erwiderung. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1390.
- Die Systematik uncharakteristischer Infektionen und deren Stellung im nosologischen System. *Z. klin. Med.* **121**, 231 (1932).
- Beobachtungen an der Mundflora im Verlauf infektiöser Erkrankungen, gleichzeitig ein Beitrag zur Frage der pathogenetischen Bedeutung der Streptokokken. *Z. klin. Med.* **123**, 258 (1933).
- Beiträge zur Kenntnis der monolymphocytären Anginen. *Münch. med. Wschr.* **1933 I**, 883.
- u. E. ARJONA: Über elektive Lokalisation von Bakterien. *Z. exper. Med.* **91**, 549 (1933).
- HORSTER, H.: Über abnorme Dünndarmflora und ihre pathogenetische Bedeutung bei experimenteller Intoxikation. *Z. exper. Med.* **84**, 740 (1932).
- HUBERT, R.: Zur Frage der Zustandsänderungen der Streptokokken. *Münch. med. Wschr.* **1925 I**, 643.
- HÜTTIG, C.: Der *Streptococcus lactis* (LISTER) LÖHNIS, eine Form des *Bacterium herbicula B.* u. D. *Zbl. Bakter. II* **84**, 231 (1931).
- Erwiderung. *Zbl. Bakter. I Orig.* **126**, 583 (1931).
- Über die Entstehung von Milchsäurestreptokokken aus Bakterien der Coligruppe. *Milchwirtsch. Forsch.* **12**, 455 (1932).
- JENSEN: Zit. nach BESSAU sowie MESSNER und WETZEL. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 6, 3. Aufl., 1929.

- JOLLOS, V.: Variabilität und Vererbung bei Mikroorganismen in ihrer Bedeutung für die Medizin. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 1.
- KAIRIES, A.: Versuche zur Frage der Tierpathogenität des PFEIFFERSchen Influenzabazillus. *Zbl. Bakter. I Orig.* **126**, 220 (1932).
- KAUFMANN, F.: Keimumwandlung und Lysinwirkung. *Z. Hyg.* **106**, 520 (1926).
- KEMKES, B.: Ist die Erzielung pathogener Eigenschaften bei saprophytischen Staphylokokken nach GEISSE möglich? *Z. Hyg.* **109**, 354 (1928).
- KILLIAN, H.: Über die Umwandlung pathogener Bakterien beim Durchtritt durch die Schleimhaut der Verdauungswege. *Z. Hyg.* **102**, 262 (1924).
- KIRCHNER, H.: Zur Veränderlichkeit des Tuberkuloseerregers in morphologischer Hinsicht. *Beitr. Klin. Tbk.* **77**, 72 (1931).
- KISSKALT, K.: Die Disposition als Funktion der Schädigungsdosis. *Münc. med. Wschr.* **1927 I**, 835.
- Epidemiologie und Bakteriologie. *Münc. med. Wschr.* **1927 I**, 918.
- Die Disposition des Darmes zu bakteriellen Erkrankungen in Abhängigkeit von Bakterienzahl und Schädigungsdosis. *Arch. f. Hyg.* **101**, 205 (1929).
- u. v. KHRENINGER-GUGGENBERGER, J.: Epitheliale Disposition im Genitalzyklus. *Münc. med. Wschr.* **1930 I**, 791.
- KLIENEBERGER, E.: Künstliche Gewinn- und Verluständerungen im Salizin- (bzw. Arbutin-) Vergärungsvermögen eines Coli-Bakteriums in besonders ausgedehnten Versuchsreihen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **101**, 461 (1927).
- Die Erzeugung von Modifikationen durch „spezifischen“ Reiz als Mittel der Artcharakterisierung. *Zbl. Bakter. I Orig.* **104**, 456 (1927).
- Bakterienpleomorphismus und Bakterienentwicklungsgänge. *Erg. Hyg.* **11**, 499 (1930).
- Über die Brauchbarkeit unserer Züchtungsverfahren für bakterielle Umwandlungsstudien. *Zbl. Bakter. I Orig.* **126**, 278 (1932).
- KLUMPEN, W.: Systematische Untersuchungen über die Gewinnung von Varianten aus echten Pneumokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **124**, 241 (1932).
- KOLLE, W. u. R. PRIGGE: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl., 1929.
- KUCZYNSKI, M. u. E. WOLFF: Streptokokkenstudien: IV. Mitt. *Berl. klin. Wschr.* **1921 II**, 794.
- KÜSTER, E.: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., 1929.
- KUHN, PH. u. K. STERNBERG: Weitere Befunde bei Bakterien und Pettenkoferien. *Zbl. Bakter. I Orig.* **124**, 205 (1932).
- KUN, L. u. B. v. FENYVESSY: Variabilität des PFEIFFERSchen Influenzabazillus im Tierkörper und ihre epidemiologische Bedeutung. *Zbl. Bakter. I Orig.* **124**, 485 (1932).
- KROÓ, H.: Antigenwirkung und chemotherapeutische Eingriffe. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 316.
- u. N. v. JANCsó: Immunbiologische Veränderung der *Spirochaeta pallida* und ihre Bedeutung für den chronischen Infektionsverlauf. *Klin. Wschr.* **1931 I**, 105.
- LANGE, B.: Experimentelle Beiträge zur Frage der Disposition und ihre Bedeutung für Entstehung und Verlauf von Seuchen. *Dtsch. med. Wschr.* **1925 II**, 1975.
- LEHMANN, K. B. u. P. O. NEUMANN: Bakteriologie, 7. Aufl. München: J. F. Lehmann 1927.
- LEHMANN, W.: Bakteriologie und Klinik der Streptokokkenerkrankungen. *Erg. Hyg.* **11**, 220 (1930).
- Streptokokkenerkrankungen. *Erg. inn. Med.* **40**, 604 (1931).
- LEITNER, N.: Eine regelmäßige Variantenbildung durch Bakteriophagen und die Erklärung durch das Prinzip der Auslese (Selektion). *Zbl. Bakter. I Orig.* **116**, 442 (1930).
- LÉPINE, P.: Die *Spirochaete*, eine Phase im Entwicklungszyklus des syphilitischen Virus. *Presse méd.* **1933**, No 66. *Ref. Med. Klin.* **1933 I**, 234.
- LEWINTHAL, W.: Studien an Diphtheriebazillen. *Z. Hyg.* **106**, 679 (1926).
- Der Variabilitätsbegriff in der Bakteriologie, seine Bedeutung für Spezifitätslehre und Epidemiologie. *Klin. Wschr.* **1928 I**, 145.
- Das Variabilitätsproblem in der Bakteriologie. *Jkurse ärztl. Fortbildg* **1931**, H. 10, 44.
- LICHTENBERG, H. H., M. WERNER u. E. V. LUECK: Krankheitserzeugung durch den *B. fusiformis* und die PLAUT-VINCENTSche *Spirochaete*. *J. amer. med. Assoc.* **10**, 207 (1933). *Ref. Münc. med. Wschr.* **1933 II**, 1606.
- LINGELSHEIM, W. v.: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl., 1928.

- LOWENBERG, W.: Weitere Untersuchungen über die bacterizide Wirkung des Duodenalsaftes unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Dtsch. med. Wschr. **1926 II**, 1767.
- LOEWENTHAL, H.: Beziehungen zwischen Wuchsform, Pathogenität und antigener Struktur bei Streptokokken. Z. Hyg. **114**, 379 (1932).
- LOGHEM, J. VAN: Zur Terminologie der bakteriellen Veränderlichkeit. Zbl. Bakter. I Orig. **120**, 318 (1931).
- Die commensale Infektion. Z. Hyg. **111**, 337 (1931).
- LOTZE, H.: Studien zur Epidemiologie I u. II. Zbl. Bakter. I Orig. **121**, 161—194 (1931).
- MARTINI, E.: Vom Parasitismus in der Zoologie. Med. Klin. **1933 II**, 1248.
- MERTZ, A.: Behandlungsversuche bei ernährungsgestörten Säuglingen mit Mutaflor. Mschr. Kinderheilk. **18**, 401 (1920).
- MEYER, K.: Zur experimentellen Erzeugung und Umwandlung von Enterokokken. Zbl. Bakter. I Orig. **129**, 106 (1932).
- Das Problem der Grippeätiologie im Lichte neuerer Forschung. Klin. Wschr. **1933 I**, 289.
- MÖLLGAARD, H.: Mikrochemische Untersuchungen zur Frage der nicht säurefesten Tuberkelbazillen. Beitr. Klin. Tbk. **79**, 514 (1932).
- MORGENROTH, J.: Vorläufige Mitteilung über Streptokokkenstudien. Berl. klin. Wschr. **1919 II**, 1172.
- H. BIBERSTEIN u. R. SCHNITZER: Die Depressionsimmunität. Dtsch. med. Wschr. **1920 I**, 337.
- u. R. SCHNITZER: Zur chemotherapeutischen Biologie der Mikroorganismen. I. Mitt. Z. Hyg. **97**, 77 (1922).
- — u. E. BERGER: Über die Einheit der Streptokokken und Pneumokokken. I. Mitt. Z. Immunforsch. **43**, 169 (1925).
- MORO, E.: Über Allergie und Parallergie. Mschr. Kinderheilk. **34**, 193 (1926).
- NEISSER, M.: Studien über Bakterienvariabilität, Bemerkungen zu der Arbeit von F. O. HÖRING. Klin. Wschr. **1932 II**, 1388.
- NEUFELD, F.: Über die Veränderlichkeit der Krankheitserreger in ihrer Bedeutung für die Infektion und Immunität. Dtsch. med. Wschr. **1924 I**, 1.
- Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 2, 2, 3. Aufl., 1929.
- u. W. LEWINTHAL: Beiträge zur Variabilität der Pneumokokken. Z. Immunforsch. **55**, 324 (1928).
- NISSLE, A.: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl., 1929.
- Das Problem der Dysbakterie des Dickdarms und ihrer Behandlung. Klin. Wschr. **1932 II**, 1456.
- NONNENBRUCH, W.: Zur Tonsillenfrage. Med. Klin. **1932 II**, 1663.
- OTTO, H.: Die Gastroduodenalflora bei Anaemia gravis. Z. klin. Med. **126**, 265 (1933).
- OTTO, R. u. H. MUNTER: Bakteriophagie. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl., 1929.
- — u. W. F. WINKLER: Beiträge zum d'HÉRELLESchen Phänomen. Z. Hyg. **96**, 118 (1922).
- PESCH, K. u. O. BECKER: Variable Mundstreptokokken und orale Sepsis. Klin. Wschr. **1934 I**, 593.
- POPPER, H.: Tuberkelbazillämie bei Tuberkulose und Rheumatismus. Klin. Wschr. **1933 II**, 1650.
- RABINOWITSCH-KEMPNER, L.: Tomarkin-Foundation, Vortrag 1931.
- REICHEL, H.: Die keimwidrigen Kräfte im Magen-Darmkanal. Jb. Kinderheilk. **79**, 127 (1930).
- u. E. P. JORDAN: Angina und Streptokokken. Arch. klin. Med. **170**, 335 (1931).
- REIS, V. VAN DER: Die Darmbakterien des Erwachsenen und ihre klinische Bedeutung. Erg. inn. Med. **27**, 77 (1925).
- RÖSSLE, R.: Allergie und Pathergie. Klin. Wschr. **1933 I**, 574.
- ROSENOW, E. C.: Transmutations within the streptococcus-pneumococcus group. J. inf. Dis. **1914**, 1—32.
- RUTSCHKO, J.: Zur Frage der biologischen Veränderlichkeit der Dysenteriebazillen und deren Typenbildung. Z. Immunforsch. **74**, 468 (1932).
- Zur Frage der Veränderlichkeit der Dysenteriebazillen und ihrer ätiologischen Einheitlichkeit. Z. Immunforsch. **74**, 500 (1932).
- Experimentelle Dysenterie bei Hühnern und Katzen. Arch. f. Hyg. **109**, 231 (1933).

- SARTORIUS, F.: Klinik und Ruhrforschung. Med. Klin. **1932 I**, 777.  
— Beobachtungen über das Vorkommen von Mannit-vergärenden FLEXNER-Ruhrassen in Deutschland (1931/32) sowie über die Möglichkeit der Rassenumwandlung durch Tierpassage. Z. Immunforsch. **83**, 345 (1934).
- SCHMIDT, H.: Fortschritte der Serologie. Dresden: Theodor Steinkopff 1933.
- SCHMIEDER, E. A.: Sekundärkolonien, Autolyse und Lyse von Tuberkelbazillen. Z. Tbk. **59**, 18 (1931).
- SCHMITT, W.: Beiträge zur Kenntnis der Bakterienflora des Scheidensekretes. Zbl. Gynäk. **43**, 51, 1017 (1919).
- SCHMITZ, K. E. F.: Die Verwandlungsfähigkeit der Bakterien. Hab.schr. Jena 1916.
- SCHNITZER, R. u. F. MUNTER: Über Zustandsänderungen der Streptokokken im Tierkörper. I. Mitt. Z. Hyg. **93**, 96 (1921). II. Mitt. Z. Hyg. **94**, 107 (1921).
- SCHOTTMÜLLER, H.: Über das Wesen der Endokarditis. Med. Klin. **1928 II**, 1430.  
— Über die Wuchsform und Virulenz hämolytischer Streptokokken. Klin. Wschr. **1931 I**, 107.
- SEIFFERT, W.: Hygiene als Forschung und Lehre. Ziel u. Weg **1934**, Nr 7, 253.
- SEITZ, A.: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 1, 1, 3. Aufl., 1929.
- SINEK, F. u. REIMANN: Studien zur Ätiologie der Anaemia perniciosa. Z. klin. Med. **117**, 271 (1931).  
— u. S. SPRINGER: Beitrag zur Ätiologie der Endocarditis lenta. Zbl. Bakter. I Orig. **129**, 341 (1933).
- SONNENSCHNIG, C.: Der Nachweis antibakteriophager Serumwirkung. Dtsch. med. Wschr. **1925 II**, 1434.  
— Neue Gesichtspunkte der Bakteriologie und Ätiologie der Rhinitis atrophicans chronica. Z. Laryng. usw. **1925**, 450.  
— Versuche der Entkeimung von Dauerausscheidern mittels Bakteriophagen. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1926**, 420.  
— Atypische Wuchsformen von Bakterien als Krankheitserreger. Mucosusform von Bacillus paratyphi im Blut eines Paratyphuskranken. Zbl. Bakter. I Orig. **100**, 11 (1926).
- STICKL, O.: Die Variationsformen des Typhusbacillus und deren pathogenetische Bedeutung. Zbl. inn. Med. **1932**, Nr 25, 919.
- VERDERAME: Zit. nach LEHMANN-NEUMANN, 7. Aufl., 1927.
- VOGELSANG, TH. M.: Über das Vorkommen von glatten (S-) und rauhen (R-) Formen des Bac. paratyphosus B SCHOTTMÜLLER in direkter Aussaat frischen Materials. Zbl. Bakter. I Orig. **125**, 513 (1932).
- WAMOSCHER, L.: Vortragsreferat. 14. Tagung der deutschen Vereinigung für Mikrobiologie. Zbl. Bakter. I Orig. **122**, 147 (1931).
- WEICHARDT, W.: Die „Aktivierung“ der Körperzellen und der Infektionserreger. Klin. Wschr. **1922 II**, 1725.
- WIRTH, E.: Träger hämolytischer Streptokokken. Münch. med. Wschr. **1932 II**, 2076.
- WOHLFEIL, T. u. E. JAFFE: Vergleichende Untersuchungen an verschiedenen Stellen Deutschlands über die Bakterienflora der Rachenhöhle (unter besonderer Berücksichtigung der gramnegativen Kokken). Z. Hyg. **112**, 46 (1931).
- ZLATOGOROW, S.: Ätiologie, Prophylaxe und Serumtherapie des Scharlachs. Z. Kinderheilk. **52**, 442 (1932).

## Einleitung.

Funktionell betrachtet, ist das physiologische Gleichgewicht die Grundlage des normalen Zustandes, d. h. der Gesundheit des Menschen. Diese schließt die Unversehrtheit der Organe — das Ergebnis statischer Betrachtungsweise — in sich ein. Die funktionelle Anschauungsweise ist Beobachtung im Längsschnitt, die statische im Querschnitt. Aus dem physiologischen Gleichgewicht entsteht durch Gleichgewichtsstörung abnorme, d. h. krankhafte Funktion, statisch betrachtet: Krankheit.

Jeder menschliche Organismus hat seine mikrobiologischen Symbionten von gleich nach der Geburt an. Von der Entwicklung der Bakterienflora im ersten

Lebensabschnitt sei hier abgesehen. Der erwachsene Mensch hat seine typischen Symbionten, seine Bakterienflora ist in gesundem Zustand, was die innerhalb derselben zahlenmäßig überwiegenden Arten angeht, stets ohne individuelle Unterschiede weitgehend die gleiche. Schon daraus geht hervor, daß im Gesunden ein Gleichgewichtszustand zwischen Wirt und Bakterienflora bestehen muß, zu dessen Aufrechterhaltung mindestens ebensosehr Funktionen des Wirtsorganismus als solche der Bakterienflora in Tätigkeit treten müssen.

Es genügt nicht, die Zusammensetzung dieser Flora nur durch Eigenschaften der Keime zu erklären. Unzählige Arten finden Gelegenheit, in den menschlichen Körper einzudringen. Daß nur gerade die wenigen, die in der normalen Flora überwiegen (z. B. Mundstreptokokken im Mund, Coli im Dickdarm), so günstige Lebensbedingungen finden, daß sie sich reichlich entwickeln können, beruht schon auf einer aktiven Tätigkeit, einer Funktion des gesunden Wirtsorganismus, der die Lebensbedingungen schafft, etwa, um nur ein Beispiel zu nennen, die Temperatur erzeugen und regulieren muß, die einen wesentlichen Teilfaktor dieser Lebensbedingungen darstellt. Daher ist die Zusammensetzung der normalen Flora von den physiologischen Funktionen des Wirtes ebenso abhängig, wie von denen seiner Symbionten, d. h. Wirt und Keim stehen in physiologischen Gleichgewicht miteinander.

Eine Störung des physiologischen Gleichgewichtes bedeutet Krankheit. Es ist zu erwarten, daß jede solche Störung, die zu einer Reaktion des gesamten Wirtsorganismus führt, und jede lokale Störung, sofern mikrobiologische Symbionten am Orte ihres Auftretens vorhanden sind, außer in die anderen physiologischen Gleichgewichte auch in dasjenige von Wirt und Keim eingreift. Dieses Gleichgewicht, ein Einzelfall also unter dem gesamten physiologischen Gleichgewicht des Makroorganismus, kann im Grunde nur von zwei Richtungen aus gestört werden: 1. die das Gleichgewicht aufrecht erhaltende Funktion des Wirtes wird abnorm, und führt zu einer Reaktion im Bereich der mikrobiologischen Symbionten. Die Ursachen einer solchen Störung können verschiedenster Art sein und sind zum kleineren Teil Eigenschaften der gesamten Spezies des Wirtes, zum größeren Teil individuell, entweder konstitutionell oder akzidentell. Als Beispiel kann das plötzliche Auftreten reichlicher Hefekeime im Stuhl bei Gärungsdyspepsien dienen, das nicht die Ursache der Dyspepsie, sondern Folge der Anreicherung gärfähiger Stoffe ist, oder auch die stets auftretenden, im ersten Teil näher zu beschreibenden Veränderungen der Stuhlflora, die auf irgendwelche nicht bakteriell, sondern z. B. pharmakologisch hervorgerufene Durchfälle hin zu beobachten sind. 2. Eine Gleichgewichtsstörung kann rein von der Seite der mikrobiologischen Symbionten ausgelöst werden, indem diese aus irgendeinem Grunde Aggressivität gegen den Wirtsorganismus bekommen; das gilt besonders für das Eindringen eines „pathogenen Keims“. — Zwischen diesen beiden extremen Möglichkeiten der Gleichgewichtsstörung liegen unendlich viele Übergangsmöglichkeiten, bei denen bald mehr die Störung der Funktion des Wirtes, bald mehr die der Tätigkeit seiner Symbionten hervortritt. Wie eng diese möglichen Arten der Gleichgewichtsbeeinflussung zusammenhängen, d. h. wie sehr beide Arten ineinandergreifen, zeigt z. B. die Wundinfektion, bei der zuerst durch irgendwelche akzidentellen Umstände die vom Vorhandensein von Bakterien gänzlich unabhängige Möglichkeit für deren Eindringen ins Gewebe geschaffen wird (Gleichgewichtsstörung vom Wirtsorganismus aus),

dann aber durch die Art der eingedrungenen Wundinfektionskeime der Infektionsprozeß von diesen bestimmt wird (Gleichgewichtsstörung von den bakteriellen Symbionten aus). Tatsächlich kommen der erste und der zweite Fall rein ausgeprägt in praxi kaum vor, so daß man von einer kontinuierlichen Reihe der Arten der Gleichgewichtsstörung sprechen muß, an deren einem Ende der erste Fall, Störung allein vom Wirt aus, am andern der zweite, Störung allein vom Symbionten aus, steht.

Infolge dieser Vielheit der bei der Gleichgewichtsstörung, d. h. bei der Krankheitsentstehung mitspielenden Faktoren ist es unmöglich, eine eindeutige ursächliche Erklärung einer Infektionskrankheit zu geben. Da, wo die Gleichgewichtsstörung überwiegend durch Dysfunktion des Wirtes hervorgerufen wird, kann der mikrobiologische Symbiont nicht als Ursache, als „Erreger“ angesehen werden. Streng genommen ist dieser Ausdruck, der in sich schließt, daß der Mikrobe die alleinige oder wenigstens ganz überwiegende Ursache der Gleichgewichtsstörung darstellt, nur auf den oben unter 2. genannten Fall anwendbar, der wie gesagt, in praxi selten ist (vgl. S. 442).

Eine Gleichgewichtsstörung, d. h. Krankheit, ist vom teleologischen Gesichtspunkt der Erhaltung der Art aus sowohl für den Wirt als auch für den Symbionten ungünstig; denn mit dem Tode des Wirtes erlöschen die günstigen Lebensbedingungen auch für den Symbionten. In beider Interesse liegt also die rasche Wiederherstellung des Gleichgewichtes, die dann durch gegenseitige Anpassung, nicht durch Vernichtung erreicht werden muß. Die statische Betrachtungsweise sah den Infektionsprozeß als Kampf zwischen Wirt und Mikroorganismus auf Leben und Tod, wobei die Anpassung, d. h. ein Funktionswandel, nicht wesentlich in Betracht kam. Den übrigen, nicht als „Erreger“ auftretenden mikrobiologischen Symbionten des Wirtes war danach in pathogenetischer Hinsicht keine Bedeutung beizulegen. Die funktionelle Betrachtungsweise muß den Vorgang der Infektion anders sehen.

Ausgangspunkt ist die moderne Annahme der Zoologie, daß sich parasitierende Arten phylogenetisch erst aus nicht parasitierenden, freilebenden als spezialisierte Untergruppen entwickeln. Die immer bessere Anpassung an einen Wirt und dessen Lebensweise sichert dabei die Existenz der Parasitenpezies.

„Es scheint also, daß relative Gutartigkeit (richtiger eine weniger heftige Wirkung) für den Wirbeltierwirt ... Zeichen eines fortgeschrittenen und phylogenetisch alten Parasitismus sind. In diesem Sinne ist schon die langsam tötende (chronische) Krankheit für den Parasiten als ein Vorteil gegenüber den akuten, rasch tötenden oder rasch heilenden Leiden anzusehen. Weitere Stufen des Fortschrittes sind dann: die fast lebenslänglichen Infektionen der Wirte, welche wir z. B. vielleicht beim Herpesvirus vor uns haben. Weiter kommt es zur Sicherung des Bestandes der Parasiten durch eine mehr oder weniger vollkommene Pseudoheredität. Schließlich als Endstufe erscheint jener Zustand der Symbiose, bei dem jeder Wirtsorganismus schon im Entstehen mit dem Schmarotzer infiziert ist, von ihm keinen nachweislichen Schaden mehr erfährt, ja oft in seiner Physiologie oder Lebensweise so auf ihn eingestellt ist, daß er ohne seine Symbionten nicht lebensfähig sein würde“ (E. MARTINI).

So betrachtet erscheinen also die normalen Symbionten des Menschen, wie Mundstreptokokken, *Bacterium coli* usw., phylogenetisch höher entwickelt, in pathogenetischer Hinsicht daher noch wichtiger als die sog. pathogenen Bakterien. Jedenfalls führt diese phylogenetische Betrachtung des Funktionswandels der Bakterien zu einem umfassenderen Verständnis für die Verhältnisse des

Wirts zu seinen vorübergehenden und dauernden Symbionten als die Untersuchung nur der „pathogenen Erreger“ unter der „autistischen Vorstellung des Kampfes auf Leben und Tod“ (HIRSZFELD).

Die normalen Symbionten des gesunden Menschen werden als Saprophyten bezeichnet. Dieser Ausdruck enthält die Vorstellung, daß sie ihren Wirt nur als Nährboden benützen, dieser aber zu ihnen in kein aktives Verhältnis von Aktion-Reaktion tritt. Diese Vorstellung ist irrig. Die sog. Saprophyten haben für den Wirt eine große pathogenetische Bedeutung. Gerade bei den als „apathogen“ aufgefaßten Keimen ist die Beziehung zum Wirt, wie ausgeführt, am allerfestesten, in vieler Beziehung enger als bei den „pathogenen“ Keimen. Die Bezeichnung „Saprophyten“ verdienen nur Keime, die gelegentlich ausnahmsweise in einen Wirt eingeschleppt werden, dort aber gerade wegen der ungenügenden Entwicklung der zur Symbiose befähigenden Eigenschaften nicht zur Ansiedlung kommen und daher eliminiert oder allsobald abgetötet werden. Solche Keime haben natürlich wegen ihrer rein akzidentellen Bedeutung für die medizinische Bakteriologie keinen Belang. Es ist nicht angängig, die normalen Symbionten, wie Mundstreptokokken und Coli, durch die Bezeichnung „Saprophyten“ pathogenetisch auf eine Stufe zu stellen mit solchen freilebenden Keimen, die nur zufällig einmal mit einem Wirt in Berührung kommen.

VAN LOGHEM hat 1931 den Versuch gemacht, zwischen den Parasiten einerseits und den Saprophyten andererseits noch als Zwischenglied den „Commensalen“ einzuschalten. Er meint damit solche Keime, die nur zur Krankheit führen, wenn die Abwehrkräfte des Wirtsorganismus darniederliegen, aber auch sonst häufig anzutreffen sind. Er zählt zu den Commensalen, die Staphylo-, Strepto-, Pneumokokken, Paratyphus B- und Colibacillen, Herpesvirus und den „Erkältungsmikroben“, unter Umständen auch den Meningococcus, Diphtherie- und Tuberkelbacillus. Durch eine derartige Einteilung wird die Unmöglichkeit, die Keime nach ihrer Fähigkeit, Krankheit zu erregen, zu unterscheiden, deutlich; denn sie berücksichtigt zu wenig die Tatsache, daß auch der normale Symbiont in sehr enger Wechselbeziehung zu seinem Wirt steht, und daß Krankheit nicht eine Folge einer Eigenschaft des Keimes, sondern einer Störung dieser Beziehung ist. Coli- und Tuberkelbacillen aber, die hier in einer Gruppe stehen würden, haben z. B. prinzipiell ganz verschiedene Beziehungen zum Wirtsorganismus.

Ist es einmal aus irgendeinem Grunde zu einer Gleichgewichtsstörung zwischen Wirt und Symbionten gekommen, so streben die Funktionen beider wieder der Gleichgewichtslage zu. Verschiedene Wege werden dabei eingeschlagen, und Krankheitsentstehung und -heilung zeigen sich am Zustande des Symbionten. Dieser Zustand gibt so einen Einblick in die pathogenetischen Vorgänge.

Mit diesen einleitenden Bemerkungen ist der Standpunkt gekennzeichnet, von dem aus diese Arbeit an die bakteriologischen Befunde und Prozesse herantritt. Es soll versucht werden, den Mikroorganismenbefund und seine Veränderung zu beschreiben und zu erklären, und zwar sowohl denjenigen beim Gesunden als auch bei nichtinfektiösen und bei den Infektionskrankheiten. Außer den bakteriologischen Befunden werden die Faktoren des normalen Gleichgewichts von Wirt und mikrobiologischen Symbionten, diejenigen der Gleichgewichtsstörung (Krankheitsentstehung; Sonderfall: „Infektion“) und diejenigen der Gleichgewichtswiederherstellung (Heilung) zu erörtern sein. Es

soll also die enge Wechselwirkung von Wirt und Symbiont beleuchtet werden, die bei der bisher in der Infektionslehre meist gepflogenen statischen Betrachtungsweise in den Hintergrund trat.

Keinesfalls kann dabei eine auch nur einigermaßen erschöpfende, systematische Übersicht gegeben werden. Dazu ist unsere Kenntnis dieser Beziehungen noch viel zu gering. Denn der bakteriologische *in vitro*-Versuch arbeitet unter so anderen Bedingungen, daß seine glänzende und ausgedehnte Durcharbeitung auf dem hier besprochenen Gebiet keine Klärung bringen konnte, vielmehr steht die Erforschung desselben erst in den Anfängen: Über die Ernährungs- und Fortpflanzungsverhältnisse der Bakterien im Körper des Wirtes einerseits, über die Einwirkungsmöglichkeiten des Wirtes auf seine Symbionten andererseits ist bisher nur wenig bekannt.

Daß die Reaktionsform des Wirtsorganismus auf Infektionsreize oft mehr von diesem selbst als vom Mikroorganismus abhängt, daß beide in enger Wechselwirkung stehen, ist, wie naheliegt, von den Pathologen von jeher betont worden. Schon VIRCHOW und R. KOCH standen hierin im Gegensatz und, wie erinnerlich, endete der Streit mit einem vorläufigen Siege R. KOCHS und seiner Infektionslehre. Es sind aber wiederum Pathologen, die deren Schwäche in neuerer Zeit zuerst hervorhoben, so LUBARSCH, wenn er sagt:

„Ich glaube, daß mein vor fast 35 Jahren ausgesprochener Satz, daß der Typus der Spaltpilze ebenso von den im befallenen Körper vorhandenen Bedingungen abhängt, wie der Typus der Krankheit von den Spaltpilzen, sich immer mehr bewahrheitet hat und weiter bewahrheiten wird.“

Sehr deutlich drückt sich schon RÖSSLE aus. Er sagt:

„Ursprünglich hatten die Vorstellungen von dem Wesen der Infektionskrankheiten etwas Starres, indem man den Erreger und den befallenen Organismus als etwas Gegebenes und Unveränderliches ansah; dann folgte die Erkenntnis, daß der Organismus sich unter dem Einfluß der Infektionserreger ändert, ja zuweilen in einer überraschend kurzen Inkubationsperiode erst erlernt, auf den Parasiten zu reagieren, und dadurch erst „krank“ wird. Viel zu wenig scheint mir aber die Tatsache ins allgemeine ärztliche Bewußtsein eingedrungen zu sein, daß die Front auf der Seite *beider* Gegner elastisch ist und daß nicht nur der Organismus in seinen Abwehrleistungen schwankt, so daß sich nicht nur ein Hintereinander, sondern auch ein Nebeneinander verschiedenartiger Krankheitserscheinungen ergibt, sondern daß in Anpassung an die Stärke und die Art der Angriffe, denen er von seiten des Körpers ausgesetzt ist, auch die Beschaffenheit des Erregers wechselt. Mehren sich doch die Erfahrungen, daß während des Verlaufs einer Streptokokkenkrankung neue Streptokokkenrassen im Blute gefunden werden und daß dies nicht auf eine Ablösung eines Typus durch einen anderen, sondern auf einer Verwandlung beruht; es leuchtet an sich ein, daß die Beständigkeit (Konstanz) eines Typus auf dem Nährboden *in vitro* größer sein muß als in dem lebenden Körper.“

Auch der Kliniker VON BERGMANN trägt in seiner „Funktionellen Pathologie“ der Auffassung von der nur bedingt ätiologischen Bedeutung der Infektionserreger und ihrer Veränderlichkeit unter dem Einfluß des Wirtsorganismus Rechnung:

„Das Zeitalter der bakteriologischen Ära, in dem man die Entstehungsbedingungen entzündlicher Prozesse durch den Nachweis spezifischer Bakterien hinlänglich geklärt zu haben glaubte, mußte erst zu einem relativen Abschluß kommen, und die Lehre von der Variabilität und Mutabilität der Mikroorganismen mußte festen Fuß fassen. Die Erkenntnis, daß die Seuchenerreger sowohl im Laboratoriumsexperiment, wie auch unter natürlichen Bedingungen eine echte Infektion mit dem Erfolg der Erkrankung in der Regel bei gesunden Individuen gar nicht hervorrufen können (R. FREUND), hat, wenn auch widerstrebend, Eingang gefunden. Es wurde endlich eingesehen, daß Krankheitserreger und befallener



Organismus eine neue Einheit bilden: der Kranke ist nicht nur der passive Krankheits-träger. Aus dem wechselvollen Synergismus Aktion-Reaktion erst resultiert das Bild, das als Infektionskrankheit in Erscheinung tritt, es wird nicht vom Infektionserreger allein bestimmt.“

Dies wird nun auch von manchen Bakteriologen betont, so z. B. sehr temperamentvoll von DOERR:

„Die Vorstellung, daß der „Erreger“ in der Natur keine andere Aufgabe zu erfüllen hat, als seinen Wirt zu schädigen und zu vernichten, muß fallen und dem rationalen, durch die Beobachtung bewiesenen Prinzip der Anpassung des Parasiten an seinen Wirt Platz machen, der geradezu zum Verhängnis gewordene Virulenzbegriff muß über Bord geworfen und durch seine Komponenten, die Infektiosität und die Pathogenität, ersetzt werden, und der Infektiosität ist ein präziser Inhalt zu geben durch die Untersuchung der Vermehrungs- und Ernährungsverhältnisse der Parasiten im Körper des Wirtes. Nur so kann eine tragfähige Basis für das Verständnis der pathologischen Auswirkungen der Infektionsprozesse und ihrer Kehrseite, der Latenz, geschaffen werden.“

Ausführlicher geht HIRSZFELD in einer Arbeit „Prolegomena zur Immunitätslehre“ auf die Wechselwirkung von Wirt und Mikroorganismus ein. Daraus sei hier folgendes angeführt:

„Diese Beobachtung wurde verallgemeinert in dem Sinne, daß in dem Makroorganismus die virulenten Bakterien zugrunde gehen *müssen*, falls er am Leben bleiben soll. . . . Das autistische Denken postulierte demnach den Kampf auf Leben und Tod. Doch haben mehrere Beobachtungen die Revision dieser Vorstellung verlangt. . . . Sie zeigten, daß die Bakterien im infizierten Organismus keineswegs zu sterben brauchen, sondern daß sie im Tierkörper eine Umwandlung erfahren. . . . Wir sehen daher eine Variationsskala der Virulenz, welche gerade im Kontakt mit dem Organismus in Erscheinung tritt und mit der auch andere physiologische Eigenschaften anscheinend in Korrelation stehen.“ „Die klassische Bakteriologie war geneigt, die Virulenz als ein Artmerkmal aufzufassen und ihre Schwankungen als eine gleichsam zufällige Variation zu deuten. Die neuen Beobachtungen sprechen jedoch dafür, daß es sich um diskontinuierliche Variationen prinzipieller Art handelt und daß die Virulenz nur eine Lebensphase der Bakterien charakterisiert . . . Die moderne Bakteriologie gibt den Artbegriff nicht auf; die bahnbrechenden Arbeiten von КОХН und seiner Schule sind nicht widerlegt, geschweige denn unnötig gemacht, nur daß statt der starr fixierten Artmerkmale eine Skala vermutet wird, innerhalb welcher die Artmerkmale schwanken. . . . Wir kommen somit zu der Überzeugung, daß im Organismus die Bakterien eine Dissoziation erfahren, die unter den gegebenen experimentellen Verhältnissen mit Virulenzherabsetzung einhergeht, und daß der Organismus somit befähigt ist, die Richtung der Dissoziation zu bestimmen und zu lenken.“ HIRSZFELD fährt dann fort: „Es ist nicht näher bekannt, welche Kräfte diese Dissoziationen bewirken. Sicherlich spielen hier nicht näher bekannte Eigenschaften des Gewebes eine Rolle. Doch scheint es, daß auch das Serum eine größere dissoziierende Fähigkeit hat. . . . Es ist die Aufgabe der Zukunft, das Zusammenleben der Makro- und Mikroorganismen und die intimeren Mechanismen der dabei stattfindenden Phasenbildung auf mannigfachere Weise zu beschreiben als die klassische Immunitätslehre, die keine andere Möglichkeit kannte als den brutalen Kampf um das Leben, Krankheit oder Tod.“

Alle angeführten Autoren stellen heute noch mehr nur ein wissenschaftliches Programm auf, als daß sie über abgeschlossene Erkenntnisse urteilen könnten. Es zeigt sich darin, wie die Forschung hier noch am Anfang steht. Bei allen Autoren finden wir aber auch die Aufmerksamkeit fast nur den sog. pathogenen Keimen zugewandt. Um jedoch pathologische Verhältnisse beurteilen zu können, ist es, wie eingangs ausgeführt, notwendig, von dem normalen auszugehen und nicht nur die „pathogenen Erreger“, sondern auch die normalen Bakterienfloren, bzw. die die Erreger begleitende Flora in unsere Betrachtung mit einzubeziehen. Nur so wird ein umfassenderes Verhältnis für die physiologischen Vorgänge bei den krankhaften Gleichgewichtsstörungen zu erlangen sein.

Wenn hier versucht wird, den Stand des heutigen Wissens über die Bedingungen des normalen und des gestörten Gleichgewichts zwischen Wirt und mikrobiologischen Symbionten zusammenzufassen und dazu aus eigener Erfahrung beizutragen, so geschieht dies keineswegs in dem Glauben, daß die „Aufgabe der Zukunft“, von der HIRSZFELD spricht, heute etwa gelöst sei; aber es ist doch soviel bekannt, und es kann insbesondere bei genauer Verfolgung des bakteriologischen Geschehens im Wirt und gleichzeitiger klinischer Beobachtung der Krankheit — zu der an bakteriologischen Fachinstituten die Gelegenheit zu fehlen pflegt — durch Vergleich dieser beiden Abläufe so viel erschlossen werden, daß ein zusammenfassender Bericht berechtigt ist. Es liegt dabei im Wesen des Gegenstandes, daß derselbe ebensosehr ein Kapitel der normalen und pathologischen Physiologie als ein solches der Bakteriologie darstellt, da ja neben den Bakterien auch die Funktionen des Wirtsorganismus darzustellen sind, und weiter, daß vieles zur Zeit noch Hypothetische zur Erklärung herangezogen werden muß, von dem sich Einzelheiten bei fortschreitender Erkenntnis noch werden ändern können.

Die Untersuchung von Gleichgewichtsstörung und -wiederherstellung erfordert Beobachtung der Vorgänge quantitativ und durch längere Zeit hindurch. Die einmalige, qualitative, d. h. nur auf die Art der vorhandenen Keime gerichtete bakteriologische Untersuchung genügt hierfür nicht. Sie muß vielmehr 1. oftmals fortlaufend am gleichen Fall und 2. unter Beachtung der quantitativen Verhältnisse innerhalb der Bakterienflora vorgenommen werden.

Es ist die — an sich unbeweisbare — Voraussetzung jeglicher physiologischer Beobachtung, daß aus den nacheinander erhobenen Befunden, bzw. aus ihren Verschiedenheiten auf einen genetischen Zusammenhang, also eine kontinuierliche Veränderung, geschlossen werden darf. Die Beobachtung der Bakterienflora im Längsschnitt, d. h. in zeitlichen Abständen, mit Feststellung qualitativer Veränderungen unter der Voraussetzung gegenseitiger Beziehung der erhobenen Befunde führt daher zwangsläufig zur Annahme einer Bakterienvariabilität. Die Beobachtung im Querschnitt, d. h. bei einmaliger Untersuchung mit Beachtung der quantitativen Verhältnisse der einzelnen Arten und Typen innerhalb der Flora führt zur Annahme von Gesetzmäßigkeiten, denen die gesamte Flora als geschlossenes Ganzes unterliegt. Aus beiden zusammen kann dann auf die Schnelligkeit und Vollständigkeit der Variabilitätsvorgänge in einer Flora geschlossen werden.

In diesen beiden Punkten liegt der wesentliche Unterschied von der rein statischen Betrachtungsweise, d. h. der Untersuchung auf die Art der Bakterien-einzelindividuen, bzw. der aus ihnen in der Kultur gewachsenen Einzelkolonien, welche letztere uns ja in erster Linie die Erkennung ihrer Eigenschaften ermöglicht. Die Untersuchungen, die dieser Arbeit zugrunde liegen, sind unter diesen beiden Gesichtspunkten vorgenommen.

Der erste, die *Variabilität der Mikroorganismen*, wird noch im letzten Teil ausführlicher besprochen werden. Ihre physiologische Bedeutung steht heute schon allgemein sehr zur Diskussion. Die Literatur über dieses Problem ist so groß, daß wir uns hier vorläufig damit begnügen, eine kurze Übersicht über die einschlägigen experimentellen Ergebnisse zu geben, was am Schlusse der Einleitung geschehen soll.

Zuvor wenden wir noch unsere Aufmerksamkeit dem anderen neuen Gesichtspunkt, den *quantitativen Gesetzmäßigkeiten der Bakterienflora* zu. Ihm ist im allgemeinen bisher nur wenig Aufmerksamkeit geschenkt worden. Wie auf der Hand liegt, können die quantitativen Verhältnisse für das zwischen Wirt und Symbionten bestehende Gleichgewicht nicht gleichgültig sein. Für die Stellung einer bakteriologischen Diagnose im Sinne der statischen Betrachtungsweise ist es freilich genügend, wenn z. B. *ein* sicherer Typhus- oder Diphtheriebacillus nachgewiesen wird, und am diagnostischen Wert eines solchen Befundes ist auch nicht zu zweifeln. Anders schon liegen die Verhältnisse bei dem Befund von hämolysierenden Streptokokken im Rachen. Dieser Befund ist bei den Klinikern nur deshalb in Verruf gekommen, weil die einfache Angabe „es wurden hämolysierende Streptokokken gefunden“ bei dem Mangel einer Beziehung dieses Keimes zu einem bestimmten klinischen Krankheitsbild diagnostisch wertlos ist. Und doch kommt ihnen, wie ich S. 394 f. und ausführlicher an anderer Stelle beschrieben habe, bei Beachtung ihrer Zahl, ihres Verhältnisses zu den anderen vorhandenen Mundkeimen, sowie der Stärke ihrer Hämolyse und anderer Eigenschaften für den pathologisch-physiologischen Prozeß in der Mundhöhle eine große Bedeutung zu.

Aus diesem Beispiel geht hervor, wie für die Analyse des Gleichgewichtszustandes von Wirt und Symbiont, bzw. für die Untersuchung der zwischen ihnen ablaufenden Wechselwirkungen die Art der bakteriologischen Untersuchung vom rein Qualitativen aufs Quantitative zu erweitern ist. Bei einer solchen Art der Untersuchung ist also die Bakterienflora des Wirtes mit ihren „pathogenen“ und „saprophytischen“ Arten als Ganzes zu betrachten. Der Wirtsorganismus übt einen Einfluß auf die zahlenmäßige Zusammensetzung derselben aus und diese umgekehrt einen solchen auf den Wirt. Dies wird insbesondere dann wichtig, wenn nicht nur auf die Art der in einer Flora enthaltenen Keime, sondern auch auf ihre Zustandsformen (einschließlich den Schleim-, R- und S-Formen usw.) geachtet wird; denn nicht nur das Vorhandensein, sondern auch die Zahl der so veränderten Kolonien ist wichtig, und aus ihr werden Schlüsse für das Gleichgewicht zwischen Wirt und Keim möglich.

Die Beurteilung der ganzen Bakterienflora und ihrer Veränderungen setzt zwei Bedingungen voraus: einmal muß die Art der Entnahme des Untersuchungsmaterials genau bekannt sein und muß sich für jeden Zweck an bestimmte Vorsichtsmaßregeln halten; und zweitens ist genaue Kenntnis der normalen Flora Voraussetzung, um Veränderungen derselben in ihrer Beziehung zum Zustand des Wirtsorganismus auswerten zu können.

Daraus ergeben sich dann Beziehungen zwischen „pathogenen“ und „apathogenen“ Mikroorganismen, z. B. um bei dem obigen Fall der hämolysierenden Streptokokken im Munde zu bleiben, zwischen diesen und den anderen Streptokokken der Mundflora, die für die Beurteilung des Gleichgewichtszustandes von Wirt und Keim von großer Wichtigkeit sind, und unter Heranziehung der als Anpassungserscheinung erkannten Variabilität, also z. B. bei Annahme des Neuerwerbs des Hämolysierungsvermögens als Funktionswechsel der Mundstreptokokken fällt der prinzipielle Gegensatz von „pathogenen“ und „apathogenen“ Keimen dahin und wird in vielen Fällen zur Charakteristik einer bloßen Zustandsform. So ist auch wohl der Ausspruch von HENNEBERG, „daß die

strenge Trennung von pathogenen und apathogenen Arten in der Systematik bald der Geschichte angehören müsse“, zu verstehen.

Die quantitative Untersuchungsart bedeutet ein außerordentlich nützliches Mittel zum Verständnis der physiologischen Vorgänge, die im Wechselspiel von Wirt und Keimen ablaufen, ein Mittel, das viele Beobachtungen erst verständlich macht. Bei der Annahme der weitgehenden Beständigkeit der Arten mußte man den Befund von verschiedenen Bakterienformen innerhalb einer Flora logischerweise auf Einschleppung von außen, also gewissermaßen auf vielfältige exogene Infektionen beziehen. Unter dieser Annahme, daß alle die gefundenen Keime erst im fertigen Zustand von außen in den Wirt kommen müßten, ist es zu einer Verwischung des Begriffes „Infektion“ gekommen, die ihn schließlich oft in Gegensatz zu den klinischen Tatsachen gebracht hat. Ich erinnere z. B. an den Streit, ob der Gelenkrheumatismus eine Infektionskrankheit sei oder nicht, der nur dadurch entstehen konnte, daß es unmöglich war, den Begriff „Infektion“ befriedigend zu definieren. Auch in solchem Fall kann die physiologische Betrachtung eine bessere Klärung herbeiführen.

Durch die rein qualitative, diagnostische Untersuchungsart war der Lehre von den „pathogenen“ Mikroorganismen innerhalb der Klinik, besonders der Inneren Medizin, ein ziemlich enger Kreis zugewiesen; die bakteriologische Untersuchung interessierte im wesentlichen nur bei Verdacht auf eine spezifische Infektionskrankheit. Die physiologische Betrachtungsweise bakteriologischer Befunde läßt den Kliniker ein praktisches Interesse in weit größerem Umfange an der Bakteriologie finden; denn über das rein Diagnostische hinaus kann sie Einblicke in die Pathogenese vieler entzündlicher Zustände geben: nicht nur daß durch Beachtung der quantitativen Verhältnisse der Verlauf einer Erkrankung besser erfaßt werden kann; viele Infektionen, denen kein spezifischer Keim zugehört, so Cystitiden, Cholecystitiden, die Appendicitis u. a., werden bakteriologisch nur durch quantitativ-qualitative Florauntersuchung richtig zu erfassen sein, und ähnliches gilt für sehr viele der alltäglichsten Krankheiten, wie z. B. die ganzen sog. Erkältungskrankheiten, einschließlich des Rheumatismus, vom Schnupfen über die Bronchitis bis zur Polyarthrit; bei ihnen allen spielen die Symbionten des Körpers eine wichtige Rolle, ohne daß ihre Untersuchung im Einzelfall vom Gesichtspunkte des „spezifischen Erregers“ aus diagnostisch und therapeutisch weiterbringen konnte. Auch Krankheiten wie die Nephritiden, rheumatische Herzfehler, Erythema nodosum u. a. sind bakteriologisch noch weitgehend ungeklärt und sind auch wohl nicht zu einer Klärung zu bringen, wenn man nur einen „pathogenen Mikroorganismus“ als „Erreger“ sucht und nicht die quantitativ-qualitativen Veränderungen der Floren in Betracht zieht. Die Zusammensetzung der Bakterienfloren in Mundhöhle, Darm usw. ist bei all diesen Krankheiten, wenigstens im akuten Stadium fast regelmäßig von der des Gesunden verschieden. Hier bestehen Beziehungen. Es ist nur die Frage, wie diese sich in jedem Fall genauer erfassen lassen.

Die gegenseitige Beeinflussung von Bakterien, wie sie im Wirtsorganismus innerhalb seiner Flora sicher stattfindet, ist experimentell schwer zu klären. Die kulturellen Bedingungen der Bakterienvermehrung sind von den natürlichen Verhältnissen zu verschieden. Es ist daher fraglich, ob das, was experimentell über Antagonismus und Symbiose von Bakterienarten festgestellt wurde, auf die Verhältnisse im Wirtsorganismus überhaupt übertragen werden kann.

Hier findet man nur selten wenige, vielmehr meist sehr viele verschiedene Arten auf demselben „Nährboden“ gedeihend, so daß schon dadurch die experimentelle Analyse fast unmöglich wird. Zur Beurteilung der quantitativen Vorgänge innerhalb der Symbiontenflora wird daher genaue Beobachtung am Kranken ertragreicher sein. Dabei lassen sich typische, immer wiederkehrende Regelmäßigkeiten ableiten, wie es im I. Teil dargestellt wird.

Die Vermehrungsgesetze einer einheitlichen Bakterienpopulation, über die in der Kultur ausreichende Klarheit besteht (Vermehrungsgeschwindigkeit, Abhängigkeit derselben von äußeren Bedingungen, Vorgang der Kolonienbildung) haben für die natürlichen Verhältnisse im Wirt so gut wie keine Bedeutung. Die wachstumshemmende, bzw. -fördernde Wirkung einer Bakterienart auf eine andere in der Kultur ist für viele Arten gut studiert (vgl. bei GOTSCHLICH). Wir verzichten aber hier auf nähere Wiedergabe des Bekannten, da die Verhältnisse sich nicht auf den Wirtsorganismus übertragen lassen.

Nur in einem Spezialfall ist der quantitativen Untersuchung der Flora größere Aufmerksamkeit geschenkt worden, bei der Rolle nämlich, die die Keimzahl bei der Infektion für die Schwere und den Verlauf einer Infektionskrankheit spielt. Hier hat besonders KISSKALT in einer Reihe von Untersuchungen zeigen können, daß sich einerseits in Mäuseversuchen die Beziehungen von Gesamtdauer der Erkrankung, Inkubationszeit und Sterbenswahrscheinlichkeit zur Keimzahl als mathematische Funktionen erfassen lassen, und daß andererseits bei gleichbleibender Keimzahl die verschiedene physiologisch und künstlich erzeugte Disposition durch die Mortalität bemessen werden kann. Es kann erwartet werden, daß bei weiterem Eindringen in die quantitativen Verhältnisse der normalen und krankheitsspezifischen Symbionten sich weitere Gesetzmäßigkeiten aufdecken lassen werden. Vorerst müssen einmal durch genaue quantitative Beobachtung der Keime im ganzen Verlauf der natürlichen Infektionen die Unterlagen gesammelt werden, von denen aus der Bedeutung der Keimzahl für die Infektionskrankheit beizukommen sein wird. Diese Beobachtung wird hier angestrebt.

#### Ergebnisse der kulturellen Variabilitätsforschung.

Vor Eintritt in die Analyse des Gleichgewichtes von Wirt und Mikroben möchte ich eine kurze Zusammenstellung davon geben, was durch *Kultur*versuche an den wichtigsten Symbionten des Menschen betreffend Variabilität festgestellt worden ist, soweit es in Beziehung zur Pathogenese steht, ohne Anspruch auf Vollständigkeit der Angaben. Die Hauptteile dieser Arbeit werden sich mit den Veränderungen der Symbiontenflora am Menschen selbst zu beschäftigen haben; die hier vorausgeschickte Zusammenstellung der experimentellen Ergebnisse der Kulturforschung wird daher, besonders für denjenigen, der — als Kliniker — die experimentell-bakteriologische Literatur weniger kennt, zum Verständnis notwendig sein. Zu betonen ist freilich, daß auch bei diesen Ergebnissen vieles noch sehr umstritten ist, und es daher oft schwierig ist, Gesichertes von Behauptungen zu trennen. Jedenfalls ist jedoch zu ersehen, wie weit auch in der auf der Kulturmethode aufgebauten Bakterienkunde der strenge Artbegriff heute schon aufgelockert ist.

Die experimentelle Forschung hat meist auftretende Variationsformen nur genau untersucht und beschrieben, ohne die Bedingungen näher zu untersuchen,

unter denen die Variation eintritt. Diese sind für die Verhältnisse am Menschen besonders wichtig; systematisch ist über sie wenig bekannt. Von den einen Forschern wird äußeren Einflüssen der alleinige Anreiz zur Variation zugeschrieben, andere nehmen in den Bakterien selbst ablaufende Vorgänge an. Allgemein wird heute abgelehnt, daß die Bakterienvariabilität als bloße Involution oder Degeneration erklärt werden könne, da auch weitgehend veränderte Formen ihre volle Fortpflanzungsfähigkeit erhalten haben können (GOTSCHLICH). Zu den äußeren Faktoren zählen in erster Linie wechselnde Nährbodenbedingungen in Form von „Hungernährböden“, solche mit Zusätzen von Giften, verschiedenen Salzen, besonders des Lithiums, solche mit stärkerer Aciditätsänderung, ferner Einwirkung thermischer Schädigungen u. a. Auf die stärksten variationsfördernden Reize, die durch Einwirkung von lebendem Gewebe, Serum u. dgl. ausgelöst werden, wird später einzugehen sein. Nach E. KLENEBERGER ist bezüglich des endogenen Zustandekommens der Variabilität die Parasiten- von der Entwicklungskreislauftheorie zu unterscheiden. Die erste wird vor allem durch PH. KUHNs Pettenkoferien-Lehre vertreten; er glaubt, daß die Bakterien von Parasiten, selbständigen Lebewesen befallen werden und dadurch die Veränderungen erleiden. Ähnlich wird von manchen auch die Wirkung der Bakteriophagen gedeutet, so besonders von ihrem ursprünglichen Entdecker D'HÉRELLE (vgl. im II. Teil). Die Kreislauftheorie wird besonders von ALMQUIST, LÖHNIS und HADLEY vertreten und nimmt an, daß Bakterienvariation Ausdruck eines mehr oder weniger festen Fortpflanzungstypus ist, wie etwa bei den Schmetterlingen (Ei, Raupe, Puppe usw.). Im Sinne dieser endogenen Theorien sind die Bedingungen, unter denen es zur Variation kommt, experimentell nur schwer erfaßbar.

Die Zusammenstellung einiger kultureller Variationserscheinungen der wichtigsten Symbionten des Menschen soll nur eine kurze Übersicht bieten. Die Variabilität der Infektiosität (Virulenz) bei gleichbleibender Erscheinungsform kann nur durch Tierversuch festgestellt werden und wird hier beiseite gelassen.

Die wahrscheinlich für alle Bakterien gültige Zweiteilung in die sog. S- und R-Form muß zunächst erwähnt werden, da das Vorkommen beider Formen nicht nur in der Kultur, sondern auch in Wirten bei vielen Bakterien feststeht, so besonders bei den Salmonellen (Paratyphus-Enteritisgruppe), ferner bei Coli, Staphylo-, Strepto-, wahrscheinlich auch Pneumokokken. Die Kolonien der Keime können außer in der glatten S- in einer rauhen R-Form wachsen. Bei vielen Arten ist dieser Wechsel der Kolonieforn ein charakteristisches Merkmal der Virulenzschwankung, indem die R-Form einer avirulenten Zustandsform entspricht; dementsprechend erstreckt sich der Unterschied nicht nur auf die Kolonieforn, sondern auch auf das serologische Verhalten; für dessen Erforschung war gerade bei den Salmonellen diese Variationsform von großer Wichtigkeit (ARKWRIGHT u. a.). Die reinen R-Formen sind des typspezifischen Antigens verlustig. Bei den Pneumokokken z. B. gibt es gegenüber heute bekannten 32 Typen in der S-Form nur eine gemeinsame R-Form, und es ist gelungen, Pneumokokken aus einem Typ über die R-Form in einen anderen Typ zu überführen.

Unter welchen Bedingungen beobachtet man nun das Auftreten von R-Kolonien? Sie treten auf Plattenkulturen alter Stämme der S-Formen als Variante auf. Man erhält sie z. B. bei Pneumokokken durch Zusatz frischer

Organstückchen zu flüssigen Kulturen (NEUFELD und LEWINTHAL); R-Formen von Streptokokken erhielt LOEWENTHAL aus hämolysierenden Streptokokken, die der Typenspezifität im Verlauf vieler Kulturüberimpfungen verlustig gegangen waren („O-Form“); diese R-Formen hatten das Hämolysierungsvermögen verloren und wuchsen auf Blutagar vergrünend. Auch durch Zusatz eines typspezifischen Serums zur Kultur lassen sich manchmal R-Formen verschiedener Keime gewinnen. Aus alledem geht hervor, daß man zwar ihre Gewinnung nicht mit Sicherheit beherrscht, daß sie aber gewöhnlich nur da auftreten, wo mit Virulenzverlust gerechnet werden kann.

Im folgenden seien Beispiele über die kulturelle Variabilität der häufigsten Symbionten des Menschen wiedergegeben.

1. *Streptokokken*. Es ist eine unentschiedene Frage, ob die verschiedenen Streptokokkentypen verschiedene Zustandsformen oder Arten darstellen. v. LINGELSHHEIM sagt darüber: „Beobachtungen haben gerade bei den Streptokokken dazu geführt, daß namhafte Forscher besondere Arten innerhalb der kettenbildenden Kokken nicht anerkennen, sondern dieselben als eine Einheit auffassen und die besondere Eigenschaft eines Streptococcus als lediglich bedingt durch seine voraufgegangenen Schicksale und die Umstände, denen er zeitweilig ausgesetzt ist, ansehen. Dieser Auffassung steht fast unvermittelt eine andere gegenüber, die ganz auf dem Boden der klassischen Bakteriologie R. KOCHS fußend, das Vorhandensein einer großen Anzahl von Arten annimmt, mit einer durchaus stabilen Struktur ausgestattet, die allerdings vorübergehend als Folge besonderer Lebensbedingungen gewisse Modifikationen in den Eigenschaften gestattet. Diese Verschiedenheit der Betrachtungsweise konnte auf die ganze Forschung und Arbeitsmethodik nicht ohne Einfluß bleiben, indem sich die Beweisführung der Unitarier auf eine möglichst weitgehende Verwischung der als artcharakteristisch angesehenen Eigenschaften zuspitzte, die der entgegengesetzten Richtung durch Aufsuchen immer neuer Kriterien möglichst scharf abgrenzbare Arten oder wenigstens Gruppen herauszuarbeiten suchte. Die hier angedeuteten Differenzen der Betrachtungsweise erschweren aber die Bearbeitung einer möglichst alle Streptokokken umfassenden Abhandlung außerordentlich und machen vor allem eine befriedigende Disposition des Stoffes zur Zeit fast unmöglich.“

Auf die Arbeiten von MORGENROTH und seinen Schülern, die die Überführung der Streptokokkentypen ineinander im Tierversuch und deren Erklärung behandeln, und die die Hauptstütze für die unitarische Auffassung sind, wird im zweiten Teil einzugehen sein.

Kulturell hat vor allem schon vor 20 Jahren ROSENOW angeblich Umwandlungen reiner Rassenlinien durch Symbiose mit anderen Bakterien, durch Wechsel der Sauerstoffspannung und Salzkonzentrationen u. a. erreicht. Seine Umwandlungen in vitro hatten stets nur regressiven Charakter, und solche Virulenzverluste unter gleichzeitiger Änderung des Kolonietypus sind heute allgemein bekannt. Auch FRIEDEMANN konnte hämolysierende Scharlachstreptokokken unter Einwirkung chemischer Mittel rein kulturell in vergrünende umzüchten.

Den Berichten über Umwandlung von Streptokokken in sporenbildende und filtrierbare Formen (A. C. EVANS) muß größte Skepsis entgegengebracht werden.

Ein lehrreiches Beispiel dafür, wie die Bakterieneinteilung nur nach Kulturmerkmalen praktisch versagen kann, ist der *Streptococcus putridus* SCHOTTMÜLLER. Er ist bekanntlich charakterisiert durch streng anaerobes Wachstum. Nun gelingt aber bei vielen (allen?) solchen Streptokokken, die in der ersten und in den folgenden Kulturen nur streng anaerob wuchsen, eine mehr oder weniger rasche Gewöhnung an aerobes Wachstum, worauf sie sich genau wie andere vergrünende Streptokokken verhalten. Wegen dieses Verhaltens wird von manchen Bakteriologen der *Streptococcus putridus* als besondere Form nicht anerkannt (persönliche Mitteilung von M. NEISSER). Nun sind aber die Krankheitsbilder, bei denen der *Streptococcus putridus* gefunden wird, besonders bösartig und entsprechen in keiner Weise denjenigen, bei denen aerobe vergrünende Streptokokken gefunden werden. Insbesondere ist das mit *Streptococcus putridus* einhergehende *Empyema pleurae* prognostisch und therapeutisch ganz anders zu beurteilen als das einfache Streptokokkenempyem. Die Unterscheidung zwischen den aeroben und den anaeroben Streptokokken ist also für die Klinik von großer Wichtigkeit, und von ihr aus kulturell systematischen Gründen abzusehen, würde für die medizinische Bakteriologie ein Fehler sein. Ob die in früheren Jahren beschriebenen, angeblich dauernd nur streng anaerob wachsenden Keime in dieser Eigenschaft neuerer Umzüchtungsmethodik standhielten, kann hier dahingestellt bleiben. Viele, unter anderem auch eigene Untersuchungen haben gezeigt, daß gerade einwandfrei gangränogene, aus stinkendem Empyemeiter und aus Lungengangränäuswurf gezüchtete Streptokokken in späteren Kulturpassagen aerob wuchsen. Für einen partiellen oder totalen Übergang des *Streptococcus putridus* in aerobe Arten treten W. SCHMIDT, BUMM und SIGWART, v. LINGELSHHELM u. a. ein. Für die strenge Trennung haben sich vor allem SCHOTTMÜLLER und sein Schüler W. LEHMANN — wohl vom klinischen Gesichtspunkt ausgehend — eingesetzt. Die verschiedenen Arten der Einteilung stehen sich unvereinbar gegenüber, da gänzlich verschiedene Einteilungsprinzipien zugrunde liegen.

2. *Pneumokokken*. Die Variabilität der Pneumokokken in der künstlichen Kultur ist gut erforscht. Die „Versuche haben uns ein sehr vielgestaltiges Bild, eine ausgesprochene Variabilitätsneigung und eine beträchtliche Variabilitätsbreite der Pneumokokken gezeigt“ (KLUMPEN). Unter Hinweis auf die einschlägige Literatur (NEUFELD und Mitarbeiter, GRIFFITH, GUNDEL, sowie dessen Mitarbeiter KLUMPEN und BAURHENN) möchte ich hier folgendes festhalten: 1. Es ist erwiesen, daß die serologischen Typen der Pneumokokken nicht konstant sind, sondern daß sie ineinander überführt werden können. 2. Außer in der S- und R-Form treten „degradierte“ Pneumokokken in der Kultur in außerordentlich mannigfachen „Übergangsformen“ auf. 3. Als die geeignetste aller Methoden zur Degradierung hat sich die Beeinflussung der Kulturen durch Zusatz frischen, also noch lebenden, bzw. im Absterben begriffenen Gewebes gezeigt, was wieder darauf hinweist, daß die Variabilität bei fortgesetztem Einfluß lebenden Gewebes, also im Wirtsorganismus, wahrscheinlich noch intensiver sein wird, als uns die Reproduktion im Experiment zu zeigen erlaubt. 4. Dagegen gelingt es nicht, im Auswurf von Menschen „solche Mikroorganismen nachzuweisen, die sich biologisch wie die experimentell erzeugten R-Formen echter Pneumokokken verhalten“. Aus 3. und 4. geht hervor, daß die Variabilität unter natürlichen Verhältnissen offenbar andere



Bahnen einschlägt. Wissen wir doch auch schon lange, daß gerade bei den Pneumokokken zwischen ihrer Erscheinungsform unter natürlichen Verhältnissen und der in der Kultur tiefgreifende Unterschiede durch die bei letzterer fehlende Kapselbildung bestehen.

Manche Autoren (KUCZYNSKI und WOLF) sind der Ansicht, daß die Pneumokokken nur eine Zustandsform der Streptokokken seien. Daß sie sehr nahe mit den Streptokokken verwandt sind, und daß der Typ III identisch ist mit dem früher als *Streptococcus mucosus* bezeichneten Keim, ist anerkannt.

3. *Staphylokokken*. Auch bei diesen ist die Kolonieforn großen Schwankungen unterworfen, je nach dem Ausgangsstamm, von dem sie gezüchtet wurden. Unter den vielen Arten, die beschrieben sind — LEHMANN und NEUMANN zählen über 30 auf — sind nur die drei Formen des *Staphylococcus pyogenes* für die medizinische Bakteriologie wichtig, die als aureus, citreus und albus bekannt sind. Die Experimente von GEISSE, der den Übergang dieser Formen ineinander im Tierversuch nachgewiesen zu haben glaubte, sind zwar durch die Nachuntersuchung von KEMKES als nicht stichhaltig widerlegt; die schon länger zurückliegenden rein kulturellen Umzüchtungen von R. O. NEUMANN wurden jedoch von ARMAND (1903, zitiert nach LEHMANN und NEUMANN) bestätigt, so daß auch LEHMANN und NEUMANN den Beweis für erbracht halten, daß die drei Formen „Varietäten einer Art“ sind.

4. *Gramnegative Mikrokokken*. Mit diesen, zum Teil in der Kultur sehr empfindlichen Keimen (Gono-, Meningococcus, *Micrococcus catarrhalis*) sind kulturelle Variabilitätsstudien kaum angestellt. Die Unterscheidung dieser drei Arten, welche bei typischer Erkrankung und typischer Lokalisation (Gonorrhöe: Urethra, epidemische Meningitis: Liquor, Bronchitis: Auswurf) keine Schwierigkeiten bereitet, kann durch Zwischentypen, besonders bei atypischer Erkrankung erschwert und kulturell unter Umständen überhaupt nicht möglich und auch serologisch schwierig werden. Gramnegative Mikrokokken aus der *Conjunctiva* sind z. B. oft kulturell nicht zu identifizieren (z. B. studierte VERDERAME solche Stämme sehr genau und teilte davon einen dem *Micrococcus catarrhalis*, einen mehr dem *Micrococcus intracellularis* zu und fand beim dritten Eigenschaften, die keiner der drei genannten Arten entsprachen). WOHLFEIL und JAFFE stehen nach ihrer Erfahrung nicht an, die Umwandlung von im Mund normalerweise vorkommenden, banalen gramnegativen Diplokokken in echte Meningokokken im Krankheitsfalle anzunehmen. LEHMANN und NEUMANN ist es jedenfalls „nicht unwahrscheinlich, daß auch hier die orthodoxe Richtung den kürzeren zieht und die unbequeme Variabilität anerkannt werden muß“.

5. *Bacterium coli*. Die von diesem Keim beschriebenen Variabilitätserscheinungen sind Legion. Kein anderer hat sich für Variabilitätsstudien als so geeignet erwiesen. Je mehr Merkmale (z. B. Vergärungen oder serologische Merkmale) man prüft, um verschiedene Colistämme zu vergleichen, um so mehr verschiedene Coli-„Rassen“ werden gefunden. Die Größe, Form, Farbe, Schleimbildung usw. der Kolonien geben das vielgestaltigste Bild. Die eine Ansicht lautet daher, daß, was man *Bacterium coli* nennt, nichts Einheitliches, sondern eigentlich ein Gemisch verschiedener, nur verwandter „Arten“ sei; die andere mißt, von anderem Standpunkt ausgehend, dem primär einheitlichen *Bacterium coli* eine so große Variabilitätsbreite zu.

Gewisse Eigenschaften lassen sich planmäßig den Colibakterien anzüchten; es handelt sich dann um echte Modifikationen. So hat E. KLIENEBERGER das Vergärungsvermögen für Milchzucker, Salicin und Arbutin planmäßig durch Gewöhnung bei Stämmen, die es zuvor nicht besaßen, erzwingen können. Nicht bei allen Colistämmen gelingt aber solches.

Andererseits kommt unter natürlichen Verhältnissen eine Coliart vor, die ohne äußere Einwirkung fortgesetzt von den Ausgangskolonien andersartige abzweigt, das *Bacterium coli mutabile* NEISSER-MASSINI.

Jedenfalls sind viele Eigenschaften des *Bacterium coli* außerordentlich wandelbar, so daß es kaum mehr berechtigt erscheint, durch Überwertung solcher verschiedene Coli-„Arten“ auseinanderhalten zu wollen.

Wie variationsfähig die Eigenschaften des *Bacterium coli* sind, hat sich erst richtig gezeigt, seitdem man im Bakteriophagen ein Mittel zur Auslösung von Veränderungen kennt (vgl. im II. Teil). Die leichte Anwendbarkeit des Phagen in der Kultur und sein großer Einfluß auf die Kolonieförmigkeit ist in einer Monographie über „Bakterienveränderung durch Bakteriophagenwirkung“ von F. HODER übersichtlich bearbeitet, und auch in dieser Abhandlung nimmt der Abschnitt über die Variabilität des *Bacterium coli* weitaus den größten Raum ein. Sie bezieht sich nicht nur auf die Kolonieförmigkeit, sondern auch auf das serologische Verhalten der Stämme. Auch scheint unter Phagenwirkung eine Virulenzsteigerung in der Kultur möglich zu sein, ein Vorgang, der aus sonstigen Kulturversuchen nicht bekannt ist. Die Veränderungen führen über die als *Paracoli* oder *Coli imperfectum* bezeichneten Stämme sowie über das Phänomen der Paraagglutination bis an die Grenze der Art. Dabei ist bemerkenswert, daß der größte Teil der Variabilitätserscheinungen auch ohne Phagenwirkung, besonders bei alternden Kulturstämmen angetroffen werden kann, jedoch erfordern diese Veränderungen viel längere Zeiträume. Es scheint also, als ob der Phage nur eine dem Keim innewohnende Variationsfähigkeit beschleunigt. Es bleibt dahingestellt, ob, wie von KLIENEBERGER und LEITNER angenommen wird, die Variabilität unter Phagenwirkung nur durch Selektion, d. h. durch Entwicklungshemmung des einen und -förderung des anderen Teiles von an sich schon vorhandenen Keimindividuen, oder ob sie durch wirkliche Veränderung der Erscheinungsform der Stämme zustande kommt. HODER tritt mit guten Gründen für die zweite Möglichkeit ein. KAUFMANN beschreibt einen durch Phagen erzeugten und einen kulturell übereinstimmenden, im Stuhl gefundenen schleimigen Colistamm, der nicht von einem *Bacterium lactis aerogenes* zu unterscheiden war, eine Beobachtung, die auch wir bestätigen konnten. In solchem Fall darf wohl von der Überführung einer „Art“ in die andere gesprochen werden. Wahrscheinlich gilt dasselbe für das *Bacterium pneumoniae* FRIEDLÄNDER, das dem *Bacterium coli* zum mindesten sehr nahe steht, oder als Zustandsform von ihm aufzufassen ist.

D'HÉRELLE hat auf dem internationalen Kongreß für Mikrobiologie 1930 seinen Erfahrungen auf diesem Gebiete wie folgt Ausdruck verliehen: „Jüngste Untersuchungen erlauben mir die Behauptung, daß die Mutationen, die sich aus der Tatsache der Symbiose von Bakterien mit einem Bakteriophagen ableiten, so tiefgreifend sein können, daß die gesamte Bakteriensystematik Veränderungen erfahren muß.“

Als Gegenstück zum oben erörterten *Streptococcus putridus* möchte ich hier das „*Bacterium coli anaerobicum*“ nennen. Es gibt Colistämme, die zunächst

streng anaerob wachsen und sich erst später bei Weiterzüchtungen dem aeroben Wachstum anpassen. Auch wir haben in drei Fällen derartige Stämme aus dem Blute von Kranken gezüchtet, die an bösartiger Sepsis litten, deren klinischer Verlauf an das Bild einer Anaerobiersepsis lebhaft erinnerte. Wachstum erfolgte im unteren Teil der angesetzten Agarröhrchen und der erstarrten SCHOTTMÜLLERSchen Peptonbouillon unter starker Gasbildung, aber nicht in den mit dem Blute der Patienten gegossenen, aerob bebrüteten Platten. Im einen Fall wuchs *Coli* einige Tage später auch aerob aus dem Blute der Patientin (auf solche Veränderungen der Keime im Verlauf einer septischen Erkrankung wird noch zurückzukommen sein). Alle Stämme wuchsen von der zweiten bzw. dritten kulturellen Umzüchtung an auch aerob. Im Vergleich mit den Verhältnissen bei *Streptococcus putridus* ergibt sich, daß die kulturelle Umwandlung beim *Coli anaerobicum* leichter erfolgt; die Parallele ist sonst bakteriologisch wie klinisch vollständig.

In einer früheren Arbeit hatte ich schon im Zusammenhang mit der Variabilität des *Bacterium coli* die Untersuchungen HÜTTIGs erwähnt, der angab, reversible Umwandlungen von *Bacterium herbicola*, einem dem *Bacterium coli* nahestehenden gramnegativen Stäbchens, in echte Milchsäurestreptokokken erhalten zu haben. Ich hatte dann auf verschiedene Beobachtungen hingewiesen, die dafür sprechen, daß unter natürlichen Verhältnissen sehr enge Beziehungen zwischen dem *Bacterium coli* und den Enterokokken, die zu den Milchsäurestreptokokken gehören, bestehen (gemeinsames Vorkommen, vikariierendes Eintreten füreinander in der Darmflora, auf beide gemeinsam eingestellte Phagen). NEISSER hat in seiner Entgegnung darauf die kulturelle Umzüchtung angezweifelt. Inzwischen sind die Arbeiten von KLIENEBERGER und die Erwiderung von HÜTTIG erschienen, auf die hier verwiesen sei. Die von diesen beiden Autoren umstrittenen Fragen, sowie die NEISSERSchen Ausführungen stehen in keiner unmittelbaren Beziehung zu der physiologisch wichtigen Tatsache, daß das Vorkommen dieser beiden Bakterienarten in der Natur, z. B. im Stuhl oder in Milch, in enger gegenseitiger Beziehung steht, und daß insofern beide sich zum mindesten „physiologisch“ nahestehen. Die kulturellen Umzüchtungsversuche sollen hier nur angeführt, ihre Gültigkeit kann offen gelassen werden.

6. *Bacterium typhi abdominalis*. Atypische Stämme, besonders solche mit kulturellen oder serologischen Beziehungen zu Bakterien der GÄRTNER- und Paratyphusgruppe, sind in großer Menge beschrieben worden (vgl. GOTSCHLICH). Ob kulturell Überführungen von Typhusbakterien in andere verwandte Keime gelungen sind, wie öfters behauptet, ist eine offene Frage. Hämolysevermögen läßt sich bei Typhus- ebenso wie bei Colibacillen willkürlich erreichen (SONNENSCHAINS Hämolyseeffekt). Eine ausführliche Übersicht über „die Variationsformen des Typhusbacillus und deren pathogenetische Bedeutung“ hat O. STICKL gegeben. Neuen Anstoß hat die Frage der Variabilität der Typhusbacillen und ihrer epidemiologischen Bedeutung durch die Arbeiten DRESELS und seiner Mitarbeiter bekommen. DRESEL gibt an, daß, auch in der Kultur, eine Umwandlung des von ihm als *Bacterium typhi flavum* bezeichneten Keims, eines lange bekannten und bisher als belangloser Saprophyt angesehenen Bacteriums, in echte Typhusbacillen zu erreichen sei. Nach anfänglich energischer Ablehnung dieser Befunde von verschiedenen Seiten sind nunmehr mehrere Nachuntersucher (s. bei DRESEL) zu gleichem Ergebnis gekommen. Auf DRESELS praktische Folgerungen aus diesen Befunden wird noch einzugehen sein.

7. *Bacterium paratyphi B* SCHOTTMÜLLER und seine Verwandten. Die kulturellen Variabilitätsstudien haben hier insofern eine besondere Wichtigkeit, als bei diesen Keimen das Vorkommen von Varianten auch unter natürlichen

Bedingungen nicht selten ist und diese Varianten den experimentellen sehr ähneln. Das gilt sowohl für die R-Formen als auch für die unter Phagenwirkung entstehenden. Die komplizierten Zusammenhänge von Variabilität, besonders der serologischen Abartungen des Receptorenapparates, einerseits und der Virulenz andererseits, sind in dieser Gruppe besonders gut durchforscht. Wie weit die Umwandlungen in der Kultur reichen, ist, wie bei *Bacterium coli* und *typhi* noch umstritten (vgl. hierzu besonders LOTZE, HODER, HÖRING, sowie die Stellungnahme zu letzterer Arbeit von HABS und BLAU). HODER sagt hierzu: „Die scharfe Abgrenzung der sog. Coligruppe von den übrigen Gruppen der Darmschmarotzer ist schon durch zahlreiche Untersuchungen vieler Autoren über die Variation der Darmbakterien illusorisch gemacht worden. Ich erinnere nur an die fließenden Übergänge von *Coli commune* zur Paratyphusgruppe, die wir durch die Einwirkung spezifischer Bakteriophagen gewannen, ferner an paratyphusähnliche Keime, die, aus verschiedenstem Milieu gezüchtet, sich durch wiederholte Passagen über Lackmusmilchzuckeragar und Abimpfung geeigneter Rückschläge zum Teil in *Coli commune* zurückverwandeln ließen. Die Keime waren vor dem Auftreten der Rückschläge weder kulturell noch serologisch von Bakterien der Fleischvergiftergruppe zu unterscheiden, entpuppten sich aber schließlich doch als Abkömmlinge von gewöhnlichem *Coli*. Die Rückverwandlung gelang natürlich nicht in allen Fällen. Offenbar sind die Eigenschaften derart modifizierter Colistämme, wenn sie zur Untersuchung gelangen, in der Regel längst stabilisiert, es sind sozusagen neue Arten entstanden, und nur dann, wenn man zufällig auf eine noch relativ labile Form stößt, gelingt die Abspaltung von Rückschlägen, welche den Ursprung der unklassifizierbaren Stämme verraten.“

8. *Bacterium dysenteriae*. Daß die Ruhrbacillentypen eine relativ große Neigung zu Übergängen ineinander, Änderungen des Gärungsvermögens und der serologischen Eigenschaften zeigen, ist eine bekannte Tatsache. Nach RUTSCHKO kann das *Bacterium Shiga-Kruse* unter Laboratoriumsbedingungen in jeden Dysenterietyp, ausgenommen Schmitz-Stutzer, übergehen. HODER berichtet auch bei Ruhrbakterien über Stämme, die nach der Züchtung aus Stuhl sich zunächst typisch einordnen ließen, um sich späterhin doch als veränderte Colibacillen zu erweisen. Auch SARTORIUS erörtert die Möglichkeit der Entstehung von Ruhrbacillen, besonders bei den sehr variablen E-Ruhrbacillen, aus *Bacterium coli* im Darm. Auf diese Untersuchungen wird im Abschnitt über die Darmflora noch einzugehen sein. Bakteriophagen sind hier als variationsförderndes Prinzip sowohl in der Kultur als auch in der Natur von ganz besonderer Bedeutung.

9. *Diphtheriebacillen*. Die echten Diphtherie-, die HOFMANNschen Pseudodiphtherie- und die Xerosebacillen bilden, wie heute allgemein anerkannt, eine genetisch eng zusammengehörige Gruppe. An der Umwandlung von echten Diphtherie- in Pseudodiphtheriebacillen im Tierkörper und auch in der Kultur kann nicht mehr gezweifelt werden. Zwar gibt es gerade hier Stimmen, die durch die einwandfreie Beobachtung, daß den Diphtheriebacillen alle charakteristischen Merkmale genommen werden können, so daß sie von Pseudodiphtheriebacillen nicht mehr zu unterscheiden sind, noch immer nicht den Beweis als erbracht ansehen, daß sich die einen in die andern umgewandelt haben; man könne nämlich nicht wissen, ob sie sich nach beliebiger Zeit nicht

doch wieder zurückverwandeln würden. Eine solche Stellungnahme ist nur von dem rein kulturbakteriologischen Standpunkt aus verständlich; die überraschend große Konstanz der Arten in der Kultur ist eine bemerkenswerte Erscheinung, die Übertragung derselben auf natürliche Verhältnisse im Wirt ist aber nicht zugänglich. Man kann daher zwar den obigen Standpunkt aus seiner Entstehung heraus verstehen, aber nicht für die medizinische Bakteriologie anerkennen, da diese in erster Linie den natürlichen Verhältnissen gerecht zu werden suchen muß. Bei den Versuchen, die sich mit der Umwandlung von Diphtheriebacillen beschäftigten, ist bemerkenswert, daß diese immer wieder besonders gut durch Einwirkung von Produkten des lebenden Wirtsorganismus erreicht werden konnte: durch Blut (BERNHARDT, SCHMITZ), beim Durchtritt durch menschliche Schleimhäute (KILLIAN), durch frische Organteile (GINS und FORTNER) oder durch Speichel (DÖLD und WEIGMANN).

10. *Tuberkelbacillus*. Die Frage der Umzüchtbarkeit der einzelnen Typen des Tuberkelbacillus ineinander sei hier nur gestreift, die Annäherung der Typen in vielen Eigenschaften unter bestimmten, allerdings hauptsächlich wiederum den Bedingungen des Tierversuchs unterliegt keinem Zweifel. Über die Häufigkeit dieses Vorgangs in der Natur gehen die Meinungen auseinander. — Auch die Ansichten über die Entwicklungskreislaufformen des Tuberkelbacillus (LÖHNIS), besonders ein filtrierbares Stadium (tuberkulöses Ultravirus, FONTES) und die Prägranula (CALMETTE) sollen hier nur eben genannt werden. — Verwiesen sei auf die interessanten Arbeiten von H. MÖLLGAARD, der mit neuer Methodik, nämlich eigens für diesen Zweck synthetisierten Farbstoffen, den ungeheuren Formenreichtum des Tuberkelbacillus eindrucksvoll gezeigt, und neue Gründe für dessen nahe Verwandtschaft mit den Aktinomycceten beigebracht hat. Er konnte auch zum Teil die Bedingungen der Entstehung einzelner Formen festlegen und die Übereinstimmung der erhaltenen vielgestaltigen Bilder (vom typischen säurefesten Stäbchen über nicht säurefeste, hyphen- und sporenähnliche Gebilde bis zu filtrierbaren, granulären Formen) in der Kultur einer- und im tierischen Gewebe andererseits beweisen. Die Untersuchungen sind ein weiterer Beweis dafür, daß man sich unter dem „Erreger“ der Tuberkulose in Kultur und Wirt nicht nur die Form des säurefesten Stäbchens vorstellen darf, sondern daß die Form dieses Erregers sehr von seinen jeweiligen Lebensbedingungen abhängt. — Ferner ist auch über bakteriophagenähnliche Erscheinungen bei Tuberkelbacillen berichtet worden, wenn auch spezifische Phagen noch nicht sicher bewiesen sind. Neben den Befunden von RICHET und HAUDUROY (zit. nach HODER) hat SCHNIEDER Lyse und Autolyse in der Kultur von Tuberkelbacillen beobachtet, die außerordentlich stark an phagische Vorgänge erinnert.

11. *Anaerobier*. Die neueren Kulturmethoden haben entgegen früheren Annahmen gezeigt, daß die Anaerobier in der Kultur recht beständig sind. Demgegenüber steht allerdings ihr großer Formenreichtum in der Natur und die wichtige Tatsache, daß sie als Erreger in der Mehrzahl der Fälle nicht allein, sondern in Mischung auftreten, worauf später noch einzugehen sein wird. Über ihre Variabilität ist experimentell nur wenig bekannt.

12. *Spirochäten*. Von manchen Autoren (BERGEL, LÉPINE) wird neuerdings auch den Spirochäten ein recht großer Formenreichtum und Formenwechsel zugeschrieben. Da aber auch diese sich hauptsächlich auf ihr Vorkommen in der Natur, nicht in der Kultur beziehen, sei hier nicht näher darauf eingegangen.

Damit sei diese Zusammenstellung kultureller Variabilitätsforschungsergebnisse abgeschlossen. Sie soll hauptsächlich den Eindruck vermitteln, daß auch die experimentelle Bakteriologie, nachdem sie lange vorwiegend durch Beschreibung und Abgrenzung neuer Formen in der statischen Betrachtungsweise verharrete, mehr dazu übergegangen ist, die Aufmerksamkeit den physiologischen Funktionen der Keime, zu denen ihre Variabilität gezählt werden muß, zuzuwenden. Die Technik der Isolierung von Keimen auf künstlichen Nährböden, die seit R. KOCH die Grundlage der bakteriologischen Forschung war, hat ihren unumstößlichen Wert zur Genüge bewiesen, so daß man jetzt wieder erkennen konnte, daß es, um mit RÖSSLE zu sprechen, an sich einleuchten muß, „daß die Beständigkeit eines Typus auf dem Nährboden *in vitro* größer sein muß als in dem lebenden Körper“.

---

Im vorausgegangenen ist zum Ausdruck gekommen, daß der menschliche Wirtsorganismus mit seinen mikrobiologischen Symbionten ein unteilbares Ganzes bildet, daß also auch die Mikroorganismen in engem Zusammenhang mit ihm und in Beziehung auf ihn zu betrachten sind, und zwar sowohl die normalen als auch die pathologischen Symbionten. Im folgenden I. Hauptteil ist zunächst eine Beschreibung der normalen Symbionten des Menschen nach ihrer Lokalisation in diesem und ihrem Anteil an der Symbioseflora zu geben. Um einen allgemein bekannten Vergleich aus einem anderen Spezialfach zu benutzen, würde dieser Abschnitt der normalen Anatomie entsprechen. Der allgemeinen pathologischen Anatomie vergleichbar sind dann im nächsten Abschnitt die bei verschiedenen Erkrankungen, insbesondere den verschiedenen entzündlichen Zuständen feststellbaren, quantitativen und qualitativen Veränderungen der einzelnen Symbiosefloren, wobei einige spezielle „Erreger“ nur als Beispiele herangezogen werden. Diese Abschnitte könnten also als die beschreibende normale und pathologische Bakteriologie des Menschen bezeichnet werden. Wir sprechen hier von: normalem und pathologischem Befund an der Symbioseflora.

Im II. Hauptteil ist über die Kräfte abzuhandeln, die die normale Symbioseflora aufrecht erhalten, bzw. im Krankheitsfalle die allgemeinen Veränderungen der Flora bedingen. Auch hier bleibt ein spezieller Teil, der sich systematisch mit den einzelnen spezifischen Infektionen beschäftigt, beiseite. Um in genanntem Vergleich fortzufahren, würde diese funktionelle Betrachtung der normalen und allgemeinen pathologischen Physiologie vergleichbar sein; zu benennen sind daher diese Abschnitte als funktionelle normale und pathologische Bakteriologie des Menschen, oder einfacher als: normale und pathologische Faktoren des Gleichgewichts von Wirt und Keim.

## **I. Normaler und pathologischer Befund an der Symbioseflora.**

### **1. Normale Befunde an der Symbioseflora.**

Die Einteilung des zu beschreibenden Stoffes ergibt sich aus der Lokalisation der vorkommenden Bakterienfloren. Danach ist zu unterscheiden:

1. Die Bakterienflora der normalen Schleimhäute der oberen Luft- und Speisewege, vor allem Mundhöhle und Rachen,

2. die Bakterienflora der normalen Schleimhäute des unteren Verdauungstraktes, vor allem des Dickdarms und bei Frauen der Vagina.

Die Beschreibung der vorkommenden Arten und ihres Verhaltens in der Reinkultur ist bekannt; wir verweisen auf die vorhandene Literatur, so bezüglich Mundflora auf KÜSTER, Darmflora auf VAN DER REIS, NISSELE u. a. Entsprechend den Erörterungen im vorangegangenen Teil ist die Beschreibung hier von folgenden zwei Gesichtspunkten aus zu geben: Es ist darauf zu achten, 1. wie die zahlenmäßige Zusammensetzung der Flora ist, und 2. ob an der Flora Zeichen von Variabilitätsvorgängen nachweisbar sind.

Allgemein können zunächst folgende Gesetze aufgestellt werden:

*ad 1. Die quantitative Zusammensetzung der Bakterienflora der gesunden bakteriell besiedelten Höhlen (Mund, Darm usw.) ist bei allen Menschen etwa die gleiche.* Es sind also nicht nur, wie lange bekannt, die Arten der vorkommenden, die Schleimhäute besiedelnden Keime immer wieder, abgesehen von spärlichen, zufälligen und daher belanglosen Beimischungen, die gleichen, sondern auch das quantitative Verhältnis dieser zueinander ist ziemlich konstant.

*ad 2. An der normalen Flora des Gesunden werden Variabilitätsvorgänge nicht gefunden; das Auftreten solcher ist ein Zeichen pathologischer Vorgänge im betreffenden Gewebe (Schleimhaut).*

Sichere Variabilitätserscheinungen, wie Bildung von R-Kolonien, Verschleimung, atypisches Gärungsvermögen, Hämolyse (bei *Bacterium coli*) u. a., sind nur kulturell festzustellen; durch Bakterioskopie in ungefärbten und gefärbten Präparaten allein sind dafür sichere Anhaltspunkte gewöhnlich nicht zu finden. Zum Methodischen sei bemerkt, daß aus diesem Grunde die Beobachtungen sich im wesentlichen auf der (aeroben) Plattenkultur der frisch ausgestrichenen Untersuchungsmaterialien aufbauen. Daß dabei nur ein kleiner Teil der wirklich vorhandenen Bakterienformen erfaßt wird, darüber sind wir uns im klaren. Die Erfahrung hat jedoch gezeigt, daß eine Beurteilung der Flora nach der aeroben Plattenkultur sehr wohl möglich ist, und zwar sowohl derjenigen der oberen Luft- und Speisewege als auch der des unteren Verdauungstraktes. Die Flora ist überall so gleichmäßig verteilt, daß in der Kleinheit der verarbeiteten Materialmenge (abgestrichenes Sekret, Stuhl), keine wesentliche Fehlerquelle steckt. Auch genügen die Keimarten, die aerob auf Agarplatten, einschließlich der verschiedenen Spezialplatten, wie Blut-, DRIGALSKI-Agar usw., wachsen, um nach ihrem Zustand ein Urteil über die Gesamtheit der Flora zu erhalten. Wir begnügen uns also hier entsprechend der allgemein üblichen Untersuchungsmethodik mit den bei dieser gewonnenen Ergebnissen, die jederzeit leicht nachprüfbar sind. Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, die zunächst nur grob beschriebenen Befunde zu verfeinern und auszubauen.

### 1. Normale Bakteriologie der Schleimhäute der oberen Luft- und Speisewege.

Eine bakterielle Besiedlung beschränkt sich bei intakten Schleimhäuten im wesentlichen auf Mundhöhle und Rachen. Die Conjunctiva und die gesunde Schleimhaut der vorderen Nase zeigen bei kultureller Untersuchung nur zufällige Luftkeime, unter denen die weißen Staphylokokken im Vordergrund stehen. Sie fallen jedoch den bactericiden Kräften dieser Schleimhäute und ihrer Sekrete (s. II. Teil) bald zum Opfer und treten daher nicht in ein festes Symbioseverhältnis zum Wirt, haben daher hier kein Interesse. Auch KÜSTER sagt: „Aus

der bisher vorliegenden Literatur über die Mikroben in der gesunden Nasenhöhle ergibt sich, daß von einer bodenständigen Flora in dieser Körperhöhle nicht wohl die Rede sein kann.“ Gleiches gilt unseres Wissens für das gesunde Innenohr und die Tuba Eustachii. Auch die nach abwärts führenden Abführungswege, Luft- und Speiseröhre, haben keine eigene Symbioseflora in gesundem Zustand, sondern stellen durch mechanische und biologische Tätigkeit nach der rhythmisch erfolgenden Zufuhr von Keimen, die stets ortsfremd sind, relativ rasch wieder ihre Sterilität her. Der gesunde Magen und die gesunden Lungen besitzen gleichfalls keine regelmäßigen Symbionten, sondern nur zufällig eingeschwemmte Keime, die rasch abgetötet werden.

Die Flora der normalen Mundhöhle, einschließlich des Rachens, ist auf den verschiedenen Teilen der Schleimhaut ziemlich die gleiche, so daß sie hier gemeinsam geschildert werden kann. Ein geringer Unterschied besteht insofern, als auf den Tonsillen und in ihren Buchten die Streptokokken stärker hervortreten gegenüber den Mikrokokken. Im übrigen stellt der aerob wachsende Teil der Oberflächenflora der gesunden Mundschleimhäute ein Gemisch von Streptokokken und Mikrokokken dar, in dem sich diese beiden Hauptvertreter in ihrer Anzahl ziemlich die Waage halten. Auf der Blutplatte fehlt jede Hämolyse, sei es in Form von einzelnen, stark hämolysierenden oder von vielen schwach hämolysierenden Kolonien. Damit stimmen auch die meisten Literaturangaben überein (WOHLFEIL und JAFFE, WIRTH). Wenn einzelne hämolysierende Streptokokken bei angeblich normalem Zustand der Mundhöhle gefunden werden, so beruht das auf einem Übersehen von kürzlich stattgehabten oder noch spielenden pathologischen Vorgängen der Tonsillen, des Rachens, der Zähne oder anderer seltener affizierter Organe der Mundhöhle oder Nase. Beim Befund von hämolysierenden Streptokokken wird in der Literatur fast nirgends eine Angabe über die Reichlichkeit der hämolysierenden Streptokokken und die Stärke des Hämolysevermögens im einzelnen Abstrich gemacht, was die Bewertung der Befunde oft unmöglich gestaltet. Die in der normalen Mundhöhle vegetierenden Streptokokken zeigen auf der Blutplatte höchstens eine geringe Vergrünung oder lassen den Nährboden unverändert. Auch intensivere Vergrünung oder gar Schwärzung des Nährbodens weisen schon auf einen nicht mehr reizlosen Zustand der Mundschleimhaut hin. Neben den Streptokokken finden sich in etwa gleicher Menge im Ausstrich größere und kleinere weiße Kolonien, bei denen sich meist schon makroskopisch vor Anfertigung des GRAM-Präparates entscheiden läßt, welche den gramnegativen (*Micrococcus catarrhalis* und verwandte Arten) und welche den grampositiven (Staphylokokken) zugehören. Gelbe Staphylokokken gehören nicht zur normalen Mundflora.

Diese drei Typen von Keimen sind bei der aeroben Plattenkultur die einzigen obligaten Bestandteile der normalen Mundflora. Aus ihnen läßt sich durch Weiterzüchtung und Prüfung einzelner so gewonnener Stämme meist eine Vielzahl von „Arten“ herauszüchten, besonders bei den Mundstreptokokken, aber auch bei den Mikrokokken, zu denen im weiteren Sinne ja sowohl die grampositiven als auch die gramnegativen gehören. Diese Unterschiede sind für die Kenntnis von den menschlichen Symbionten nur von geringer Bedeutung; hier sei deshalb nur auf die einschlägige Literatur (v. LINGELSHHEIM, GUNDEL) verwiesen. Oft festigen sich die kulturellen Eigenschaften solcher Stämme erst nach einer Reihe von Nährbodenpassagen; dies ist ein Zeichen dafür, daß ihr



natürlicher Zustand in der Mundhöhle ein labiler sein kann, der erst durch die Passagen in einen stabilen verwandelt wird. In der normalen Flora sind allerdings weder die Kolonieförmigkeiten noch die fermentativen Eigenschaften der Keime (Gärungsvermögen) sehr vielgestaltig; solche Befunde sprechen vielmehr schon für einen Reizzustand der Schleimhaut (s. nächster Abschnitt). Bezüglich näherer Ausführungen verweise ich auf meine Arbeit „Beobachtungen an der Mundflora“.

**2. Normale Bakteriologie der Schleimhäute des unteren Verdauungstraktes und der Vagina.** Äußere Verhältnisse bedingen, daß man sich zur Beurteilung der Bakterienflora des unteren Darmkanals meist mit der Stuhluntersuchung begnügen muß. Die Schilderung soll sich daher auch hier darauf beschränken, so daß auch dabei einfachste Technik zur Nachprüfung der Befunde genügt. Voraussetzung ist frische Verarbeitung des Materials. Aus der reichen Stuhlflora werden hier wie bei der Mundflora nur die Hauptvertreter berücksichtigt, und diese auch nur, soweit sie aerob wachsen. Es sind: *Bacterium coli*, Streptokokken und Enterokokken, seltener Staphylokokken und grampositive Stäbchen. Auftreten von *Proteus*, *Pyocyanus*, *Lactis aerogenes* oder *Faecalis alcaligenes* weisen schon auf pathologische Verhältnisse.

Die normale Stuhlflora aus dem Darm des Gesunden zeigt bei aerober Plattenaussaat gleichmäßig ausgebildete, feuchtglänzende Kolonien von typischem *Bacterium coli commune*. Hämolyse, Verschleimung, R-Kolonien, abnorme Gärungseigenschaften (*Coli imperfectum*) usw. werden höchstens bei vereinzelt Colikolonien gefunden. Im Prinzip ist anzunehmen, daß auch solche einzelne veränderte Kolonien schon Ausdruck irgendwelcher abnormer Vorgänge im Darm sind. Solche Vorgänge kleinen Ausmaßes sind jedoch immerhin häufig und klinisch für uns oft nicht faßbar. Die Empfindlichkeit, mit der die Stuhlflora auf abnorme Reize in ihrer kulturellen Morphologie reagiert, zeigt sich darin, daß schon vor bzw. nach einem Klystier untersuchte Stuhlproben deutliche Unterschiede zeigen können, wobei allerdings zu bedenken ist, daß der nach dem Klystier erhaltene Stuhl aus höheren Darmabschnitten stammt als der spontan gelassene. Im Stuhl klinisch Gesunder finden sich aber immer nur vereinzelte solche Formen unter dem hundert- und mehrfachen normaler Kolonien. Erwähnung verdient auch, daß der normale Stuhl wachstumsfähige Colibacillen in reicher Menge enthält; die seltener beobachtete Armut an solchen in Stühlen (vgl. im nächsten Abschnitt) weist mit Sicherheit auf Darmstörungen. Bei pathologischen Darmprozessen deckt sorgfältige Untersuchung immer eine Veränderung der Stuhlflora auf. Freilich braucht nicht immer mit einer klinisch erheblichen Darmstörung eine leicht in die Augen springende kulturelle Veränderung der Stuhlflora einherzugehen. Ich möchte daher insbesondere auf die Untersuchung der Stühle auf der Blutagarplatte hinweisen, die manchmal erhebliche Veränderungen, z. B. diffuse Hämolyse, relative Vermehrung von verschiedenen wachsenden Enterokokken, hämolysierende Streptokokken u. a. aufdeckt, wenn die Ausstriche auf DRIGALSKI-, Endo- und GASSNER-Platte fast normal erscheinen.

Der normale Stuhl enthält weiter spärlich Enterokokken, meistens vom Typ B (GÜNDEL), die auf der Blutagarplatte schwach vergrünend mit weißlichem Zentrum wachsen. Staphylokokken und grampositive Stäbchen treten ganz zurück, werden aber besonders bei mehrtägiger Bebrütung der Ausstriche auf Blutagarplatten meist gefunden<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Ausführlichere Angaben sind in meiner Arbeit *Klin. Wschr.* 1932 I, 793 zu finden.

Die Verhältnisse der Vaginalflora sind leichter zu übersehen, da unter normalen Bedingungen praktisch nur eine Keimart ins Gewicht fällt. Vulva und Introitus können hier unberücksichtigt bleiben, da ähnlich wie bei der Nase, ihr Keimgehalt von den zufällig von außen eingebrachten Arten bestimmt wird, diese Keime aber unbeständig sind und nicht in ein festes Symbioseverhältnis zum Wirt treten. In der Vagina besteht dagegen eine gesetzmäßige Flora, und DÖDERLEIN hat schon 1892 nach dem Bilde der Vaginalflora Normales von pathologischem Vaginalsekret unterschieden. Das Normale enthält im wesentlichen nur die DÖDERLEINschen Vaginalbacillen aus der Familie der Milchsäurebacillen. Beimischungen in größerer Menge lassen stets auf pathologische Verhältnisse schließen, wobei die Art der Keime nicht die Ursache, sondern gewöhnlich erst die Folge der Veränderungen darstellt.

## 2. Pathologische Befunde an der Symbioseflora.

Entsprechend den Gesichtspunkten des vorigen Abschnittes (Lokalisation, Erscheinungsform und Zusammensetzung der Flora) sind auch in diesem Abschnitt folgende Gesichtspunkte gegeben:

a) Pathologische Lokalisation einer Symbioseflora, und zwar an folgenden wichtigsten Orten:

$\alpha$ ) in normalerweise relativ sterilen, aber häufiger Infektion ausgesetzten Körperhöhlen: Bindehaut, Nase, Lunge, Magen, Dünndarm;

$\beta$ ) in normalerweise absolut sterilen, keiner Infektion ausgesetzten Körperhöhlen bzw. Geweben: Mittelohr, Pleura, Perikard, Peritoneum, Gallenblase, Harnblase, Drüsenorgane und -ausführungsgänge, Muskel- und Bindegewebe (infizierte Wunden, Abscesse), Blut- und Lymphbahnen.

b) Quantitative und qualitative pathologische Veränderungen einer Symbioseflora, und zwar pathologische Zusammensetzung der normal lokalisierten Flora, d. h. z. B. pathologisches Überwuchern einzelner normaler Keimarten in einer Flora, und Zusammensetzung der pathologisch lokalisierten Flora, sowie Variabilitäterscheinungen an den verschiedenen Floren.

### a) Pathologische Lokalisationen von Bakterienfloren.

Die Ursache einer solchen ist stets eine Störung im normalen Gleichgewicht zwischen Wirt und Keim, meist auf Grund eines Versagens der beim Normalen wirksamen, bakterienabwehrenden Kräfte des Wirtsorganismus. Über diese Kräfte wird im II. Teil zu sprechen sein. Die pathologische Lokalisation von Keimen braucht sich klinisch nicht immer bemerkbar zu machen und kann daher als belangloser Nebenfund erscheinen, z. B. bei der bakteriellen Besiedlung des Dünndarms infolge anacider Gastritis, sie kann aber auch als scheinbar eindeutige Ursache eines klinisch umschriebenen Krankheitsbildes auftreten, z. B. bei der Meningitis. Die Übergänge von einem dieser Typen zum anderen sind fließend. Es kann sich ferner um eine Ansiedlung in normalerweise schon relativ sterilen, weil häufigen bakteriellen Infektionen ausgesetzten Körperhöhlen handeln, wie der Bindehaut, Nase, Lunge, des Magens oder Dünndarms, wobei das Allgemeinbefinden des Wirtes gewöhnlich weniger stark in Mitleidenschaft gezogen wird, oder die Ansiedlung kommt in normalerweise streng sterilen Körperhöhlen zustande, des Blutgefäßsystems, der Pleura, des Perikards,

Peritoneums, Lumbalkanals oder der Harnblase, was dann zu schweren Erkrankungen zu führen pflegt.

Im allgemeinen deckt sich damit ein weiterer Unterschied zwischen den verschiedenen Typen der pathologischen Lokalisation von Bakterienflora: einerseits die Ansiedlung einer Mischflora, gewöhnlich in solchen schon normalerweise nur bedingt sterilen Körperhöhlen als Nebenerscheinung einer Erkrankung, andererseits Ansiedlung einer nur von einer einzigen Bakterienart gebildeten Flora, meist in sonst absolut sterilen Körperhöhlen bzw. Geweben, mit den Zeichen einer klinisch wohl charakterisierten Infektionskrankheit.

α) *Die wichtigsten pathologischen Lokalisationsorte von Mischflora* sind Nase mit Nebenhöhlen, Lunge, Magen und Dünndarm. Seltener sind Conjunctiva und Mittelohr, Gallenwege, sowie Harn- und Genitalwege von Mischflora besiedelt.

*Nase.* Bei akuten und chronischen Erkrankungen werden solche Floren gefunden, vorwiegend bestehend aus hämolysierenden und vergrünenden Streptokokken, verschiedenen Staphylokokken, Korynebakterien und solchen aus der FRIEDLÄNDER-Gruppe (*Bacterium ozaenae*).

Bei Entzündungen der Nebenhöhlen liegt in diesen häufig schon mehr eine Ein-Keimflora vor, besonders von hämolysierenden Streptokokken.

*Lunge* (Bronchien). Die Flora des gut ausgewaschenen Auswurfs ist bei den meisten nicht ganz akut verlaufenden Lungenprozessen reich an Arten. Überwiegen von Streptokokken, vergrünend oder hämolysierend, findet sich mehr bei akuten, während bei den chronischen Prozessen die grampositiven und -negativen Mikrokokken stärker hervortreten. Unter den vergrünenden Streptokokken gibt es alle „Übergangsformen“ (GUNDEL) bis zu den Pneumokokken. Diese, die Influenza- und FRIEDLÄNDER-Bacillen seien hier nur gestreift, da es sich bei ihrem Vorkommen oft schon mehr um Ein- oder Zwei-Keimflora handelt. Das Kavernensputum der Tuberkulösen enthält entsprechend seiner Beschaffenheit neben den Tuberkelbacillen meist reichlich Mikro-, besonders auch Staphylokokken. Bei Lungengangrän treten noch vielerlei Anaerobier hinzu, und sehr häufig ist der Befund der verschiedensten Pilzarten, besonders auch Hefen, zu erheben.

*Magen.* Der nüchterne Mageninhalt des Gesunden enthält, wie schon oben ausgeführt, an lebensfähigen Keimen höchstens Reste von mit dem Speichel geschluckter Mundflora, die aber bald der Abtötung anheimfallen und in dieser Lokalisation nicht in ein festes Symbioseverhältnis zum Wirt treten. Von Bedeutung für den Wirt ist erst die Magenflora des Anaciden, die trotz Passage der Speisen gleichmäßig bestehen bleibt und sich aus den Buchten und Krypten der Schleimhaut, zum Teil auch aus dem geschluckten Speichel immer wieder ergänzt. Ihre bekanntesten, weil charakteristischsten Vertreter sind die Sarcinen (diese auch im sauren Magensaft!), ferner die Milchsäurebacillen des Carcinomagens. Man findet alle Formen der Mundflora, ferner bei hochsitzenden Störungen der Darmpassage, aber auch bei Perniciosa häufig *Coli* und Anaerobier, ebenfalls häufig Hefen. Die Besiedlung des Magens und Dünndarms kann eine Neigung zu Temperatursteigerungen bedingen, oder auch akut zum Bild der infektiösen fieberhaften Gastritis führen.

So beobachteten wir vor kurzem einen Fall, bei dem jahrelang eine hochgradige Obstipation bestand und plötzlich Fieber bis über 39° und Magenschmerzen ohne Durchfall auftraten. Die bakteriologische Untersuchung des Mageninhalts ergab massenhaft schleimig wachsende Colibacillen. Auf reichliche Gaben von Salzsäure erfolgte in 2 Tagen Entfieberung.

*Dünndarm.* Über die Dünndarmflora bei den verschiedensten Krankheitszuständen liegt eine reiche Literatur vor. Verwiesen sei hier besonders auf die neueren Arbeiten von HORSTER, SINEK und REIMANN, HERTEL und SARTORIUS.

Morphologisch können an der Dünndarm- bzw. Duodenalflorea, vor allem zwei Gruppen unterschieden werden, die vorwiegende Besiedlung mit Keimen der Coligruppe und die mit nicht hierzugehörigen Keimen, besonders den Streptokokkenarten. Bei intakter Magenfunktion läßt eine reichlichere Dünndarmflora fast stets an Gallenwegsaffektionen als Herkunft der Keime denken. Dies gilt insbesondere bei Befunden von Typhus und Paratyphusbacillen. Werden Colibakterien gefunden, so handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um atypische und oft morphologisch vielgestaltige Colikolonien, wie *Coli imperfectum*, *haemolyticum*, *mucosum* bzw. *lactis aerogenes*, ferner Zwerg-, ungleich umrandete oder sonst atypische Kolonien. Die hämolysierenden Colibakterien scheinen zur perniziösen Anämie in einem gewissen regelmäßigen Verhältnis zu stehen (SINEK und REIMANN, von OTTO allerdings nicht bestätigt); sonst sind Beziehungen einer bestimmten Erscheinungsform der Duodenalflorea zu bestimmten Krankheitsbildern nicht bekannt.

β) *Pathologische Lokalisationen von Ein-Keimfloren*, zumeist in normalerweise streng sterilen Körperhöhlen und ein klinisch fest umrissenes Krankheitsbild hervorruhend, gibt es in reicher Fülle. Hier kann mit einer Aufzählung der wichtigsten Typen eine ausführlichere Wiedergabe umgangen werden; denn es handelt sich hier um den best bekannten Teil der Bakteriologie des Menschen, der klinisch und bakteriologisch relativ leicht zu fassen und deshalb gut durchforscht ist. Von den pathologischen Lokalisationen von Mischfloren besteht nämlich hier folgender weiterer Unterschied: während diese sich in der Mehrzahl der Fälle aus Keimen zusammensetzen, die auch beim Gesunden, wenn auch da an anderen Stellen gefunden werden, und dadurch die Beurteilung ihrer Beziehungen zu den Krankheitsbildern schwieriger ist, finden wir bei den pathologischen Lokalisationen von Keimen in normalerweise streng sterilen Körperhöhlen ganz überwiegend Keime, die der gesunde Körper nicht beherbergt, die man als „pathogene Keime“ bezeichnet. Man sich hat gewöhnt, ihre Beziehungen zu den Krankheitsbildern als eindeutig anzusehen.

Haupttypen: 1. Ansiedlung einer Flora innerhalb der Blut- und Lymphgefäße (Thrombophlebitis, Endokarditis, Lymphangitis und -adenitis) führt zum Krankheitsbild der Sepsis (SCHOTTMÜLLERSche Sepsislehre). Wichtigste Sepsiskeime: hämolysierende Streptokokken und hämolysierende Staphylokokken, Viridansstreptokokken, in bestimmtem Sinne auch Tuberkelbacillen (Miliartuberkulose).

2. Ansiedlung von Keimen im Lumbalkanal: Meningitis. Wichtigste Keime: Meningokokken, *Pneumococcus mucosus*, Tuberkelbacillen.

3. Ansiedlung im Pleuraraum: Empyem. Wichtigste Keime: hämolysierende Streptokokken, Pneumokokken, Influenzabacillen, *Streptococcus putridus*, Tuberkelbacillen.

4. Ansiedlung im Peritonealraum: Peritonitis. Wichtigste Keime: Colibakterien, Pneumokokken, Tuberkelbacillen.

5. Ansiedlung in Harnblase und Nierenbecken: Cystitis, Pyelitis: Wichtigste Keime: Colibakterien, weiße Staphylokokken, Enterokokken, Tuberkelbacillen.

(Hier allerdings vorwiegend Bakterien, die auch schon im Gesunden an anderen Stellen gedeihen.)

Zwischen der Gruppe der pathologisch lokalisierten Mischfloren und derjenigen der Ein-Keimfloren stehen noch Keime wie die Pneumonie-, „Erreger“. Die Endverzweigungen der Luftwege, die Alveolen, in denen die Pneumonie ihren Hauptsitz hat, gehören zu den schon beim Gesunden nicht streng, aber praktisch sterilen Gewebshöhlen. Einen Übergang stellen ebenfalls die Tuberkelbacillen in den Lungen dar.

Die Tuberkelbacillen nehmen durch ihre Affinität zu allen Geweben gegenüber den anderen Keimen eine Sonderstellung ein, wie aus der Zusammenstellung ohne weiteres sichtbar wird. Sie teilen dieselbe mit anderen chronischen Infektionserregern, so besonders der *Spirochaeta pallida*, von deren Einbeziehung in vorliegende Arbeit aber abgesehen wird, da hier nur die Keime besprochen werden sollen, deren wechselndes kulturelles Verhalten dem genauen Studium zugänglich ist.

#### b) Pathologische Zusammensetzung und Variabilitäterscheinungen (quantitative und qualitative Veränderungen) an Bakterienfloren im Verlauf von Erkrankungen.

Das bakteriologische Geschehen bei Erkrankungen im menschlichen Körper ist so ungeheuer mannigfaltig, daß es überaus schwer ist, in eine kurze Schilderung zusammenzudrängen, was alles dabei zu beobachten ist. Wir geben daher zunächst in Anlehnung an frühere eigene Veröffentlichungen zwei Beispiele dessen, auf was alles zu achten ist, und schließen einige weitere wichtige Tatsachen an. Eine eingehende Sonderung der mannigfachen Befunde und ihre Deutung im einzelnen muß dabei der Zukunft überlassen werden. Die beiden Beispiele beziehen sich auf Veränderungen der Flora, die sich bei „unspezifischen“ Erkrankungen ohne Hinzutreten von beim Gesunden nicht anwesenden Keimarten, sog. pathogenen Keimen, abspielen. Außerdem handelt es sich bei diesen Grundbeispielen um Floraveränderungen in schon normalerweise bakteriell besiedelten Körperhöhlen.

Die Floraveränderungen bei spezifischen Infektionskrankheiten sowie solche in normalerweise sterilen Körperhöhlen sollen unter  $\beta$ ) und  $\gamma$ ), Eigenarten der Flora an der Leiche unter  $\delta$ ) besprochen werden.

$\alpha$ ) *Floraveränderungen ohne gleichzeitige Anwesenheit „pathogener“ bzw. normalerweise körperfremder Keime in schon beim Gesunden bakteriell besiedelten Körperhöhlen.*

1. *Beispiel.* Mundflora, besonders Tonsillenflora bei Angina [vgl. Z. klin. Med. 123, 258 (1933)]: Am ersten Tag des beginnenden Krankheitsgefühls macht sich zunächst unter Zurückdrängung der Mikrokokken der normalen Mundflora eine Zunahme der Zahl der Streptokokken unter deutlich hervortretender Vergrünung derselben bemerkbar. Später, manchmal schon nach einigen Stunden, wenn die eitrigen Follikel eben im Rachen als feine gelbe Stippchen sichtbar werden, zeigt ein neuer Abstrich auf Blutplatte eine schwache Hämolyse um die immer zahlreicher gewordenen Streptokokkenkolonien. Die Hämolyse wird nun mit der fortschreitenden Entzündung des Tonsillargewebes immer intensiver, bis auf dem Höhestadium der Angina der angefertigte Abstrich fast eine Reinkultur stark hämolysierender Streptokokken bei fast völlig verdrängten Mikrokokken zeigt. Bei sehr schweren Anginen findet man dabei sehr intensive Hämolyse, bei leichteren schwächere. Beim Abklingen der Angina nimmt zunächst die Zahl der Mikrokokken zu und diejenige der hämolysierenden Streptokokken ab. Während unter den Mikrokokken der normalen

Mundflora die gramnegativen (catarrhalis, tetragenus u. a.) überwiegen, sind bei der abklingenden Angina zunächst fast ausschließlich grampositive, und zwar vorwiegend weiße zu finden. Gelegentlich sind es auch Staphylokokken vom Typus aureus oder citreus, oft auch mit Hämolysevermögen, Typen also, die in der normalen Mundflora nie gefunden werden. Mit dem weiteren Rückgang der Erscheinungen treten weiße, nicht hämolyisierende Staphylokokken und dann gramnegative Mikrokokken wieder mehr und mehr hervor. Bei den Streptokokken nimmt nicht etwa die Intensität des Hämolysevermögens allmählich wieder ab, sondern neben stark hämolyisierenden Kolonien erscheinen vergrürende Mundstreptokokken, zunächst einzelne, dann immer mehr, bis nur noch einzelne hämolyisierende zu finden sind. Solche können oft noch viele Wochen nach Ablauf der Erkrankung in einzelnen Exemplaren vorhanden sein, wenn sich das normale Gleichgewicht zwischen Mikro- und Streptokokkenflora schon lange wiederhergestellt hat. Im Stadium der abklingenden Entzündung findet man an den einzelnen Kolonien häufig die mannigfaltigsten Veränderungen (Variabilitätserscheinungen), so bei den Streptokokken feuchte, flache Ausläufer in die Umgebung sendende Kolonien, leichte Schleimbildung bei den hämolyisierenden, raue Oberfläche, sowie auffallend große bzw. kleine Kolonien bei den vergrürenden, bei den Staphylokokken solche mit runzlicher Oberfläche und Riesenkolonien (2—3mal größer als normal).

Schon früher habe ich darauf aufmerksam gemacht, daß, wenn man diese Stadien zu unterscheiden versteht, man mit großer Sicherheit aus dem Befund auf der Blutplatte auf das Stadium und auf die Prognose einer Angina schließen kann, ohne den Patienten gesehen zu haben. Über Abweichungen von diesem typischen bakteriologischen Verlauf bei klinisch atypisch verlaufenden Anginen habe ich in der genannten Arbeit ausführlicher berichtet.

2. *Beispiel.* Akute Enteritis mit Durchfällen (vgl. Klin. Wschr. 1932 I, 793): Die Entwicklung der pathologischen Veränderungen der Stuhlflora aus der normalen zu Gesicht zu bekommen, gelingt leider nur sehr selten, da die Durchfälle meist plötzlich einsetzen. Gewöhnlich scheint es zu Beginn zu einem großen Bakterienreichtum in den abgesetzten Stühlen zu kommen, wohl allein infolge der beschleunigten Darmpassage und der dadurch bedingten Ausscheidung der vorhandenen Flora. Die Variation der Stuhlflora geht dann sehr verschiedene Wege. Am häufigsten sieht man, daß die Colikeime zunächst ihre säuernde Wirkung auf den Milchzuckerplatten (DRIGALSKI-, Endo-, GASSNER-Platte) verlieren und dieselbe, besonders da wo sie dicht gedrängt stehen, alkalisieren, wobei sie aber in der Reinkultur ihre säuernde Wirkung wiedergewinnen können. Auf der Höhe der Erkrankung hat dann die Mehrzahl der Colikolonien das Säurebildungsvermögen ganz verloren und verhält sich dann wie Paracoli (*Bacterium coli imperfectum*). Es können oft dann nur noch solche „pathologischen“ Colikeime vorhanden sein, und zwar zunächst in runden, glatten Kolonien (S-Form). Bald fangen sie gewöhnlich an, schleimbildend zu werden, und zwar entweder in Form von Schleimwällen oder von Verschleimung der ganzen Kolonie, manchmal nur bei einzelnen Kolonien, manchmal diffus über die ganze Platte. Die Para-Colikolonien nehmen gleichzeitig gegenüber den säurebildenden Kolonien von *Coli commune* wieder an Zahl ab. An letzteren werden oft außerdem die verschiedensten Variabilitätserscheinungen sichtbar, so außer der Schleimbildung Entstehung von „flatschigen“ Kolonien — der Ausdruck stammt von BITTER und GUNDEL —, von richtigen R-Formen — besonders leicht erkennbar auf der GASSNER-Platte —, von Zwerg- und Riesenkolonien. Ausstriche auf Blutplatten zeigen häufig Hämolysevermögen der meisten oder auch nur einzelner Colikolonien. Mit zunehmender Besserung wird die Vielgestaltigkeit der Coliflora wieder geringer, um bei Ausheilung schließlich wieder das normale Bild von überall gleichmäßig ausgebildeten *Coli commune*-Kolonien ohne Hämolyse zu erreichen. — Neben diesem Verlauf haben wir auch akute Enteritiden gesehen, bei denen nach einigen Defäkationen die Coliflora fast ganz verschwunden und einer fast reinen Enterokokkenflora Platz gemacht hatte. Auch die Enterokokken haben oft in solchen Fällen ein mehr oder weniger starkes Hämolysevermögen, je nach dem Stadium der Erkrankung bei allen oder nur noch bei wenigen Kolonien, woraus sich eine gute Parallele zu dem Verhalten der Streptokokken bei der Angina ergibt. NISSLE gibt übrigens entsprechende Befunde, wenn auch in anderer Deutung.

Aus diesen beiden Beispielen möge entnommen werden, wie die Zusammensetzung und Variabilität der Floren im Verlaufe von Erkrankungen in enger Koppelung mit den pathologisch-physiologischen Vorgängen stehen.

β) *Floraveränderungen bei Anwesenheit „pathogener“ Keime in schon beim Gesunden bakteriell besiedelten Körperhöhlen.*

In diesem Abschnitt seien die Veränderungen der Stuhlflora bei der Typhus-Paratyphus-Ruhrgruppe in den Vordergrund gestellt, da sie besonders gut bekannt sind.

Zu unterscheiden sind die Veränderungen an der Coliflora der Stühle, die im Prinzip denjenigen völlig gleichen, die soeben im Beispiel 2 geschildert wurden, von denen, die an den spezifischen Krankheitskeimen selbst auftreten. Jedem bakteriologischen Untersucher ist bekannt, wie oft gerade in den Stühlen genesender *Typhus- und Paratyphuskranker* verschiedene Arten von *Paracoli* gefunden werden; sie erschweren oft die Untersuchung erheblich. Aber auch alle anderen abgeänderten Coliformen, schleimbildende, R-Formen, hämolytische usw., werden gefunden. Das Ausmaß, in dem sie auftreten, steht in Parallele zum klinischen Verlauf, und ist entsprechend den weitgehenden individuellen Schwankungen, die dieser nimmt, ganz verschieden. Diese Beobachtung kann derjenige immer wieder machen, der die bakteriologischen Befunde und gleichzeitig die klinischen Verläufe im Einzelfall sieht. An den bakteriologischen Untersuchungsämtern besteht freilich dazu keine Gelegenheit, wodurch sich erklärt, daß diese dem Beobachter immer wieder eindrucksvolle Parallelität bisher nicht die genügende Beachtung gefunden hat.

Von diesen Beobachtungen gingen die Arbeiten von H. LOTZE aus, der dann auf Grund experimenteller Variationsstudien zu Ergebnissen kam, die für die Pathogenese und Epidemiologie in unserem Zusammenhang wichtig erscheinen. Auf Grund seiner Variationsergebnisse glaubt er an eine Zyklognese von *Coli-Paratyphus-Typhus* und hält es für „nicht unmöglich, daß unter bestimmten Verhältnissen ein *Bacterium paratyphi* oder ein *Bacterium typhi* nichts anderes wäre als eine zu hoher Spezifität gelangte Abart eines *Bacterium coli*, und daß dementsprechend manche akute Darminfektion eine „Autoinfektion“ oder eine „autochthone Infektion“ darstellen würde“. Jedenfalls hält er einen genetischen Zusammenhang zwischen den *Colibacillen*, ihren Variationsformen und den pathogenen Keimen der *Typhus-Paratyphusgruppe* für sicher.

Mit den Variationsformen des *Typhusbacillus* und ihrer pathogenetischen Bedeutung haben sich vor allem DRESEL und seine Mitarbeiter, neben LOTZE besonders STICKL befaßt. DRESEL hat in seiner Monographie „Die Epidemiologie des *Typhus abdominalis* unter besonderer Berücksichtigung des *Bacterium typhi flavum*“ sehr weitgehende Folgerungen von prinzipieller Bedeutung gezogen. Er hält nämlich das bisher als in engen Grenzen für konstant angesehene *Bacterium typhi* für fähig, „über alle bisherigen Vorstellungen hinausgehende Plus-Minus-Varianten bis zum saprophytären Stadium hin zu bilden“ und sieht „einen Faktor der Pathomorphose des *Typhus abdominalis* in der Variationsbereitschaft und im Variationszustand des Erregers“; er glaubt, „daß bei der Wechselwirkung zwischen Krankheit und Persönlichkeit auch die Verfassung und Eigenart des spezifischen Krankheitserregers nachdrücklich in Betracht gezogen werden muß, da die abgewandelten *Typhusbacillen*, ganz gleich ob sie schon im abgewandelten Zustand den menschlichen Körper befallen haben, oder ob sie sich erst in ihm abwandeln, dem Krankheitsverlauf ein anderes ungewöhnliches Gepräge zu geben vermögen“. Nach seinen Erfahrungen „kann sich im Körper des erkrankten Menschen das *Bacterium typhi flavum* zum typischen

Typhusbacillus zurückverwandeln, oder es kann umgekehrt nach einer Erkrankung an typischen Typhusbacillen im Körper des Kranken das Bacterium typhi flavum als Variationsform auftreten“. DRESEL beschreibt also einen Einzelfall, der unter die hier beschriebenen Veränderungen der Stuhlflora im allgemeinen gehört, und hat ihn experimentell mit seinen Mitarbeitern, besonders durch die STICKLSCHEN Versuche über Pflanzenpassage von Bakterien, belegt. Dieser Einzelfall ist freilich von besonders großer prinzipieller Bedeutung; stellt er sich doch in Gegensatz zu der bislang allgemein anerkannten Anschauung, die NEUFELD 1914 so formuliert hat: „Der Typhus entsteht *ausschließlich* dadurch, daß lebende Typhusbacillen . . . in den Mund eines Gesunden gelangen.“ Wir haben diesen speziellen Fall im Rahmen dieses Abschnittes deshalb näher ausgeführt, weil er zeigt, von wie weittragender Bedeutung die Gesetzmäßigkeiten der bakteriellen Symbioseflora des Menschen bezüglich quantitativer und qualitativer Veränderungen für die Klinik sind.

Betreffs weiterer Beobachtungen über Variationserscheinungen der Kolienformen bei Typhus und Paratyphosen im Zusammenhang mit dem Ablauf der Erkrankung sei auf meine oben genannte Arbeit verwiesen. Ergänzend sei dazu noch mitgeteilt, daß VOGELSANG R-Formen von Paratyphus B-Bacillen nie während der Krankheit, dagegen relativ häufig bei Dauerausscheidern isolieren konnte, und daß HABS und BLAU meine früheren Untersuchungen über Paratyphus B mucosus bei Bacillenausscheidern im wesentlichen bestätigen konnten, wenn sie auch in der Deutung, besonders bezüglich des Übergangs von Paratyphus B in Coli abweichender Ansicht blieben.

Für die Parallelität der Stuhlfloraveränderungen mit den klinischen Krankheitsbildern sei hier noch ein Beispiel angeführt:

3.—6. *Beispiel.* Bei einer kleinen Hausepidemie erkrankten 4 Mitglieder einer Familie an Paratyphus B und wurden in die Klinik eingeliefert. Fall 1 und 3 verliefen leicht, mit einer Fieberperiode von nur wenig Tagen, und zwar 1 mit starken Durchfällen; dessen Stuhl zeigte zuerst vorwiegend Coli imperfectum und mucosum neben reichlich Paratyphus B Bacillen. Dann normalisierte sich die Stuhlflora in etwa 14 Tagen völlig, Paratyphusbacillen waren nur am 1. Tage nachweisbar. Fall 3 hatte nur wenig Baucherscheinungen, die Stuhlflora zeigte zuerst neben Coli commune nur einige Imperfectum- und spärlich Paratyphus B-Bacillen. Nach wenigen Tagen war die Patientin beschwerdefrei; bei 6 weiteren Stuhluntersuchungen im Verlauf von 14 Tagen wurden nur noch in abnehmender Zahl wenige verschleimte, aber normal gefärbte Colikolonien, keine Paratyphus B-Bacillen mehr gefunden. Fall 2 war schwerer unter dem Bild einer Enteritis erkrankt: die Coliflora war in toto stark schleimig, dazwischen reichlich Paratyphusbacillen, diese schwanden mit dem Fieber nach 8 Tagen, es bestand noch länger Durchfallsneigung, die Coliflora blieb bis zur Entlassung nach 6 Wochen stets schleimig, und vermischt mit einzelnen Coli imperfectum-Kolonien, das Koloniewachstum auf den ausgestrichenen Platten war ungleichmäßig. Fall 4 endlich verlief typhös, schwer, mit 3wöchiger hoher Continua, Roseolen, nur wenig durchfälligen Stühlen. Die Coliflora war im ganzen wenig verändert, enthielt zunächst reichlich typische Paratyphusbacillen, diese wurden sehr bald auffallend klein und färbten die GASSNER- bzw. Endoplatte nur noch ganz schwach gelb bzw. bläulich, so daß sie schwer zu erkennen waren und mehr an Typhusbacillen erinnerten (wie auch der klinische Verlauf). In der Reinkultur verhielten sie sich jedoch stets wie typische Paratyphus B-SCHOTTMÜLLER-Bacillen. Nach Abklingen des Fiebers blieben leichte cholecystitische Beschwerden. In 3monatiger stationärer Beobachtung blieben diese unverändert trotz Behandlung, die mit Sonde entnommene Galle zeigte immer nur reichlich Coli mit Schleimbildung, die Stuhlflora dagegen (19mal untersucht) war im ganzen wenig auffällig, enthielt zuerst neben normalen immer einige schleimige und einige Imperfectum-, später nur noch spärlich schleimige Colikolonien, immer jedoch bis zur Entlassung kleine Kolonien, die wie beschrieben die Nährböden fast gar nicht verfärbten, sich aber in der Reinkultur stets als typische



Paratyphus B-Bacillen entpuppten. Bei Kontrolluntersuchungen im hiesigen Untersuchungsamt wurden nur Colibakterien, keine pathogenen Keime nachgewiesen, was nicht so sehr zu verwundern ist, da die fraglichen Kolonien ohne Kenntnis der „bakteriologischen Anamnese“ kaum zu erkennen war. Und doch hatte sich hier ein Ausscheiderzustand auf Grund einer Cholecystitis gebildet, nur hatte sich der Bacillus gewissermaßen in einer Variationsform versteckt. Die Variationsformen der Coli- und Paratyphusbacillen entsprachen, wie aus der Schilderung hervorgeht, durchaus den jeweiligen klinischen Verläufen.

In Ruhrstühlen sieht man gewöhnlich die stärksten und eindrucksvollsten Veränderungen der gesamten Flora, und zwar sowohl bei der akuten, epidemischen Ruhr, wie bei der chronischen Colitis ulcerosa gravis. Der enge genetische Zusammenhang der Dysenteriebacillen mit den Colibacillen ist schon früher oft betont worden, und hatte zu verschiedener Ansicht über die ätiologische Bedeutung der Ruhrbacillen geführt. In neuerer Zeit ist die Frage, ob die Ruhrbacillen, besonders ihre einzelnen serologischen Typen, wirklich als spezifische Krankheitserreger aufgefaßt werden dürfen, durch die Arbeiten von HODER und Mitarbeitern, sowie von SARTORIUS erneut aufgeworfen worden. Letzterer bestätigt z. B. die von CASTELLANI gefundenen ruhrerregenden Stämme, die einerseits noch deutlich Eigenschaften des E-Typs, andererseits in variablem Maße Eigenschaften der Coligruppe aufwiesen. Er sagt dann: „Die Frage ist nur, wie diese Kinder zu diesen ruhrerregenden Keimen kommen. Hier müssen wir, abgesehen von äußerer Infektion durch Erwachsene auch vielleicht an endogene Veränderungen der Darmflora durch plötzliche Änderung des Nahrungschemismus denken.“ Colistämme, die „E-Formen“, richtiger R-Formen bilden, habe ich oben schon in Beispiel 2 erwähnt. Die bakteriologischen Veränderungen bei unspezifischen Durchfällen und bei solchen Ruhrformen können also nicht scharf getrennt werden. Noch weiter geht RUTSCHKO; er sagt geradezu, daß der Ausgangskeim für alle Dysenterietypen ein Halbparasit (BAIL) ist, der in epidemiefreien Intervallen im Darm gesunder Menschen lebt. Im Erkrankungsfalle verwandelt er sich dann in Dysenteriebacillen der verschiedenen Typen, und zwar findet man, wenn man nur genügend viele Einzelkolonien aus einem Stuhle untersuche, in der Regel mehrere Typen nebeneinander, so daß dadurch die Typeneinteilung ihre Bedeutung für die Klinik und Epidemiologie ziemlich verlieren würde. Auch fanden RUTSCHKO und HILDE HODER bei Fütterungsversuchen an Affen die verschiedensten Übergänge von Ruhr- in Colibacillen. SARTORIUS konnte allerdings diese Experimente nur zum Teil bestätigen. Diese Untersuchungen nähern sich also von der experimentellen Seite her unseren oben geschilderten Ergebnissen der genauen Beobachtung und Registrierung des klinischen Untersuchungsmaterials in so auffallendem Maße, daß Zusammenhänge nicht wohl von der Hand gewiesen werden können.

Es ist also notwendig, sich mehr mit den Bedingungen jedes einzelnen Falles zu beschäftigen und die bakteriologische Untersuchung nicht nur darauf einzustellen, ob bekannte, typische „Infektionserreger“ zu finden sind oder nicht. So wird mancher Infektionsfall einer befriedigenden Klärung zugeführt werden können, der bei Außerachtlassung dieser Forderung rätselhaft erscheint. Dafür noch zwei Beispiele:

7. *Beispiel.* Bei einer Patientin, die, wie sich bei Nachfrage ergab, früher ein ruhrähnliches Krankheitsbild durchgemacht hatte und die sich jetzt wegen leichteren Darmbeschwerden in der Klinik befand, wurde neben einer ungleichmäßig veränderten Coliflora in vereinzelt Kolonien ein Stamm aus dem Stuhl gezüchtet, der den Verdacht auf Ruhr erst weckte, aber nicht genau zu identifizieren war. Herr Geheimrat KRUSE-

Leipzig hatte die Freundlichkeit, diesen Stamm untersuchen zu lassen und teilte uns das ausführliche Protokoll dieser Untersuchung mit, auf Grund deren er zu dem Urteil kam, daß es sich um „einen jener ziemlich seltenen Pseudodysenteriestämme“ handle, „aus denen unter Umständen eine neue Gruppe gemacht werden könnte“. Damit durfte das Krankheitsbild als Folgeerscheinung nach Ruhr angesehen werden.

8. *Beispiel.* Bei einem Patienten, der vor 15 Jahren eine Ruhr durchgemacht hatte und jetzt wegen einer chronischen Colitis ulcerosa gravis in Behandlung stand, wurden wiederholt Keime gezüchtet, die durch ihre Unbeweglichkeit, ihr Verhalten auf der bunten Reihe und ihren intensiven Spermageruch den Pseudodysenteriebacillen zuzuzählen waren, aber mit keinem Ruhrserum, auch nicht mit dem Serum des Patienten, das Y-Bacillen bis 1 : 300 agglutinierte, reagierten. Ein Ruhrphage griff sie deutlich an. Auch wurde im Stuhl des Patienten, wenn auch nicht bei jeder Untersuchung, so doch viermal ein Ruhrphage nachgewiesen. Das Ergebnis der Untersuchung der Stühle im Untersuchungsamt ergab keine pathogenen Keime. Mit klinischer Besserung blieb zwar zuerst das Bild der Stuhlaussaat, oberflächlich betrachtet, das gleiche: vorwiegend auf Endo farblos wachsende Keime, die bunte Reihe zeigte nun aber Gasbildung, und der spezifische Geruch war verschwunden. Später kamen mehr und mehr Kolonien von *Bacterium coli commune* auf und diese beherrschten schließlich bei nur noch geringen Beschwerden des Patienten das Bild völlig. — Auch dieser Fall war durch die Untersuchung nur auf typische „pathogene Keime“ nicht zu klären, während er so als chronische Bacillenruhr diagnostiziert werden konnte.

Wenn schon bei der E-Ruhr der Säuglinge die autochthone Entstehung der Ruhrbacillen im Säuglingsdarm ernsthaft erwogen wird, so muß eine solche um so mehr bei den durch den sog. *Dyspepsiecoli* ausgelösten Intoxikationszuständen der Säuglinge in Betracht gezogen werden. Auch das endemische Auftreten derselben spricht keineswegs dagegen. Die Rolle der Colibacillen für die Säuglingsdurchfälle ist durch die Arbeiten von ADAM und von BESSAU und seiner Schule so gut erforscht, daß ein näheres Eingehen darauf unter den für uns maßgebenden Gesichtspunkten zweckmäßig erscheint. BESSAU hat in einem Übersichtsreferat: „Die Saprophyten der Milch und ihre Bedeutung“ die Forschungen vorzüglich zusammengefaßt.

Die Ansiedlung von Colibakterien im Darm von Säuglingen, die normalerweise erst mit der Abstillung, also beim Übergang vom Säuglings- zum Kleinkindstadium stattfindet, kann allein schon krankmachend, ja tödlich wirken. Dies ist zunächst von der Art des Colistammes ganz unabhängig, wie allein aus den Beobachtungen von MERTZ hervorgeht, der auf Verfütterung von Mutaflor an Säuglinge schwere dysenterische Erkrankungen, ja sogar einen Todesfall erlebte. Diese Wirkung der Colibacillen ist ein gutes Beispiel für die oben erläuterte pathologische Lokalisation von Bakterien in einer normalerweise teils besiedelten (Dickdarm), teils unbesiedelten (Dünndarm) Körperhöhle; denn ihre Lokalisation im *Säuglingsdarm* ist pathologisch. — Wenn nun weiter gefolgert wird, daß die Säuglingsdyspepsie von einem bestimmten „Dyspepsiecoli“-Stamm als Erreger hervorgerufen wird, weil sich erstens ein solcher, an bestimmten morphologisch-kulturellen und serologischen Eigenschaften kenntlich, in der Hälfte der Dyspepsiefälle nachweisen ließe (ADAM, GOLDSCHMIDT), und weil zweitens die Erkrankungen oft den Charakter übertragbarer Darminfektionen mit zeitlicher und örtlicher Häufung hätten, so bedürfen diese Schlußfolgerungen wesentlicher Abänderung: im oben angeführten zweiten Beispiel ist beschrieben, wie die normale Stuhlflora auf Durchfallserkrankungen reagiert; das Auftreten von Colistämmen mit abnormen Vergärungseigenschaften gehört zum gewöhnlichen Bild, ohne daß für eine exogene Infektion irgendwelche Verdachtsgründe vorliegen müssen. In einem Teil der Fälle, insbesondere bei den sporadischen

Dyspepsiefällen, scheint mir diese Erklärung der Entstehung des „Dyspepsiecoli“ im Darm des Erkrankten naheliegend zu sein, wobei die Übereinstimmung der bakteriologischen Stuhlbefunde und damit das Auftreten von atypischen Colistämmen mit gleichen Eigenschaften infolge der Gleichheit der Krankheitsbilder zu erwarten ist. HASSMANN und HERZMANN haben neuerdings in interessanten Reihenuntersuchungen das Vorkommen der Paracolibacillen bei enteralen Erkrankungen im Säuglings- und späteren Kindesalter untersucht und äußern sich auch durchaus in diesem Sinne. Auch BESSAU und Mitarbeiter nehmen ja nicht an, daß der Dyspepsiecoli, im selben Sinne wie etwa der Typhusbacillus, ein Krankheitserreger ist, ohne den es nicht zur Krankheit kommen könnte; ist er doch auch nur in etwa der Hälfte der Fälle nachweisbar. Verständlich ist weiter, daß die Autoren den Dyspepsiecoli in der Milch vor der Verfütterung nie nachweisen konnten. Daß solche autochthon im Säuglingsdarm entstandenen abnormen Colistämme nun auch sekundär weiter verbreitet werden und damit eine Krankheitsbedingung auf andere empfängliche Individuen übertragen können, darf wohl angenommen werden. Dafür sprechen die experimentellen Feststellungen von JENSEN an der Kälberruhr, die der Säuglingsdyspepsie sehr ähnlich ist: gewöhnliche Colibakterien, in den Darm noch nüchternere neugeborener Kälber gebracht, wirken schädlich; es kommt unter Umständen zu schwerer Enteritis, eventuell mit Koma; die Colibakterien, die bei älteren Kälbern stets vorhanden sind, werden nur unter bestimmten Voraussetzungen zu „Erregern“; solche von ruhrkranken Kälbern erzeugen das typische Krankheitsbild mit Sicherheit, während es die aus dem Kot gesunder Kälber kaum oder nur schwächer hervorrufen können; die Übertragung von Tier zu Tier steigert also die „Virulenz“, die Fähigkeit der Colikeime, das Krankheitsbild zu erzeugen, so daß es dann zu richtigen Stallepidemien kommen kann. Auch CATEL und PALLASKE bekamen beim Meerschweinchen mit einem Dyspepsiecolistamm fast regelmäßig das Bild der Enteritis. Im Falle der Kälberruhr ist also am Tier wahrscheinlich gemacht, was am Menschen experimentell nachzuweisen aus äußeren Gründen nie möglich ist, wie eine spezifische Infektkette bzw. eine Epidemie entstehen kann, und wie ein Keim seine spezifisch krankmachende Wirkung erst erwirbt, ohne sie als artspezifisches Merkmal von vornherein zu besitzen. Nicht nur die perorale oder rectale Einverleibung bewirkt dabei nach JENSEN die Entstehung der Krankheit, sondern auch die subcutane; der Colistamm erwirbt also auch ein elektives Lokalisationsvermögen. Das gleiche nehmen auch HASSMANN und HERZMANN an: „Im Darminnern darmkranker Kinder abgeartete Colistämme kommen für bis dahin darmgesunde Kinder als Infektionsquelle in Betracht.“ Vergleichbare Ergebnisse erhielten auch HÖRING und ARJONA bei intravenöser Einimpfung von Pyelocystitis-Colikeimen an Kaninchen; auch dabei bewahrten die von menschlichem Urin stammenden Colikeime ihr elektives Lokalisationsvermögen und bewirkten in der Mehrzahl der Fälle beim Kaninchen eine Pyelocystitis, wobei ihre krankheitsspezifische Eigenschaft nicht einmal durch den Wirtswechsel von einer Spezies zur anderen erlosch. Auch bei diesen Versuchen handelt es sich im gewissen Sinne um den willkürlich gesetzten Beginn einer spezifischen Infektkette.

Wenn im vorausgegangenen über quantitative und qualitative Veränderungen bei Anwesenheit „pathogener“ Keime in der Stuhlflora berichtet wurde, so ist über solche in der Mund- und Sputumflora weniger zu sagen. Das Verhalten der

*hämolisierenden Streptokokken* bei Anginen wurde im Abschnitt a) besprochen. PESCH und BECKER berichten über den Einfluß, den Kurzwellenstrahlung auf die Streptokokken in Zahnwurzelgranulomen ausübt: reaktionslose Granulome enthielten stets nur grünwachsende, keine hämolysierenden Streptokokken; eine Bestrahlung führte häufig zu einer lokalen Reaktion am behandelten Zahn; ein Teil der bestrahlten Granulome, 12 von 54, enthielten neben vergrünenden auch hämolysierende Streptokokken, wobei über die Stärke der Hämolyse allerdings nichts angegeben wird. Die Verfasser folgern mit Recht, daß die hämolysierenden Streptokokken „eine Variante der schon vorher in den Granulomen enthaltenen grünwachsenden Kettenkokken darstellen“, und daß ihnen mithin „wohl zum erstenmal gelungen sei, mit einer gewissen Regelmäßigkeit im Menschen eine experimentelle Umwandlung grünwachsender Streptokokken in die hämolysierende Form hervorzurufen“. Auch die Verfasser nehmen hier also eine der Krankheit parallel gehende, sekundäre Umwandlung der Keime an, genau so, wie sie oben für die Anginastreptokokken beschrieben wurde. Die Befunde der Autoren kann ich insofern bestätigen, als auch wir hämolysierende Streptokokken in Wurzelspitzenherden stets nur dann gefunden haben, wenn es sich um „aktive Prozesse“ daselbst oder gar um Wurzelspitzenabscesse handelte, während in einfachen Granulomen stets nur vergrünende Streptokokken waren. Im ersten Fall fällt häufig das polymorphe Kolonienbild auf: ungleich große Kolonien und Übergangsformen von reiner Vergrünung zu deutlich ausgeprägter Hämolyse der Kolonien. Auf die Umwandlung der Streptokokken wird noch im Abschnitt über die Sepsis zurückzukommen sein, wo die Verhältnisse ganz entsprechend liegen.

Die *Pneumokokken* sind im Beginn einer Pneumonie in der Kultur des Sputums auf Blutagarplatte an ihrer intensiven Schwärzung des Nährbodens und der schwarzen Färbung ihrer Kolonien leicht erkennbar. Gewöhnlich schon vom 4. oder 5. Tag ab nimmt ihre Zahl im Sputum rasch ab, außerdem aber auch die Bildung des schwärzlichen Farbstoffs, so daß die Unterscheidung ihrer Kolonien von den an Zahl dann zunehmenden vergrünenden bzw. Mundstreptokokken immer schwerer wird. In Reinkultur übertragen, gewinnen sie freilich ihre typischen Eigenschaften rasch wieder zurück. Soweit läßt sich eine Veränderung der Pneumokokken im Verlauf einer Epidemie immer wieder leicht beobachten; auch steht sie bis hierher in keinem Widerspruch zu den Ergebnissen der kulturellen Systematik. Weiter hat aber WAMOSCHER festgestellt, daß im Laufe der Genesung aus lobären Pneumonien aus dem Sputum Rekonvaleszenten neben den vor der Krise allein sichtbaren glatten Pneumokokken auch rauhe nachweisbar sind, und er nimmt an, daß die allmählich erscheinenden rauhen Varianten infolge der sich im Körper des Genesenden bildenden Antikörper aus glatten Stämmen entstanden sind. Diese Feststellung wird von GUNDEL und SCHWARTZ bestritten, und zwar weil der Beweis dafür ausstehe, daß die rauhen Varianten in der Tat Varianten des Erregers der lobären Pneumonie sind. Die Autoren befinden sich dabei in Übereinstimmung mit amerikanischen Arbeiten, nach denen auch „keineswegs eine Umwandlung der glatten in rauhe Pneumokokken stattzuhaben braucht“. Es bleibt also noch zu klären, wie das Verschwinden der Pneumokokken im Genesenden vor sich geht. Dabei ist freilich die Frage aufzuwerfen, die in der Einleitung schon besprochen wurde, ob die Verhältnisse im Wirtskörper mit denen auf künstlichen Nährböden überhaupt

verglichen werden können, mit anderen Worten, ob die zusammenhängende Beobachtung am Kranken, wie sie WAMOSCHER gibt, oder die experimentelle Prüfung des einzelnen Untersuchungsbefundes, wie sie GUNDEL und SCHWARTZ vertreten, für die Beurteilung der Vorgänge im Wirtsorganismus höher zu bewerten ist. Es erscheint z. B. durchaus möglich, daß etwa die im Wirtsorganismus aus Pneumokokken entstehenden Varianten sich in der Reinkultur anders verhalten als die experimentell erzeugten R-Formen, und deshalb schwerer zu identifizieren sind. Die Vorgänge bieten jedenfalls die gleiche Perspektive, wie die oben geschilderten in der Stuhlflora bei Typhus, Ruhr usw.

Von den *Diphtheriebacillen* ist bekannt, daß man häufig bei Bacillenträgern atypische Formen findet (BERNHARDT u. a.). Die echten Diphtheriebacillen kommen auch während der Erkrankung immer in Gemeinschaft mit Pseudodiphtheriebacillen vor. Auf die Beziehungen beider wird noch im zweiten Teil näher einzugehen sein. Es kann heute als erwiesen gelten, daß die echten Diphtheriebacillen mit Abheilung der Erkrankung zum Teil in Pseudodiphtheriebacillen übergehen (KILLIAN, LEWINTHAL). NEISSER hält es für „durchaus möglich, daß das Milieu, welches zur Ansiedlung des Diphtheriebacillus geeignet ist, auch zur Ansiedlung der Diphtheriebacillenähnlichen prädisponiert ist“. Das regelmäßig gemeinsame Auftreten beider Formen wird von ihm also als eine Doppelinfektion erklärt. Demgegenüber ist der gemeinsame genetische Ursprung beider Formen pathogenetisch entschieden leichter zu verstehen.

Auch bei den *Influenzabacillen* hat man neuerdings den verschiedenen Erscheinungsformen mehr Beachtung geschenkt und sie zu ihrer Herkunft in Beziehung gebracht. KUN und v. FENYVESSY fanden kokkobacilläre Formen vorwiegend beim Erkrankten, fadenförmige bei Bacillenträgern. Sie beobachteten bei Tierpassagen Umwandlung der letzteren in die erstere Form, besonders dann, wenn bei subcutaner Injektion starke Gewebsreaktion (Absceßbildung) auftrat. Es ist dies ein Beispiel dafür, wie weitgehend die zelluläre Reaktion des Wirtes Bakterien morphologisch und biologisch beeinflussen kann, ebenso wie das von den Streptokokken aus den Versuchen MORGENROTHS und seiner Mitarbeiter, sowie den eben Genannten von PESCH und BECKER bekannt ist. Daß die Influenzabacillen, besser gesagt die hämoglobinophilen Bakterien überhaupt, aus dem Untersuchungsmaterial in kulturell und morphologisch sehr verschiedenen Typen gewonnen werden, lehrt die tägliche Erfahrung zur Genüge. GUNDEL und SCHLÜTER haben neuerdings gefunden, daß der Keuchhustenbacillus hämolysierend, glänzend und spiegelnd wächst, nie Schleimfäden bildet und eine starke gewebstoxische Wirkung hat, während die Influenzabacillen vergrünend, „rauh wie bei R-Formen anderer Mikroorganismen“ wachsen, zur Pleomorphie und Schleimfädenbildung neigen und eine schwache gewebstoxische Wirkung haben. Übergänge lehnen die Autoren ab, besonders auch wegen des verschiedenen serologischen Verhaltens. Trotzdem erscheinen diese Befunde deshalb sehr bemerkenswert, weil so nahe verwandte Mikroorganismen mit großer Häufigkeit bei zwei ganz verschiedenen Krankheiten gefunden werden; bei beiden steht ihre ätiologische Bedeutung im Streit der Meinungen, und ist, zum mindesten nach strengen KOCHSchen Gesichtspunkten, bisher nicht erweisbar. Die Beziehungen der hämoglobinophilen Bakterien zueinander, die auch als Nebenbefund in den oberen Luftwegen, besonders in Epidemiezeiten häufig

sind, wird nur im Zusammenhang mit dem allgemeineren Problem der Beziehungen der Bakterienvariabilität zur Krankheitsentstehung zu lösen sein.

γ) *Floraveränderungen bei Ein-Keimfloraen in normalerweise sterilen Körperhöhlen.*

In solchen, z. B. in der Harnblase, wird, wenn es zur Ansiedlung von Keimen kommt, diese in der überwiegenden Zahl der Fälle von einem einheitlichen Bakterienstamm vollzogen. Ein solcher wird auf die Einwirkungen von seiten des Wirtsorganismus auch einheitlich reagieren. Daraus ergibt sich, daß hier wesentlich andere Gesetzmäßigkeiten bestehen, als bei Floraen in schon normalerweise besiedelten Körperhöhlen, wo meist eine große Zahl von verschiedenen Bakterienstämmen nachgewiesen werden kann, die bei einer Störung des Gleichgewichts von Wirt und Keim auch verschieden reagieren werden. Gleichzeitig ist bei diesen Floraen der Beweis am besten erbracht, daß es sich um echte Veränderungen und nicht um ein Überwuchern anderer, von außen neu hinzugekommener Formen handelt.

Veränderungen an Ein-Keimfloraen zu beobachten, bietet die beste Gelegenheit die fortlaufende bakteriologische Urinuntersuchung im Verlauf von *Cystitiden*. Auch bei diesen sind uns die Veränderungen des *Bacterium coli* wiederum am besten bekannt. Prinzipiell findet man an diesen im Verlauf von Cystitiden auch alle Veränderungen, wie sie oben bei der Stuhlflora im Verlauf von Enteritiden beschrieben wurden. Im Unterschied von dieser betreffen sie aber nicht einzelne, mehr oder weniger zahlreiche, sondern fast immer alle Keime der Flora gleichzeitig, so daß daraus ein einheitliches Bild der Flora entsteht. Wir sehen demgemäß, z. B. Umschlag der Flora von *Bacterium coli commune* zu *imperfectum*, wofür eigene Beobachtungen, zwei an Menschen und zwei an Tieren, in der Arbeit mit ARJONA in anderem Zusammenhang beschrieben wurden, ferner Auftreten und Verschwinden bzw. Stärker- und Schwächerwerden von Hämolyse oder Verschleimung von Colibacillen in kürzeren oder längeren Abständen. Vielgestaltiger wird das Bild einer Urinflora, wenn es sich um Phagenbefall eines Colistammes im Urin handelt; dann können alle die Formen gleichzeitig nebeneinander auftreten, die wir auch experimentell durch Phageneinwirkung gewinnen können, also Flatterformen, Zwerg- und Riesen-, schleimige und Kolonien mit Phagohämolyse (SONNENSCHNEIN). Diese verschiedenen Veränderungen lassen sich zur Zeit nur nebeneinander gereiht anführen, ohne daß etwas Sicheres darüber ausgesagt werden kann, in welcher Beziehung sie zum Krankheits- bzw. Heilungsprozeß im Wirtsorganismus stehen. Auch soll ausdrücklich betont werden, daß solche Veränderungen nicht bei jeder Cystitis nachgewiesen werden können, daß sie also hier vielleicht keine notwendige Heilungsbedingung sind; genaue Untersuchungen von Urinen im ganzen Verlauf der Erkrankung wird sie jedoch öfter nachweisen lassen, als man zunächst zu glauben geneigt ist.

Die bakterielle Besiedlung *anderer sonst streng steriler Körperhöhlen*, wie Pleura, Perikard, Peritoneum, Lumbalkanal und Gelenke (endotheliale Räume), nimmt meistens ohne chirurgischen Eingriff einen so bösartigen, akuten und oft letalen Verlauf, daß in ihnen nur die bestausgebildeten, typischsten Formen der betreffenden Keime zu finden sind. Handelt es sich doch bei den Variationsformen, wie oben bereits gesagt, und im zweiten Teil auszuführen sein wird, vorwiegend um Formen, die durch die Abwehrkräfte des Wirtsgewebes entstehen; und solche werden bei diesen Erkrankungen kaum mehr in wirksamer Menge

aufgebracht. — Bei mit intralumbalen Serungaben behandelten Meningokokken-Meningitiden haben wir freilich auch deutliche Veränderungen der Meningokokkenkolonien (Zwerg- und Riesenformen, ungleich geformte Kolonien) bei vor der Behandlung gleichmäßigem Wachstum gesehen; doch handelt es sich hierbei mehr um einen artefiziellen Vorgang.

Anders liegt das bei den selteneren, mehr subakut oder sogar *chronisch verlaufenden Abscessen*. So findet man aus Leberabscessen mit *Bacterium coli* in der Mehrzahl der Fälle Colistämme mit atypischen, kulturellen Eigenschaften, auf den Kulturen aus dem Eiter der seltenen chronischen Staphylokokkenabscesse fällt das unregelmäßige Wachstum der Kolonien, die außerdem teils hämolysierend, teils anhämolytisch sein können, auf. Der Streptokokkenbefund aus Tonsillarabscessen wechselt je nach der klinischen Eigenart von Fall zu Fall, indem er bei akut verlaufenden mit starker Gewebsreaktion typische hämolysierende Streptokokken, bei subakuten mit schlechter Reaktion oder gar darniederliegender Abwehrkraft des Gewebes verschiedene Abstufungen von den hämolysierenden bis zu den vergrünenden zeigt<sup>1</sup>. Die Streptokokken verhalten sich dabei in der Kolonieform im einzelnen Fall einheitlich, wie das der oben erwähnten Gesetzmäßigkeit entspricht. Über Änderung von Vergrünung zur Hämolysen und umgekehrt am selben Fall wurde oben und wird noch bei der Sepsis berichtet.

Ganz entsprechende Verhältnisse bestehen für die bakterielle Besiedlung von *oberflächlichen Wunden*. Auf eine eingehende Kasuistik kann daher verzichtet werden. Erwähnt sei, daß man bei den häufigen Mischinfektionen eiternder Wunden mit Angehörigen der Coligruppe fast regelmäßig gänzlich atypische Stämme zu sehen bekommt, so *Bacterium coli imperfectum*, *mucosum* (bzw. *Bacterium FRIEDLÄNDER*), *haemolyticum* und besonders R-Formen von gramnegativen Stäbchen. Bei genauer Untersuchung erwies sich uns in einem Fall ein solcher Stamm als R-Form eines *Bacterium enteritidis* GÄRTNER (zunächst ohne, in späteren Kulturen zum Teil wieder mit Gasbildung), in einem anderen Fall als R-Form eines *Bacterium paratyphi B* SCHOTTMÜLLER (mit typischer Schleimwallbildung)<sup>2</sup>.

Zu den Besiedlungen von normalerweise sterilen Körperhöhlen haben wir oben auch diejenige des Blutgefäßinnenraums gezählt, also klinisch gesprochen die *Sepsis*. Während nun über die bisher in diesem Teil geschilderten bakteriellen Veränderungen im Ablauf von Erkrankungen nur eine geringe Literatur vorliegt, betreten wir mit der Sepsis, wenigstens in Form der Streptokokkensepsis, ein in bezug auf solche Veränderungen schon seit Jahren auch experimentell heiß umstrittenes Gebiet. Der Streit knüpft sich vor allem an die Namen von ROSENOW, MORGENROTH, KUCZYNSKI, BIELING, SIEGMUND, DIETRICH, SEMSROTH und KOCH einerseits, SCHOTTMÜLLER andererseits. Die von den erstgenannten Autoren vertretene Anpassungsfähigkeit bzw. „Mutabilität“ der Bakterien in ihren kulturellen Eigenschaften bei der Blutinfektion fügt sich in den Rahmen unserer Darstellung als ein Beispiel eines für alle Krankheitsabläufe und für alle Keimarten gleich gültigen naturgesetzlichen Vorgangs gut ein. Auf die theoretische Seite des Problems Sepsis und Bakterienvariabilität wird später einzugehen sein. In diesem Abschnitt soll nur beschreibend von den klinisch bakteriologischen Befunden die Rede sein.

<sup>1</sup> Kasuistik, vgl. Z. klin. Med. **123**, 242 (1933), besonders Fall 2.

<sup>2</sup> Über ähnliche Befunde im Sputum vgl. Z. klin. Med. **121**, 231, Fall 5 und 6 (1933).

Den Befunden bei Streptokokkensepsis stelle ich wiederum die bei der *Colisepsis* voraus, um zu betonen, daß es sich nicht nur um eine die Streptokokkensepsis allein betreffende Erscheinung handelt. Bei länger sich hinziehenden Sepsisfällen lohnt es sich immer, den Blutstamm öfters genauer Vergleichsuntersuchung zu unterziehen. An Stämmen von Colisepsisfällen kann man dabei deutliche Veränderungen nachweisen, wie es der großen Variationsbereitschaft der Coligruppe entspricht. Um das zu zeigen, führe ich ausführlich den folgenden interessanten Fall an, bei dem sich außerdem ergibt, wie wenig wir heute noch eine Deutung erhobener Variationsbefunde in ihrer Beziehung zum Wirt geben können. Der Fall ist dadurch besonders wichtig, weil der „pathogene“ Colistamm nicht nur im Blut, sondern auch im Stuhl nachweisbar war, und weil gleichzeitig enge Beziehungen zur bakteriologischen und bakteriologisch-physiologischen Genese eines echten Typhus abdominalis bestehen.

9. *Beispiel.* Kurt L., 19 Jahre. 14 Tage vor Aufnahme Durchfall, Erbrechen, geringe Leibschmerzen, einige Tage später Schüttelfrost, dann hohe Continua, seit 4 Tagen leichter Ikterus. Aufnahme am 23. 9. 33. Keine Schmerzen, nur starkes Krankheitsgefühl. Leber kaum vergrößert, Milz palpabel, typhöses Krankheitsbild, aber keine Roseolen, 8400 Leucocyten, Eosinophile vorhanden, Diazoreaktion im Urin negativ. Widal auf Typhus 1:200 +, 400 ±. Urin steril, Stuhl enthält neben normalen schleimige Colikolonien und kleine typhusverdächtige Kolonien, die sich in der Reinkultur auch als *Bacterium coli* erweisen. Erste Blutaussaat: in etwa 6 cem Blut eine Kolonie *Bacterium coli* (vgl. unten). — Im weiteren Verlauf tritt vom 5. Tag des Klinikaufenthalts an unter Verschwinden des Ikterus ein typisches Stadium remittens wie bei Typhus abdominalis ein. Am 9. Tag setzen Schüttelfröste ein, die sich 6mal wiederholen, die Temperatur nimmt bis zum 17. Tag lytisch ab, um dann 38° nicht mehr zu übersteigen, während sich im Gegensatz dazu das Allgemeinbefinden verschlechtert und die Leber trotz fehlenden Ikterus immer größer wird. Inzwischen ist der Typhus-Widal bis zum 17. 10. immer schwächer und schließlich negativ geworden. Am 1. 10. enthält noch eine Blutaussaat *Bacterium coli*. Der Stuhl enthält dauernd Colizwergkolonien, die in der Primärkultur Typhuskolonien sehr ähneln und mit dem Serum des Patienten hoch agglutinieren. Spätere Blutaussaaten sind immer steril, ebenso der Urin. Am 24. 10. plötzlich peritonitische Symptome. Operation zeigt Leberabscesse. Exitus. Autopsie: Thrombophlebitis der Pfortader, wahrscheinlich von einer latenten Appendicitis ausgehend, Leberabscesse, Peritonitis. Kulturell im Eiter der Vena portae: *Bacterium coli*.

Der Vergleich der gezüchteten Colistämme untereinander zeigte nun folgendes: die anfangs gezüchteten Stämme aus Blut und Stuhl zeigten insofern Beziehungen zum *Bacterium typhi*, als sie kleine, die GASSNER-Platte unverfärbt lassende Kolonien bildeten, die Lackmusmolke zwar röteten, aber nicht trübten, im Neutralrotagar Blasenbildung und leichte Entfärbung machten, ohne ihn wie ein *Bacterium coli commune* zu zerreißen und stark zu entfärben; der Stamm aus dem Blute bildete nach 24 Stunden Indol, der aus dem Stuhle nicht, sie agglutinierten mit Typhusserum körnig bis 1:40 +, 80 ±, mit dem Serum des Patienten flockig bis 1:1280 +. Aus der Gallenreicherung der Blutaussaat vom 23. 9. wuchs ein Gemisch von typisch aussehendem *Bacterium coli commune* mit *Bacterium coli imperfectum*, aus derjenigen vom 1. 10. wuchs ebenfalls *Bacterium coli commune*, während die Platten- und Peptonbouillonkulturen steril blieben; diese Stämme agglutinierten nicht<sup>1</sup>. — Die im weiteren Verlauf aus dem Stuhl gezüchteten Stämme bildeten schwachschleimige und GASSNER schwachblau färbende Kolonien; ihre Agglutinabilität durch das Serum des Patienten schwankte zwischen 1:400 + und 1:3200 +, 12800 ±.—Die Kultur aus der Leiche (Pfortadereiter) zeigte glasig-schleimige Kolonien, die dem alten Blutstamm durch ihre schwache Blaufärbung der GASSNER-Platte ähnelten, aber bedeutend größer und vor allem deutlich schleimbildend waren (vgl. unter  $\delta$ ). Dieser Stamm zeigte eine sehr

<sup>1</sup> Diese Ergebnisse der Gallekulturen sind meines Erachtens ebenso zu erklären, wie die von SONNENSCHNEIN angegebene, auch von mir früher bestätigte eigentümliche Wirkung der Galle auf phagenhaltige Stämme: die Variationsneigung der Keime wird gehemmt, so daß Aussaaten aus Gallekulturen einen atypischen Stamm normalisieren. Gallepassagen der Stämme des geschilderten Falles zeigten auch experimentell diese Erscheinung.



wechselnde Agglutinabilität mit dem Patientenserum: nur Kulturen auf Traubenzuckerhaltigen Nährböden waren agglutinabel, solche von gewöhnlichem und Blutagar nicht, von Endoplatte 1: 40 +, 80 ±, von Traubenzuckeragar aber bis 1: 640 +, 1280 ± und von GASSNER-Platte bis 1: 1280 +. Die Agglutinabilität hing also von der Art des Nährbodens (Traubenzuckerzusatz?) ab, eine sonst meines Wissens unbekannte Erscheinung.

Die anfänglichen Beziehungen des Colistammes zu einem Bacterium typhi sind erwähnenswert, weil auch das Krankheitsbild anfänglich einen typhösen Charakter hatte; späterhin dagegen war es ein septisches. Der Infektionsweg ging, wie die Autopsie zeigte, nicht wie beim Typhus von den Darmfollikeln über die Lymphbahnen zum Blut, sondern vom Coecum über Appendix, Pfortader und Leber ins Blut.

Ähnlich wie die Coliflora im Stuhl bei Darmkrankheiten, in der Harnblase bei Blasenkrankheiten, in Wunden bei Mischinfektionen läßt sie also auch im Blute bei der Colisepsis Veränderungen erkennen, besonders dann, wenn es sich nicht um ganz akute Verlaufsformen handelt, bei denen die Abwehrkräfte des Wirtes gegen die Keime nicht erst zur Entfaltung kommen können.

Bei *Staphylokokkensepsis* findet man häufig nacheinander, aber auch gleichzeitig nebeneinander Staphylokokkenkolonien, die sich in der Reinkultur voneinander unterscheiden, vor allem in bezug auf die Stärke des Hämolysevermögens, aber auch in bezug auf die Größe der Kolonien. Im übrigen verläuft die Staphylokokkensepsis meist zu akut, als daß Gelegenheit zum Auftreten feststellbarer Variationserscheinungen bliebe. Bei einem der seltenen Fälle von chronischer Staphylokokkensepsis mit Gelenkempyemen und Muskelabscessen, der sich durch Jahre hindurch zog, verhielten sich die gezüchteten Stämme in bezug auf Hämolyse und Koloniformen sehr variabel.

Weiterhin „mehren sich die Erfahrungen, daß während des Verlaufs einer Streptokokkenkrankung neue *Streptokokkenrassen im Blut* gefunden werden, und daß dies nicht auf einer Ablösung eines Typus durch einen anderen, sondern auf einer Verwandlung beruht“ (ROESSLE). „Das gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Auftreten von hämolytischen und vergrünenden Streptokokken bei septischen Erkrankungen von der klinischen Form der Endocarditis lenta ist in der Literatur mehrfach erwähnt (MUCH, HOWELL, KUCZYNSKI, WOLF, LÖWENHARDT, HOWELL und BEVERLEY, ZDANSKY)“ (SINEK und SPRINGER), ferner bei SINEK und SPRINGER, HUBERT, SIEGMUND, DIETRICH. Wir möchten noch einen eigenen einschlägigen Fall beifügen.

10. *Beispiel.* Grete B., 38 Jahre. Mitte April 1933 Zahnextraktion wegen starker Schmerzen und Schwellung, Anfang Mai Kopfschmerzen, Schwindel, Schwäche in der linken Körperhälfte, Sprachstörung. Aufnahme am 8. 5. 33 mit Fieber bis 39°. Wechselnde Continua zwischen 37,7 und 39°. Blutaussaaten vom 16. 5. an immer streptokokkenhaltig. Unter Trypaflavin, Dispergen, Streptoserin und 1,2 g Pyramidon täglich gehen die Temperaturen zunächst zurück und halten sich am 6. und 7. 6. unter 38°, dann erfolgt erneuter Anstieg, am 11. 6. ein Schüttelfrost, danach bleibt das Fieber bis zum Exitus am 18. 6. zwischen 39 und 40°. Am Herzen wird konstant ohne Progrediens ein leises systolisches Geräusch und eine geringe Dilatation ohne Konfiguration gefunden. 2 Tage vor dem Exitus Verstärkung der Halbseitenlähmung, seit 48 Stunden ante exitum tief komatös. Autopsie: Geringe Endocarditis ulcerosa mitralis, septische Milzschwellung, multiple embolische Verschlüsse kleiner Arterien besonders in beiden Hirnhemisphären, aber auch in der Milz und im Mesenterium.

|                |   |      |                       |
|----------------|---|------|-----------------------|
| Blutaussaaten: | 16. 5. hämolytische Streptokokken . . . . | etwa | 9 Keime in 1 ccm Blut |
|                | 19. 5. „ „ „ . . . .                      | „    | 5 Keime „ 1 ccm „     |
|                | 26. 5. „ „ „ . . . .                      | „    | 1 Keim „ 8 ccm „      |
|                | 2. 6. schwach hämolytische Streptokokken  | „    | 40 Keime „ 1 ccm „    |
|                | 8. 6. anhämolysische Streptokokken . . .  | „    | 50 Keime „ 1 ccm „    |
|                | 13. 6. anhämolysische Streptokokken . . . | „    | 1 Keim „ 1 ccm „      |

Bactericidieversuch nach SCHOTTMÜLLER mit dem Stamm vom 19. 5. zeigt Vermehrung, vom 13. 6. Abtötung des Stammes durch Normalblut. — Das Hämolysevermögen der Stämme war schon von Anfang an schwächer, als man sonst bei akuter Streptokokkensepsis zu sehen gewohnt ist, auch war das Wachstum auffallend spärlich und langsam, in den mit dem Blut der Patientin gegossenen Platten erst nach 48 Stunden sichtbar. Eine deutliche Vergrünung trat bei den Stämmen vom 8. und 13. 6. nicht auf. Der gänzliche Verlust des Hämolysevermögens war jedoch deutlich zu beobachten, wenn auch in unserem Fall nicht von einem Übergang eines echten hämolytischen Streptococcus in einen echten Streptococcus viridans gesprochen werden kann. — Zum klinischen Verlauf sei bemerkt: die Patientin starb nicht an der Endokarditis, sondern an Hirnembolien. Der Verlust des Hämolysevermögens ihres Streptokokkenstammes fällt in die Zeit, in der sie fast entfieberte. Der dann erfolgende Wiederanstieg der Temperatur und der Keimzahl im Blut fällt mit großer Wahrscheinlichkeit den erneuten Hirnembolien zur Last.

Es ist eine Erkenntnis hauptsächlich erst der neueren Zeit, daß es mannigfache Zwischenformen und Übergänge von der akuten zur chronischen Streptokokkensepsis bzw. -endokarditis bis zur gewöhnlichen Polyarthritits bzw. Endocarditis rheumatica gibt (vgl. z. B. das Referat von NONNENBRUCH). Dem entsprechen die wechselnden bakteriologischen Befunde mit Zwischenformen und Übergängen von Streptococcus haemolyticus über den viridans zum negativen Befund. Demgegenüber hält im wesentlichen nur noch SCHOTTMÜLLER streng an der prinzipiellen Trennung der Krankheitsbilder und entsprechend an der unbedingten Konstanz der Streptokokkenrassen fest. Auf die experimentellen Ergebnisse der Forschung über die Ursachen der Streptokokkenvariabilität werden wir im II. Teil noch zurückkommen.

Von den *übrigen Sepsisformen*, außer der Coli-, Staphylo- und Streptokokkensepsis, ist über Keimveränderungen nichts Sicheres bekannt, ebensowenig von anderen mit anhaltender Bakteriämie einhergehenden Krankheiten, wie Miliartuberkulose, Maltafiber und BANGScher-, WEILScher Krankheit, Recurrens u. a. Auch konnten noch keine wesentlichen Einblicke über die Bedeutung der quantitativen Veränderungen dieser Erreger im Blut gefunden werden. Zu erwähnen ist nur in diesem Zusammenhang, daß bei den höherstehenden Blutparasiten, den Trypanosomen, den Spirochäten und Spirillen, aber auch den Tuberkelbacillen im Verlauf der Erkrankungen, besonders als Folge spezifischer immunologischer oder chemotherapeutischer Behandlung Veränderungen der Antigene, ja auch feiner morphologischer Strukturen bekannt sind (BERGEL, KRÓ und v. JANCZO, KRÓ), Vorgänge, die mit der Heilung der Krankheit in engem Zusammenhang stehen. Auch diese Erkenntnisse sind kaum mehr als ein Anfang, immerhin für die Pathogenese dieser Infektionen von größter Wichtigkeit.

Anhangsweise sei hier noch darauf verwiesen, daß eine starke Anreicherung von Sepsiserregern in der Blutbahn zu einer Ausscheidung derselben in die Mundhöhle, auch in den Darm führt, so daß die Mundflora dann auch ohne lokale Prozesse stark verändert sein kann. Deutlich ist dies besonders bei Staphylokokkensepsis, wo oft die Mundflora ohne wesentlichen lokalen Befund von Staphylococcus pyogenes aureus haemolyticus ganz überwuchert ist. Zum Teil mögen in solchem Falle diese Keime auch schon aus der Lunge kommen, da die Staphylokokkensepsis ja schon früh zu miliaren Lungenabscessen zu führen pflegt. Bei Erysipel oder Wundcharlach, wo sich fast regelmäßig nach einigen Tagen auch im Rachen hämolysevermögende Streptokokken in mäßiger Anzahl finden, dürfte die Ansiedlung dieser wohl nicht vom Blutwege her, sondern durch

wiederholte Einschleppung und Herabsetzung der Selbstreinigungskraft des Tonsillengewebes infolge Erschöpfung der Immunkräfte stattfinden.

δ) *Floraveränderungen an der Leiche*. Es ist eine alte Erfahrung, daß man „Erreger“ oft aus der Leiche leichter züchtet als vom Lebenden. Der Grund dafür ist einerseits, daß der Ort der Lokalisation des Erregers in vielen Fällen erst an der Leiche direkt zugänglich wird, z. B. bei der Endokarditis, andererseits, daß agonal bzw. post mortem gewöhnlich zunächst noch eine starke Vermehrung der betreffenden Keime stattfindet. Diese Vermehrung hat ihre Ursache in der Gleichgewichtsstörung, die mit dem Absterben einhergeht und die das Gleichgewicht maximal zugunsten des Keims verschiebt. Diese Gleichgewichtsveränderung zieht aber nicht nur eine quantitative, sondern auch eine qualitative Veränderung der Bakterienflora nach sich; man kann immer wieder sehen, daß die Wachstumsform des von der Leiche gezüchteten Keims eine andere ist als die des vom Lebenden gezüchteten. Durchweg findet man bei Colistämmen eine deutliche, manchmal eine enorme Schleimbildung, die der gleiche „Erreger“ beim Lebenden nicht oder nicht in dem Maße gezeigt hatte. Ein Beispiel dafür habe ich schon oben gegeben (Beispiel 9). Ein instruktives Beispiel bei Streptokokken bringen SINEK und SPRINGER: vom selben Fall züchteten sie in vivo aus dem Venenblut einen vergrünenden Streptococcus, den sie als „Übergangsform“ nach GUNDEL bestimmten, aus der Leiche von der Herzklappe und der Milz jedoch einen hämolysierend wachsenden Streptococcus gleicher vielgestaltiger Morphologie, dem sie dann durch Kulturpassagen das Hämolysierungsvermögen wieder nehmen konnten. RABINOWITSCH-KEMPNER hat gelegentlich der Untersuchungen über Tuberkelbacillämie mit dem LÖWENSTEINSCHEN Verfahren festgestellt, daß die wenigen Tuberkelbacillenstämme, die sie aus dem Venenblut lebender Patienten züchten konnte, ein so atypisches feuchtschleimiges Wachstum zeigten, daß sie zuerst nicht glaubte, Tuberkelbacillen vor sich zu haben, während die relativ leicht züchtbaren Tuberkelbacillen aus Leichenblut stets charakteristische Kolonien bildeten. Daß die Tuberkelbacillen aus Leichenblut viel leichter züchtbar sind als vom Lebenden, ist bekannt und erst jüngst auch wieder bezüglich der LÖWENSTEINSCHEN Methodik von POPPER beschrieben worden.

Ob die „Leichenform“ des Keims die typische oder vielleicht gerade die atypische Form ist, läßt sich nicht entscheiden. Vielleicht ist dies auch bei den verschiedenen Keimen verschieden. Sehen wir doch überhaupt als typische Form diejenige an, die an unsere künstlichen Nährböden adaptiert ist, obgleich wir in einzelnen Fällen wissen, daß die Nährbodenform sich regelmäßig von der unter natürlichen Verhältnissen, d. h. im Wirtskörper lebenden unterscheidet (Kapselformen der Pneumokokken und Milzbrandbacillen!). So bleibt die Analyse der pathogenetischen Bedeutung der „Leichenform“, die in manchen Fällen (Coli, Streptokokken) eine Variationsform, in anderen gerade erst die Grundform (Tuberkelbacillen) zu sein scheint, der Zukunft vorbehalten.

Am Schlusse dieses Teils seien noch einige Bemerkungen über die *praktische Bedeutung einer genauen Verfolgung der Floraveränderungen beim kranken Menschen* angefügt. Im Vorangegangenen wurde nur eine Beschreibung dieser Veränderungen gegeben, die auf genauer Beobachtung der Vorgänge am Kranken fußt, und von der ausgehend das Gleichgewicht von Keim und Wirtsorganismus

im folgenden unter pathogenetischen Gesichtspunkten weiter zu analysieren ist. Die Kenntnisse der Gesetzmäßigkeiten, unter denen die Floraveränderungen stehen, erlaubt oft rückschließend vom bakteriologischen Befund im Einzelfall klinisch bedeutungsvolle Schlüsse zu ziehen. Allgemein kann gesagt werden: *In jedem Falle, wo die bakteriologische Untersuchung Floraveränderungen qualitativer oder quantitativer Art oder auch pathologische Lokalisation einer Flora aufdeckt, ist diesem Befund diagnostische Beachtung zu schenken.* Die bakteriologische Untersuchung, die sich meist bisher nur den Nachweis „pathogener Erreger“ zum Ziel gesetzt hat — wobei dem mehr oder weniger reichlichen Vorhandensein derselben meist keine Beachtung geschenkt wird — wird in ihrer Bedeutung dadurch wesentlich gesteigert, freilich wird sie auch komplizierter. Der pathologischen Lokalisation von Keimen, z. B. in der Harnblase oder im Duodenum, wurde von Klinikern von jeher schon Aufmerksamkeit geschenkt; die klinische Beachtung von Floraveränderung überhaupt hat sich in der Kieler Medizinischen Klinik praktisch gut bewährt.

Einige Beispiele mögen dies erläutern. Bei abklingenden Darminfektionen, Typhen, Paratyphen, Enteritiden, ist zur Beurteilung einer völligen Genesung nicht nur das Verschwinden der spezifischen Keime, sondern auch die Normalisierung der Stuhlflora zu beachten; ebenso weist bei frischen, noch nicht bakteriologisch geklärten derartigen Erkrankungen — wie häufig gelingt der Nachweis der „Erreger“ erst bei mehrmaliger Untersuchung! — der Befund starker Floraveränderungen im Darm auf eine Darminfektion hin. — Beim Scharlach wurde von einer Reihe von Autoren versucht, die Krankenhausentlassung davon abhängig zu machen, ob die hämolysierenden Streptokokken aus dem Rachen verschwunden sind; das Problem der Ansteckungsgefahr wurde dadurch nicht gelöst (Heimkehrfälle!), wenn auch gewisse Erfolge nicht abzuleugnen sind. Das Verharren von hämolysierenden Streptokokken in den Tonsillen weist nur darauf hin, daß der Entzündungsprozeß noch nicht zur Ruhe gekommen ist; ob es zeitlich mit der Ansteckungsfähigkeit zusammenfällt, ist eine andere Frage und scheint nach den genannten Erfahrungen unwahrscheinlich. — Schon oben wurde ausgeführt, daß sich Stadium und Prognose einer Angina weitgehend aus dem Befund der Rachenflora bestimmen lassen. Bei Scharlach und bei Angina erlaubt also die Beachtung noch vorhandener Veränderungen der Rachenflora klinisch wichtige Schlüsse. — SINEK und REIMANN haben gezeigt, daß der Zustand der Duodenalfloora, besonders der Grad der Anwesenheit hämolysierender Colibacillen bei perniziöser Anämie Rückschlüsse auf die Prognose der Erkrankung bezüglich Remissionen erlaubt. — Die Prognose und die therapeutischen Erfolge bei der Colitis ulcerosa gravis lassen sich sehr gut aus der Beachtung des wechselnden Zustandes der Stuhlflora bestimmen, die gerade bei dieser Krankheit oft die sinnfälligsten Veränderungen zeigt. So ließen sich noch viele Beispiele anführen.

Eine ganz besondere Bedeutung nicht nur in prognostischer, sondern auch in diagnostischer Hinsicht hat die Beachtung der Floraveränderungen für die uncharakteristischen Infekte, die sich dem praktischen Arzt noch häufiger als dem Krankenhausarzt darbieten, und die ohne die Beachtung dieses Symptoms meist nur ganz unbestimmt ins nosologische System eingereiht werden können. Die Feststellung bestimmt lokalisierter Floraveränderungen stärkeren Ausmaßes erlaubt, den Infekt seiner Lokalisation nach objektiv zu bestimmen und die

klinische Sympomatologie in exakter Weise zu vervollständigen. Diese Verhältnisse habe ich in einer Arbeit: „Die Systematik uncharakteristischer Infektionen und deren Stellung im nosologischen System“ näher auseinandergesetzt.

## II. Normale und pathologische Faktoren des Gleichgewichts von Wirt und Keim.

Während im I. Teil die Symbioseflora des Gesunden und die fortlaufenden Veränderungen der Flora beim Kranken morphologisch beschrieben wurden, sollen in diesem Teil die Kräfte bzw. die physiologischen Funktionen einer Betrachtung unterzogen werden, die die Aufrechterhaltung bzw. die Veränderungen der Symbioseflora bestimmen. Es ist klar, daß eine solche Untersuchung mitten in die allgemeine Pathogenese, besonders der Infektionskrankheiten hineinführen muß. Denn die genannten Funktionen sind nichts weiter als das, was wir klinisch als Wohlbefinden bzw. Erkrankung in Erscheinung treten sehen. Aus der Menge der erkennbaren Teilfunktionen heraus interessieren hier nur diejenigen, die in einem direkten Verhältnis zur Symbiose von Mikroorganismus und Wirt stehen, ein mehr oder weniger willkürlicher Ausschnitt, aus den eng zusammenhängenden, gekoppelten Funktionen von Wirt und Keim, die gemeinhin unter dem Ausdruck „Pathogenese der Infektionskrankheiten“ verstanden werden. Auch bei dieser Fragestellung ist der Umfang des Bekannten relativ gering und steht die Forschung noch in den Anfängen.

Entsprechend den Anschauungen der Immunitätslehre (Antigen- und Antikörperbildung) soll auch hier versucht werden, im allgemeinen die Funktionen des Mikroorganismus von den Funktionen des Wirts zu unterscheiden. Diese Unterscheidung ist nicht immer durchführbar, ohne den Tatsachen Zwang aufzuerlegen. NEUFELD bringt bei Besprechung der Bakteriotropine dafür ein Beispiel:

Die Resistenz virulenter Streptokokken „gegen die Phagocyten hängt also nicht von der Absonderung eines Abwehrstoffes oder irgendeiner sonstigen Lebenstätigkeit ab, sondern sie ist bedingt durch eine physikalische Eigenschaft des Streptococcus, an der der Leukocyt den avirulenten Mikroben erkennt (DENYS). Das Serum ändert diese, uns in ihrem Wesen unbekannt physikalische Eigentümlichkeit des virulenten Coccus. Wie mancher Irrweg wäre der Immunitätsforschung . . . erspart geblieben, wenn die . . . klassischen Versuche von DENYS und seinen Mitarbeitern die gebührende Beachtung gefunden hätten“. DOERR sagt: „Zwischen den infektiösen Mikroben und ihren Wirten besteht somit eine Relativität, eine spezifische Wechselbeziehung. Infektiosität der Mikroben und Empfänglichkeit (Disposition) der Wirte sind nur verschiedene Benennungen dieser Relativität; sie besitzen insofern eine Existenzberechtigung, als das System „Parasit-Wirt“ naturgemäß durch Eigenschaften der einen wie der anderen Bezugskomponente bestimmt wird.“

Die rein gedankliche Zerlegung dieser Relativität in nur scheinbar getrennte Eigenschaften und Funktionen von Mikrobe und Wirt hat, wie auch NEUFELD in dem oben angeführten Zitat betont, vielfach dazu geführt, die Pathogenese der Infektionskrankheiten zu sehr unter dem stofflichen Gesichtspunkt der Toxine als der aggressiven Excrete der Mikroben zu betrachten. Die mikrobiologischen Symbionten spielen aber in der Pathogenese oft eine vorwiegend passive Rolle. Bei den Ausführungen im folgenden Abschnitt muß man sich also stets vor Augen halten, daß unter den die Veränderungen der Symbioseflora bedingenden Kräften Funktionen der Mikroben und des Wirts nicht streng

auseinandergehalten werden können, vielmehr oft die einen den reziproken Wert der anderen darstellen und eigentlich identisch sind, daß ferner Absterben und Variieren der Mikroben im Wirt nicht immer auf isolierbare stoffliche (chemische) Substanzen, sondern vielfach auf funktionelle (physikalische) Energien zurückzuführen sind. Beides gilt insbesondere für die meisten nicht spezifischen bactericiden und bakterienverändernden (dissoziierenden) Kräfte im Wirt, und diese sollen hier im Vordergrund der Bearbeitung stehen, während die spezifischen Kräfte als der eigentliche Gegenstand der Immunitätslehre bzw. ihres Hauptteils, der Serologie, hier nur als Beispiele gelegentlich herangezogen werden sollen.

Über die bactericide Kraft der Körperflüssigkeiten liegen Untersuchungen in reicher Menge vor. Diese alle haben zu dem hier behandelten Gegenstand enge Beziehungen. Sie können hier jedoch nur zum Teil angeführt werden, da sie meist den physiologischen Verhältnissen zu wenig Rechnung tragen. Auf die Zusammenstellung der einschlägigen Literatur bei HAHN sei verwiesen. Zum Studium der physiologischen Verhältnisse der Gleichgewichtsregulierung in den besiedelten Körperhöhlen muß nicht nur danach gefragt werden, wie ortsfremde Eindringlinge abgetötet werden, sondern wichtiger noch ist die Frage, warum die normalen Symbionten geduldet werden, welche Kräfte es verursachen, daß gerade diese Arten von Keimen die normale Flora darstellen, warum z. B. sich *Bacterium coli* nicht im Munde ansiedelt, oder wie es kommt, daß die im Augenblick der Erkrankung einsetzende Variationsneigung der Symbionten in gesundem Zustand fehlt. Über die variationsfördernde Kraft von lebenden Zellen und deren Sekreten liegen aus den letzten Jahren einige Berichte vor. Sie zusammenhängend für die Physiologie auszuwerten, ist Hauptaufgabe dieses Abschnittes. Die aus der vorliegenden Literatur erhältlichen Antworten auf die physiologische Fragestellung sind aber sehr spärlich, und man muß sich daher oft mit der Aufstellung des Problems allein begnügen, wenn ein Spekulieren ohne Grundlagen vermieden werden soll.

### 1. Normale Faktoren des Gleichgewichts von Wirt und Keim.

Die Fragestellung ist hier folgende: Wie wird es erreicht, daß die Zusammensetzung der mikrobiologischen Symbioseflora des gesunden Menschen qualitativ und quantitativ so konstant und auch bei den verschiedenen Individuen so gleichmäßig ist? Welches sind die Kräfte, die die normale Flora der bakteriell besiedelten Körperhöhlen aufrecht erhalten, also die Kräfte des normalen Gleichgewichts von Wirt und Keim?

Um ein Beispiel zu bringen, verweisen wir wiederum auf die Coliflora des Enddarms: Sie ist beim normal funktionierenden Darm des Menschen reichlich und besteht in der Plattenkultur aus gleichmäßig ausgebildeten Kolonien von *Coli* mit den kulturellen Eigenschaften des *Bacterium coli commune*. Dieses Bild verändert sich nun nicht nur, wenn die normale Funktion des Darms gestört wird, indem dann atypische Kolonien verschiedener Art nach- und nebeneinander gefunden werden (ungleiche Koloniformen, abnorme Gärungseigenschaften = *Coli imperfectum*, R-Formen u. a.), wie dies oben beschrieben wurde, sondern das Bild ist auch ein ganz anderes, wenn wir den Stuhl eines Gesunden Individuums einer Tierspezies untersuchen, nicht nur die Menge der im Stuhl

vorhandenen, lebenden Colikeime, sondern auch die Art ihres Wachstums und ihre kulturellen Eigenschaften sind andere als beim Menschen. Es müssen daher bestimmte Regulationsmechanismen bestehen, die für das Gesetzmäßige dieser Verhältnisse verantwortlich sind.

Die selteneren und schwerer prüfbareren Keimarten der normalen Floren sind offenbar auch beim gesunden Wirt eher einem quantitativen und qualitativen Wechsel unterworfen. Ihr Symbioseverhältnis zum Wirt ist kein so enges wie bei den Darmcolibacillen, Mundstreptokokken usw., so daß ihnen auch physiologisch kaum dieselbe Bedeutung zukommen dürfte. Hier soll daher auf sie nicht näher eingegangen werden, besonders da ihre Kenntnis nur unvollständig ist. Auch von der Bifidusflora des gesunden Säuglings, die immerhin eine regelmäßige physiologische Erscheinung ist, sei hier abgesehen.

a) Der Wirtsorganismus stellt für seine Symbionten, zunächst ganz grob gesehen, das allgemeine Milieu zur Verfügung. Dahin gehört die örtliche Ausdehnung der schon beim Gesunden besiedelten Körperhöhlen — Mundhöhle mit Anhangshöhlen, unterer Darmkanal, Vagina —, dazu die Temperatur, die Feuchtigkeit, die Zufuhr von Nährstoffen in gelöster und in Gasform (Sauerstoffzufuhr und -abschluß) und die Regulation der Acidität. Dies alles sind Funktionen des Wirtsorganismus, die zwar für die Mikroorganismen von großer Bedeutung sind, aber nur den äußeren Rahmen für die Symbiose abgeben. In sehr enge Wechselbeziehung zu den Symbionten tritt der Wirt durch die Funktionen der die besiedelten Höhlen auskleidenden Deckschichten, und diese erfüllen gegenüber den Bakterien wichtige Aufgaben. Rein mechanisch halten sie die Ausbreitung der Besiedlung über das Maß hinaus, an das der Gesunde sich adaptiert hat, auf, wobei ihnen die Fähigkeit der Schleimproduktion und damit Keimbinding, zum Teil auch der Entfernung von Keimen durch Flimmerepithel (Nase, Trachea, Darm u. a.) zugutekommt. Im allgemeinen wird „das Gesetz der Lebensundurchdringlichkeit“ (BAIL) nicht durchbrochen, d. h. der Symbiont dringt nicht in den unmittelbaren Lebensraum des Wirts hinein vor. „Bewunderungswürdig, aber noch sehr wenig erforscht sind die Fähigkeiten der äußeren und inneren Körperoberfläche, die das Eindringen der allermeisten Bakterien unmöglich machen.“ Bekannt ist immerhin, daß manche Spirillen die intakte Haut und eine ganze Reihe von Bakterien die Schleimhäute auch ohne Verletzung durchdringen können (Literatur bei SEITZ). Im allgemeinen jedoch ist schon der rein mechanische Schutz der Deckgewebe unter natürlichen Verhältnissen hinreichend. Hinzu kommt nun noch, daß Keime, die wirklich einmal ins Gewebe eingedrungen sind, eine oft weitgehende Veränderung durch die im näheren zumeist unbekanntten Kräfte der Gewebe des Wirtes erfahren, nicht nur Veränderungen ihrer Infektiosität, sondern oft sehr starke morphologische Variationen. Dies wurde insbesondere durch die Arbeiten NEUFELDS und seiner Schüler festgestellt, und zwar erscheinen nach KILLIAN Diphtheriebacillen nach Durchtritt durch das Gewebe und Hineingelangen in Lymphdrüsen so weit verändert, daß sie als solche kaum mehr zu erkennen sind, sondern vielmehr Pseudodiphtheriebacillen gleichen. Sie werden also ohne zur Krankheit zu führen, vom Wirt unschädlich gemacht. Es besteht eine bactericide oder, wenn man die bakterienverändernde Fähigkeit der Gewebe mehr ins Auge faßt, eine dissoziierende (HIRSZFELD) Kraft der gesunden Gewebe, die maßgebend an der Aufrechterhaltung der Symbiose des Gesunden beteiligt ist.

Eine wie große Bedeutung solche Kräfte für die Symbiose haben, wie verschieden also die Daseinsbedingungen der Keime im Wirt von denen in der künstlichen Kultur sind, geht aus folgendem hervor:

GINS beobachtete beim Studium des morphologischen Verhaltens der Diphtheriebacillen im Tierkörper, daß die meisten Individuen der im Gewebe freiliegenden Bacillenhäufchen ein auffallend uniformes Bild ergeben, während nur die schon von Phagocyten aufgenommenen Größenunterschiede und Keulformen aufwiesen und damit dem Bild der Kulturbakterien ähnelten. Diese Beobachtung ist insofern bemerkenswert, als nach dem Bild der Bakterien nicht die günstigen, sondern gerade die ungünstigen, zur Abtötung führenden Bedingungen ihres Daseins im Tierkörper den Verhältnissen in der künstlichen Kultur näherzukommen scheinen.

An der Aufrechterhaltung des normalen Gleichgewichts zwischen Wirt und Mikroorganismus an den Deckgeweben der bakteriell besiedelten Körperhöhlen sind als weiterer wichtiger Faktor die phagocytierenden Zellen beteiligt. Sie stehen zwischen der humoralen und der von BESREDKA in den Vordergrund gestellten lokalen Immunität; auch sie haben, wie die letztere, cellulär gebundene Abwehrkräfte. Im Zusammenspiel dieser immunbiologischen Eigenschaften der Deckgewebe sind die Hauptursachen für die konstante Besiedlung der Körperhöhlen zu sehen. Die normalen Symbionten, z. B. die Streptokokken im Munde, die Colibacillen im Darm, lösen keinen opsonischen Reiz auf dem ihnen angestammten Platze aus, die Deckgewebe sind gegen sie immun, humoral und cellulär. Es handelt sich um einen Ruhezustand im Sinne eines phylogenetisch alten und stabilen Parasitismus. Von außen hinzukommende ortsfremde Keime lösen dagegen Phagocytose aus; ob eine lokale Gewebssimmunität gegen sie besteht oder nicht, ist im Einzelfall wohl verschieden: im allgemeinen ist die Empfänglichkeit des Gewebes gegen ortsfremde Keime größer, gegen die ansässigen gleich Null. Allerdings scheint die oft betonte Unempfänglichkeit (= natürliche Immunität bzw. Resistenz) der Darmschleimhaut gegen Eitererreger davon eine Ausnahme zu machen; sie zeigt, daß auch noch andere Mechanismen in die Regulation des Gleichgewichtes von Wirt und Keim eingreifen; die Resistenz der Darmschleimhaut gegen Streptokokken gilt übrigens zum mindesten nicht immer, da man z. B. bei Colitiden fast regelmäßig reichlich hämolysierende Streptokokken im Stuhl findet, die mit dem Entzündungsprozeß der Schleimhaut in irgendeinem Zusammenhang stehen müssen.

b) Über die charakteristischen Eigenschaften des mit seinem Wirt in normaler Symbiose vegetierenden Mikroorganismus kann nur wenig ausgesagt werden. Der hohe Grad von Anpassung an den Wirt, den der Parasit erreicht hat, hat zur Zurückdrängung des Variabilitätsdranges geführt, der dem noch nicht oder schlecht angepaßten krankmachenden Parasiten innewohnt. So liegt eine im Wirt relativ sehr stabile Vegetationsform vor. Die Stabilität und der Mangel an Variabilitätsformen ist also das Charakteristische für den „gesunden“ Symbionten. Diese Eigenschaft zeigt sich bei der kulturellen Untersuchung in der gleichmäßigen Gestalt aller aufgehenden Kolonien einer Art, z. B. von *Coli commune* im normalen Stuhl. Die Infektiosität gegen den Wirt ist in diesem Zustand selbstverständlich erloschen. Sie ist ja nur der reziproke Wert der Empfänglichkeit, von der soeben schon die Rede war.



Zusammenfassend läßt sich etwa folgendes sagen: Die Symbiose des gesunden Wirtes mit seinen normalen Symbionten wird dadurch konstant erhalten, daß der Wirt einerseits günstige Vegetationsbedingungen gleichmäßig aufrecht erhält, gegen den Symbionten resistent wird und ortsfremde Eindringlinge, weil er für sie empfänglich ist, durch die ihm zur Verfügung stehenden Mittel, Phagocytose, Bactericidie und Bakteriendissoziation, sich adaptiert, daß der Symbiont andererseits sich den ihm gebotenen Vegetationsbedingungen vollständig angeglichen hat und in diesem Zustand stabil geworden ist.

Über die Bakteriendissoziation wird im Teil 2 noch ausführlicher zu sprechen sein. Hier sollen nochmals kurz die vorliegenden Erfahrungen über die Bactericidie in den gesunden Körperhöhlen, -geweben und -flüssigkeiten unter dem Gesichtspunkt der Erhaltung der normalen Symbioseflora erörtert werden, d. h. also wie weit sie gerade nur auf ortsfremde Keime wirkt und ob auch dabei Beziehungen zur Bakteriendissoziation bestehen, mit anderen Worten, ob wir Anhaltspunkte dafür haben, daß wirklich etwa eingedrungene „pathogene Erreger“ durch den Wirt assimiliert, d. h. so verändert werden, daß sie sich der normalen Symbiosafloren einfügen. Ich zitiere hier noch einmal LEWINTHAL, der zwar eine Bedeutung der Variabilität für die Epidemiologie ablehnt, aber dann doch überraschenderweise fortfährt: „Es ist kein Zweifel, daß solche Variationen auch im Körper des kranken Menschen eine außerordentliche Verbreitung haben. Sie sind die Quellen, aus denen das reiche Saprophytenreservoir des menschlichen Körpers fortlaufend gespeist wird. Sie sind der Grund dafür, daß, wie GOTSCHLICH einmal, wenn auch in ganz anderer Wertung, hervorgehoben hat, gerade an den Infektionsportalen unserer Krankheitserreger verwandte Saprophytenarten gesetzmäßig vorkommen.“

1. *Mundhöhle und Anhangshöhlen.* Während nach KRÜGER und VAN DER REIS dem Mundspeichel eine keimtötende Kraft nicht zukommt, haben DOLD und WEIGMANN sehr interessante Feststellungen über die Einwirkung des Speichels auf Diphtheriebacillen gemacht: Er enthält beim Gesunden Schutzstoffe, deren Wirkung teils in Entwicklungshemmung bis Bactericidie besteht, teils in der Fähigkeit, die Diphtheriebacillen in Pseudodiphtherieformen umzuwandeln. Die entstandenen Formen waren allerdings stets wieder in typische Diphtheriebacillen umzüchtbar. Ferner sind im Tränen-, Nasen- und Mundsekret die FLEMINGSchen Lysozyme enthalten, die besonders stark lösend auf bestimmte Staphylo-, weniger auch auf einige Streptokokkenarten einwirken. Eine Mitwirkung des sezernierten Speichels, sowie der anderen genannten Sekrete bei der Aufrechterhaltung der normalen Mundflora ist also sicher. Dies sei besonders betont, da dem Speichel bactericide Kraft meist abgesprochen wurde. Die Vorstellung, daß der Speichel nur durch eine solche Kraft an der Aufrechterhaltung der Mundflora mitwirken könne, ist zu grob, um die physiologische Bedeutung des Speichels für diese zu erfassen.

2. *Magen- und Darmkanal.* Über die Steuerung des Gleichgewichts zwischen gesunder Darmschleimhaut und normaler Darmflora ist experimentell leider sehr wenig bekannt. BESSAU und Mitarbeiter, besonders REICHEL, nehmen an, daß die Sterilität des oberen Dünndarms außer durch die Magensäure auch durch ein Fortwirken der lokalen Gewebssimmunität ins Darmlumen hinein erzielt wird, während LÖWENBERG, GANTER und VAN DER REIS Sekretionsprodukte der lebenden Darmwand nachgewiesen zu haben glauben. Verdauungssekrete

scheinen im Kampfe gegen die lebenden Bakterien jedenfalls nur eine untergeordnete Rolle zu spielen (M. HAHN), und wie in den auch beim Gesunden besiedelten unteren Darmabschnitten der Entwicklung der Flora ihre ganz bestimmte Richtung gegeben wird, ist experimentell nicht untersucht. Über dissoziierende Einflüsse des Darmgewebes und seiner Sekrete auf die Darm-, besonders die Colibakterien ist nichts experimentell bekannt. Wir sind auf Schlußfolgerungen aus fortlaufenden klinischen Untersuchungen an Darmkranken angewiesen, auf die im ersten Teil eingegangen wurde. Wir glauben jedenfalls im Zusammenhang mit den eben genannten Erfahrungen über den Speichel und den gleich anzuführenden über das Vaginalsekret annehmen zu dürfen, daß enge Wechselbeziehungen zwischen den Schleimhäuten und den Keimen bestehen, und daß man die Annahme ablehnen muß, daß sich die Darmflora in vivo verhalte wie im toten Milieu des Reagensglases, daß z. B. eine Keimart durch einfaches Überwuchern einer anderen wachstumskräftigeren zu verdrängen wäre (sog. Antagonismus). Solche Vorstellungen tragen den natürlichen Verhältnissen zu wenig Rechnung, und daher müssen auch darauf aufgebaute therapeutische Methoden, wie die Acidophilus- und Mutaflorbehandlung, gegenüber ihren experimentellen in vitro-Ergebnissen in praxi enttäuschen.

3. *Vagina*. Die bactericiden Kräfte des Vaginalsekrets werden übereinstimmend sehr hoch angeschlagen, so daß man sich eigentlich wundern müßte, daß die normale Vagina nicht steril ist, wenn nicht auch hier stillschweigend vorausgesetzt werden müßte, daß diese bactericide Kraft eine ganz bestimmt und nicht gegen alle Bakterien gerichtete ist. Untersuchungen von SCHOTTMÜLLER haben ein schönes Beispiel dafür gebracht, daß diese Kraft durchaus nicht nur wahllos Bakterien abtötet, sondern die eingedrungenen Keime gewissermaßen zu unterscheiden vermag, indem sie manche davon nicht tötet, sondern zunächst anpaßt, dissoziiert: hämolysierende Streptokokken, an Seidenfäden angetrocknet und in die Vagina Gesunder eingebracht, wurden dort in vergrünende verwandelt und erst nach einigen Tagen, häufig aber während der Beobachtungszeit überhaupt nicht abgetötet.

Die Kenntnisse über die Faktoren des physiologischen Gleichgewichts von Wirt und Keim sind, wie im Vorausgegangenen gezeigt, nur wenig ausgebaut. Es ist zu erwarten, daß ein besseres Eindringen in die Daseinsbedingungen der Keime im Wirtsorganismus manches besser beleuchten wird, da doch die quantitative und qualitative Konstanz der normalen Symbioseflora entsprechend dem phylogenetisch hochentwickelten Parasitismus, den sie darstellt, einem sehr feinen Apparat von physiologischen Funktionen ihr Dasein verdankt, in manchem Sinne feiner noch als dem, der im Krankheitsfalle in Tätigkeit tritt.

## 2. Pathologische Faktoren des Gleichgewichts von Wirt und Keim.

Wie in der Einleitung ausgeführt, ist die Ätiologie der Infektionskrankheiten nicht durch das Schema: Wirt + Erreger = Krankheit erfaßt; das Eindringen des Erregers in den Wirt, die Infektion, ist nicht die alleinige Ursache der Infektionskrankheit. Vielmehr besteht das Wesen derselben in einer Labilisierung des beim Gesunden stabilen physiologischen Gleichgewichtszustandes, deren bakteriologischer Ausdruck eine Veränderung der Symbioseflora ist. Dabei geht bakteriologisch eine kontinuierliche Entwicklung von der normalen Flora über die schrittweise erfolgenden pathologischen Veränderungen — entweder

Überwuchern ortsfremder Formen oder Veränderung ansässiger in pathologische — bis zu dem für die betreffende Krankheit charakteristischen bakteriologischen Befund, und danach tritt im Falle der Heilung eine Normalisierung der Flora unter Eliminierung oder Rückverwandlung der pathologischen Formen Schritt für Schritt bis zum stabilen Gleichgewichtszustand von vorher ein. Die quantitativen und qualitativen Veränderungen der Floren verlaufen also gewissermaßen wie eine Kurve, die langsam anschwillt, ihren Höhepunkt erreicht, eventuell auf diesem verharret und hier endet (Tod des Wirts) oder langsam wieder zur Nulllinie abfällt (Heilung).

In diesem Abschnitt sind also die Funktionen bzw. Funktionsstörungen zu betrachten, die 1. zur Störung und 2. zur Wiederherstellung der normalen Symbiose führen. Diese Zerlegung kann nur begrifflich erfolgen, da beide Funktionen von Anfang an parallel laufen und die *restitutio ad integrum* meist in jedem Entwicklungsstadium der Gleichgewichtsstörung wieder angebahnt werden kann. Trotzdem halten wir hier aus praktischen Gründen an der Zweiteilung fest. Auch sollen wieder wie im vorigen Abschnitt die Funktionen des Wirts von denen des Mikroorganismus unterschieden werden, obgleich, wie ausgeführt, eine scharfe Trennung nicht möglich ist.

a) Störung der normalen Symbiose. Augenscheinlich von exogener Infektion primär ganz unabhängig sind die Fälle, wo ein rein akzidentelles Ereignis die Bedingung für die Symbiosestörung ist, so wenn eine mechanisch grobe Gewebsverletzung die Unterlage für die Ansiedlung ortsfremder oder die Pathogenisierung ortsansässiger Keime abgibt. Das erste ist bei größeren Verletzungen, das zweite bei Wunden in normalerweise besiedelten Höhlen, wie Mundhöhle, Dickdarm, der Fall. Von einem gleichen akzidentellen Ereignis abhängig sind auch eine ganze Reihe ausgesprochener, auch epidemischer Infektionskrankheiten, alle diejenigen, die durch Biß oder Stich übertragen werden. Epidemien dieser Krankheiten sind von anderen dadurch unterschieden, daß die Empfänglichkeit der Wirte kaum wechselt, indem die Infektion praktisch immer auch zur Krankheit führt. Dies ist leicht verständlich, da die wichtigsten natürlichen Schutzmittel (s. Teil I), die der Wirtsorganismus einer Infektion entgegensetzen kann, und die weitgehend das Wesen der Empfänglichkeit ausmachen, umgangen werden. Ähnliches gilt auch für die im Tierexperiment oft angewandte Infektionsart durch parenterale Injektion des infektiösen Agens, wobei für alle Keime mit Ausnahme der im vorausgegangenen genannten Stich- und Bißinfektionen die Übertragungsart von der natürlichen so weit abweicht, daß sie damit nicht verglichen werden kann; so basiert z. B. die sog. Ein-Keimempfänglichkeit für den Tuberkelbacillus auf solchen Versuchen am Meerschweinchen, die keinesfalls auf die natürlichen Verhältnisse beim Menschen übertragbar sind.

Weiter ist eine Störung der Funktionen des Wirts das Primäre in all jenen Fällen, in denen die Symbiose aus dem Gleichgewicht kommt infolge Versagens der im vorausgegangenen Abschnitt über die normale funktionelle Bakteriologie angeführten Gleichgewichtsfaktoren, vor allem der Phagocytose und der lokalen Immunität der Deckgewebe. Die Ursache eines solchen Versagens ist faßbar in den Fällen grober exogener Schädigungen der Gewebe ohne Verletzung, z. B. thermischer und chemischer Art. Ob der unbestimmte Begriff „Erkältung“ hierher gezählt werden darf, ist fraglich. Hier einzureihen sind aber die Symbiosestörungen, die als Folge allergischer Katarrhe auftreten, also z. B. die

pathologische Nasenflora beim Heuschnupfen, die Sputumflora beim Asthma bronchiale u. dgl. Allgemeiner gesprochen zählen alle bakteriologisch abnormen Befunde bei konstitutionellen Krankheiten hierher, wie diejenigen im Stuhl bei Durchfällen infolge konstitutionell minderwertiger Verdauungsarbeit, oder die an den Tonsillen bei rezidivierender Angina. Was als konstitutionell angesehen werden kann und was nicht, ist freilich nicht immer klar. Doch ist an dem sekundären Auftreten der Symbioseflora in diesen Fällen trotz ihrer für den Verlauf der Krankheit dann oft ausschlaggebenden Rolle festzuhalten. Das Primäre ist die abnorme Funktion der Regulationsvorrichtungen des Wirtsorganismus.

Weniger ausgesprochen sekundär ist die Rolle der Mikroorganismen bei der sog. endogenen oder Selbstinfektion. Darüber, was unter diesem Begriff zu verstehen ist, gehen die Meinungen oft auseinander (vgl. bei GOTSCHLICH). Man unterscheidet gelegentlich die Selbstinfektion mit Saprophyten und die mit pathogenen Keimen infolge vorausgegangener latenter Infektion. Insoweit als es sich bei der letzteren Art um eine Erkrankung mit spezifischen, normalerweise ortsfremden Keimen handelt, z. B. beim Ausbruch eines Tetanus nach lange ruhender Infektion, liegen die Verhältnisse klar. Wo dies aber nicht der Fall ist, wo vielmehr das Überwiegen von ortsansässigen Keimen oder deren nahverwandten Formen die Erkrankung begleitet, da kann es auch eine Variation dieser Keime sein, die zu dem neuen bakteriologischen Befund führt. Es sei hier auf das Beispiel der Angina im I. Teil verwiesen. Wenn REICHEL und JORDAN sagen, „daß die hämolytischen Streptokokken bei der akuten Tonsillitis Folge und nicht Ursache der Gewebsumstellung sind“, und wenn neuerdings auch GUNDEL sich wenigstens für einen Teil der Anginen dieser, auch von uns früher schon vertretenen Auffassung anschließt, allerdings dabei doch von einer „sekundär einsetzenden, massenhaften Vermehrung hämolytischer Streptokokken“ spricht, so liegt darin offenbar die Meinung, daß es sich um eine autochthone Verwandlung der bodenständigen Mundstreptokokken in hämolytische unter dem Reiz des krankhaft gewordenen Gewebes der Tonsillen handelt. Mit dieser Annahme wird der Schlüssel zu vielen bakteriologischen Befunden gewonnen, von denen im Teil I die Rede war, und gewinnt die Selbstinfektion erst die ihr zukommende Bedeutung. Die exogene Infektion kann in manchen Fällen mitspielen, wichtiger aber als diese ist für das Zustandekommen sehr vieler infektiöser Erkrankungen, so von Puerperalfieber, Katarrhen aller Schleimhäute, Anginen, Appendicitis und Enterocolitis u. a. der Zustand des Wirtsorganismus. Für Bronchopneumonien ist die Selbstinfektion sicher, für die croupöse wird sie neuerdings besonders von GUNDEL energisch abgelehnt, obgleich auch bei ihr manches, besonders der Mangel einer direkten Übertragbarkeit in den meisten Fällen, gegen die primäre Bedeutung der exogenen Infektion spricht. Einen entsprechenden Vorgang wie bei der Angina nimmt DRESEL auch für den Typhus abdominalis an, wenn er glaubt, daß im Wirt aus dem an sich harmlosen *Bacterium typhi flavum* bei Empfänglichkeit mit der Erkrankung des Wirts am Typhus abdominalis Typhusbacillen entstehen können. Die Tatsache der Kontagiosität einer Erkrankung ist jedenfalls nicht notwendig an die exogene Ansteckung mit virulenten und typischen Bacillen gebunden. Übrigens hat auch DOERR beim Herpes schon seit Jahren den Standpunkt vertreten, daß der nicht nur zufällige, sondern sogar willkürliche „Beginn

einer Infektkette“ in den Bereich des Möglichen gezogen werden muß. Die im gesunden Zustand des Wirts mit ihm im Gleichgewicht befindlichen und daher stabilen Keime bekommen durch die Dysfunktion der das Gleichgewicht erhaltenden Kräfte einen Anstoß zur Veränderung; diese wird nachweisbar nicht nur durch die morphologischen Veränderungen, sondern auch durch funktionelle Variation (Virulenzsteigerung). Die Aggressivität gegen den Wirt nimmt mit der Variation zu und es kann zum Erwerb neuer Organotropien kommen, wie dies ebenfalls schon im Teil I, besonders am Beispiel des *Dyspepsiecoli*, beschrieben wurde. Eine Kontagiosität durch solche veränderte Keime, also der Beginn einer Infektkette, erscheint durchaus möglich. Auf solche Vorgänge wird auch noch im nächsten Abschnitt über die das stabile Gleichgewicht wieder herstellenden Kräfte einzugehen sein; sind doch diese im Prinzip identisch, jedenfalls sind wir heute noch nicht in der Lage, Variabilität erzeugende und beschränkende bzw. rückgängig machende Kräfte zu unterscheiden, müssen uns vielmehr damit begnügen, solche „Dissozine“ überhaupt erst kennen zu lernen. Auf die prinzipielle Bedeutung der Erkenntnis, daß die Entstehung einer Infektionskrankheit nicht auf ein Lebewesen als solches, sondern nur auf eine Zustandsform eines solchen oder auch des Wirts zurückgeführt werden muß, wird im III. Teil noch eingegangen werden.

Schließlich bleibt noch in der Kette der möglichen Gleichgewichtsstörungen zwischen Wirt und Keim das von außen kommende Eindringen eines den normalen Symbionten fernstehenden Keimes mit folgender Haftung und Störung der Gleichgewichtsfaktoren, also die eigentliche exogene Infektion. Sie ist freilich noch nicht gleichbedeutend mit Infektionskrankheit. Auch bei ihr sind noch die das Gleichgewicht beeinflussenden Faktoren von beiden Seiten, Empfänglichkeit von seiten des Wirts, Infektiosität von seiten des Keims, von Einfluß. Sie bestimmen die Schnelligkeit der Vermehrung, die Ausbreitung und die Wirkung des Keims, d. h. ob sich der Wirt mit ihnen ohne oder nur mit Störung seines Allgemeinzustandes in Symbiose zu setzen vermag, und auch sie sind im Verlauf dieser Gleichgewichtsstörung nicht starr, sondern veränderlich. Im übrigen kann „die praktisch ungemein wichtige Frage, wo und in welchem Umfange bei Infektionskrankheiten überhaupt eine echte Ansteckung gesunder Individuen möglich ist, und wie weit eine Disposition für die Entstehung der Krankheit anzunehmen ist, nur für jede Infektion gesondert beantwortet werden“ (B. LANGE)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Es ist hier der Ort, kurz auf eine Stellungnahme GUNDELS zu einer meiner Arbeiten einzugehen. Er weist in seiner jüngst erschienenen Monographie „Die Typenlehre in der Mikrobiologie“ auf die Arbeiten von E. WIRTH hin, der die Anwesenheit von hämolysierenden Streptokokken im Rachen für nicht physiologisch hält und ausführt, daß die Träger dieser Keime fast immer einen geringfügigen, nur genauer Untersuchung erkennbaren Krankheitsprozeß in der Nase oder den Mandeln haben. GUNDEL glaubt nun, darin einen Beweis für die ätiologische Bedeutung dieser Keime sehen zu müssen. Auf WIRTHS Untersuchungen bin ich schon oben eingegangen; meine Ergebnisse stimmen durchaus mit den seinen überein. Irgendeine Begründung für die ätiologische Bedeutung der hämolysierenden Streptokokken ist mit diesen Feststellungen aber nicht gegeben. Mir scheinen sie vielmehr für meine Auffassung vom sekundären Erwerb der Hämolyse infolge des Krankheitsprozesses zu sprechen: Darüber kann kein Zweifel sein, daß es ohne örtliche oder allgemeine Disposition nicht zu solchen Prozessen kommt, und es leuchtet eher ein, daß die auf Grund der vorhandenen Disposition beginnende Erkrankung zur Veränderung der stets anwesenden Flora führt, als daß zur Disposition erst noch der Faktor der zufälligen exogenen Infektion mit

b) Wiederherstellung der normalen Symbiose. Die Kräfte, durch welche die gestörte Symbiose wieder normalisiert wird, sind letzten Endes nur ein kleiner Ausschnitt aus der Summe sämtlicher Heilungsfaktoren, und zwar derjenige, der mit den Symbionten, den ortsfremden und ansässigen Mikroorganismen, in unmittelbare Wechselwirkung tritt. Auch hier kann der Wirt wieder zwei Wege gehen: er kann die störenden Symbionten töten, oder aber allmählich entgiften und morphologisch zu normalen Symbionten abwandeln. Hier soll nur dieser Abschnitt ins Auge gefaßt werden, auch von den der Heilung dienenden serologisch spezifischen, erworbenen Fähigkeiten des Wirts soll nur insoweit die Rede sein, als sie zu den Mikroorganismen in unmittelbare Beziehung treten.

Die grundsätzliche Erkenntnis, daß nicht alle Krankheitskeime im infizierten Wirt zu sterben brauchen, sondern daß sie im Tierkörper eine Umwandlung in harmlose Symbionten erfahren können, knüpft sich vor allem an die Arbeiten MORGENROTHS, NEUFELDS und ihrer Mitarbeiter. Die Arbeiten von NEUFELD und Mitarbeiter über die Diphtheriebacillen wurden sowohl in der Einleitung, wie im I. Teil mehrfach angeführt; sie zeigten, daß Diphtheriebacillen sich im Wirt in Pseudodiphtheriebacillen umwandeln können. MORGENROTH zeigte mit seinen Mitarbeitern, daß hämolysierende Streptokokken sich im Tierkörper in vergrünende umwandeln können; KUCZYNSKI und WOLF nahmen in Fortsetzung von MORGENROTHS Untersuchungen sogar die Umwandlung von Pneumokokken in vergrünende Streptokokken an. In allen diesen Arbeiten wird der größte Wert darauf gelegt, daß solche Umwandlungen durch immunbiologische Vorgänge im Wirt veranlaßt werden, jene Vorgänge, für die MORGENROTH die Bezeichnung „Depressionsimmunität“ prägte. Um sich ein Bild von der Art und Weise zu machen, wie der Wirt eine solche Umwandlung erreicht, genügt es nicht, auf die Erfahrungen der künstlichen Bakterienkultur zurückzugreifen. Bei dieser werden Umwandlungen von Bakterien am besten durch ungünstige Nährbodenverhältnisse hervorgerufen, sog. Hungernährböden; im Wirt ist der Nährboden immer das lebende Gewebe, und doch vermehrt sich zu Beginn der Krankheit der Mikroorganismus auf demselben Nährboden, auf dem er später verschwindet. Zudem ist die Umwandlung in diejenige Form der Symbiose, die Wirt und Keim ein ungestörtes Weiterleben ermöglicht, wie oben ausgeführt, auch für den letzteren der Erhaltung der Art dienlicher, und es ist daher falsch bzw. anthropozentrisch gesehen die Umwandlung als „Schädigung“ anzusprechen.

Verdrängung der ortsansässigen Flora hinzutreten muß, den man für solche chronischen geringen Prozesse in Nase und Mandeln kaum verantwortlich machen kann. — Dem Befund „Hämolysierende Streptokokken“ messe ich symptomatisch große Bedeutung zu; das geht wohl aus dieser Arbeit einwandfrei hervor. Er sagt jedoch nichts über eine ätiologische Beziehung. Auch wird die Unterscheidung der hämolysierenden von den anderen Streptokokken keineswegs überflüssig, wie GUNDEL mir entgegenhält, sondern bleibt als besondere Zustandsform in voller Bedeutung. Ihre Einordnung in einen besonderen Typus wird ebenfalls nicht unmöglich, nachdem ja gerade unter anderem GUNDEL an Pneumokokken experimentell bewiesen hat, daß die Typen keineswegs beständig sein müssen, sondern unter Umständen auch in vitro ineinander übergeführt werden können, deshalb aber doch ihre Bedeutung als Typen behalten. Einen irgendwie bestehenden, heute noch ungeklärten Zusammenhang von spontaner und Phagohämolyse möchte ich freilich vermuten (vgl. S. 422—426) und ich glaube auch nicht, damit eine physiologische Unwahrscheinlichkeit auszusprechen. Trotz der interessanten Einwendungen von GUNDEL muß ich daher an meinem Standpunkt festhalten.

Die Vorgänge im Körper können nicht ohne weiteres mit denen auf schlechten Nährböden gleichgesetzt werden. Die Untersuchung muß sich vielmehr auf die variationsfördernden, im Wirt wirksamen Kräfte richten. Das bisher darüber Bekannte bietet nur unvollkommene Anhaltspunkte zur Erklärung der Vorgänge. Es zerfällt in folgende Gruppen:

1. Versuche über Einwirkung der allergischen Kräfte des Wirtes auf den Keim *in vivo*.

2. Versuche über unmittelbare Einwirkung lebender bzw. überlebend-absterbender Zellen und Gewebe auf in Vermehrung befindliche Keime *in vitro*.

3. Versuche über Einwirkung von isolierten Körperflüssigkeiten, wie Serum, Speichel, Harn, Exsudate, Liquor cerebrospinalis, Gewebeextrakte, auf solche Keime.

4. Versuche über variationsfördernde Kräfte, die an sich vom Wirtsorganismus unabhängig zu sein scheinen und auch sonst in der freien Natur wirksam sind, aber trotzdem auch im Wirt eine Rolle spielen: in erster Linie die Bakteriophagie.

5. Versuche, eine variationsfördernde Kraft im Wirt künstlich, besonders medikamentös herbeizuführen.

1. Die Versuche über Einwirkung der allergischen Kräfte des Wirtsorganismus auf den Keim *in vivo* befaßten sich im Anschluß an die Arbeiten MORGENROTHS einerseits, ROSENOWS andererseits hauptsächlich mit den Streptokokken erkrankungen im weitesten Sinne, angefangen vom gewöhnlichen Rheumatismus bis zur akuten Streptokokkensepsis. Die Aufmerksamkeit wendet sich dabei freilich mehr dem Zustandekommen der Krankheitserscheinungen am Menschen, als dem Einfluß der Krankheit auf die Keime zu. Es soll daher hier nicht auf die vielen interessanten einschlägigen Arbeiten besonders der Pathologen (SIEGMUND, DIETRICH, KLINGE) eingegangen werden. Nur so viel sei daraus festgehalten, daß der Wirtsorganismus im Verlauf einer Erkrankung durch „Umstimmung“ die Fähigkeit bekommt, Ausbreitung und Lokalisation der Keime maßgebend zu beeinflussen. Daß er dabei auch auf die Morphologie einen mutierenden Einfluß erwirbt, das geht aus den Arbeiten MORGENROTHS und seiner Mitarbeiter hervor. Und ROSENOW vertritt seit langem die Meinung, daß der Keim nicht nur morphologisch, sondern auch funktionell im Wirt zur Mutation gebracht wird, was sich in der Erwerbung elektiver Lokalisationsfähigkeit kundtue. Der große und wichtige Fragenkomplex darf hier als bekannt vorausgesetzt werden. Die in unserem Zusammenhang wichtigen, auf den Keim einwirkenden Kräfte werden zusammengefaßt unter dem Begriff der spezifischen und unspezifischen Allergie. Im einzelnen kann über den Zusammenhang von Allergie und Bakterienvariabilität freilich nur wenig berichtet werden. Es bestehen bestimmt enge Beziehungen; der Mechanismus derselben ist ungeklärt, hauptsächlich weil die Verhältnisse im Tierversuch sehr unübersichtlich sind. Darüber, was davon *in vitro* reproduzierbar ist, wird in den nächsten Abschnitten die Rede sein. Es ist nur ein Teil von den vielen Funktionen, die *in vivo* zusammenwirken.

2. Verschiedene, meist von ganz anderen Fragestellungen ausgehende Forscher haben gefunden, daß überlebende Gewebe *in vitro* auf Keime einen so starken variationsfördernden Reiz ausüben, wie es bei Kultur auf künstlichen Nährböden nicht erreicht werden kann. Ich nenne hier NEUFELD und LEWINTHAL,

mit denen KLUMPEN und GUNDEL übereinstimmen, die sich mit der Variabilität der Pneumokokken beschäftigten, ferner GINS und JERMOLJEW, die ähnliches für Diphtheriebacillen feststellten. Eigene unveröffentlichte Versuche an Colibacillen haben gezeigt, daß diese bei Zusatz von Tierorganen zu Spezialplatten (GASSNER-Platten) nach der GINSSchen Methodik unter anderer Vergärung des Zuckers — die Platten werden gelb wie bei den Paratyphuskeimen — wachsen als normal, wenn sich dieses differente Wachstum auch nicht in weiteren Unterkulturen fortführen ließ. Hierher gehört auch der Hämolyseverlust bei Streptokokken durch Phagocyteneinwirkung *in vitro*. — Offenbar sind diese vom Gewebe ausgehenden bakterienverändernden Kräfte fest an das Leben der Zellen gebunden, da sie nur mit frischem Gewebe erreichbar sind. Eine genauere Vorstellung können wir uns zur Zeit von ihnen nicht machen. Um Antikörper im serologischen Sinne (Alexine, Dissozine) kann es sich dabei kaum handeln, da nicht eine humorale, sondern eine direkte Gewebswirkung vorliegt.

3. Daß auch Körperflüssigkeiten stark variationsfördernd wirken können, geht aus verschiedenen in der Literatur verstreuten Angaben hervor: so fand LEWINTHAL unter der Einwirkung von Kaninchennormalserum Umwandlung echter Diphtheriebacillen in Pseudodiphtheriebacillen vom HOFMANNschen, ja auch vom Typ der Xerosebacillen. Es sei hier auch nochmals auf die Versuche von DOLD und WEIGMANN über die variationsanregende Wirkung des Speichels auf die Diphtheriebacillen verwiesen. BECK und BRAUN beschrieben die Verwandlung von hämolysierenden Streptokokken, Pneumokokken, Viridans- und Mundstreptokokken in Enterokokken vom Typus B bei Züchtung in menschlichem Urin, Versuche, die freilich scharfen Widerspruch von K. MEYER hervorriefen. Hier seien auch länger zurückliegende Untersuchungen von WEICHARDT mit SCHITTENHELM angeführt, die unter Einwirkung abiureter Gewebsextrakte nicht nur Virulenzänderung, sondern auch Beeinflussung des Kohlehydratabbaues von Streptokokken erhielten und dies als „Aktivierung“ der Streptokokken bezeichneten.

Zu diesen Wirkungen normaler Flüssigkeiten treten nun die spezifischen bei allergisierten Wirten. Es ist auch tatsächlich nachgewiesen, daß spezifische Antikörper variationsanregend auf Keime einwirken können, wengleich die Bedeutung dieser Beobachtung unter natürlichen Verhältnissen zweifelhaft ist. Als Beispiel seien hier die Untersuchungen angeführt, die sich mit der Kultur von „pathogenen“ Keimen in ihren spezifischen Antiseren befassen, und die neben den mikroskopischen Veränderungen und neben dem Geißelverlust mit Unbeweglichkeit und Verlust des Giftbildungsvermögens auch häufig zu Verschleimung und Veränderung der Kolonienform und -größe führten, so die Versuche von BERNHARDT an Diphtheriebacillen, diejenigen von BRAUN und FEILER, FEILER, LUSENA und JANAGISAWA (zit. nach STICKL) an Typhusbacillen, von FRIEL, STRYKER (zit. nach H. SCHMIDT) bei Pneumokokken, von FRIED bei BANG-Bacillen, von KIRCHNER sowie COURMENT und GARDÈRE bei Tuberkelbacillen. Veränderung des antigenen Vermögens unter Serumeinwirkung ohne morphologische Abweichung sind außerdem an Spirochäten und Trypanosomen gut studiert (KROÓ). Ob solche Einflüsse von isolierbaren, speziell dissoziierenden Antikörpern oder aber von denselben, die bei stärkerer Einwirkung abtöten, also den Bakterizidinen, ausgeübt werden, wäre noch zu untersuchen; unspezifische Bakterizidine sind jedenfalls in fast allen Körperflüssigkeiten mehr oder



weniger enthalten, spezifische für viele Bakterien ebenfalls leicht zu gewinnen, während über „Dissozine“ vorerst so gut wie nichts bekannt ist.

4. Ein variationsförderndes Prinzip, das nicht notwendig vom Wirt auszugehen scheint, aber im Krankheitsfalle in ihm doch häufig wirksam ist, wie schon im ersten Teil ausgeführt, ist der Bakteriophage, das Agens des TWORT-D'HÉRELLESchen Phänomens, oder wie es auch genannt wird, das Bakteriolyisin. Seine bakterientötende Kraft ist für seine physiologische Bedeutung zwar sicher ungemein wichtig, jedoch zumindestens theoretisch noch interessanter ist seine variabilitätsanregende Wirkung, die zuerst lange unbeachtet blieb und erst in den letzten Jahren stärker betont wird. Es sei hier insbesondere auf die Monographie von HODER „Bakterienveränderung durch Bakteriophagenwirkung“ verwiesen. Die wachsende Kenntnis vom Phagen hat das Verständnis für manche vorher undeutbare Beobachtungen an der Flora des Menschen eröffnet. Sein Nachweis ist jedoch nicht immer leicht, und so erklärt es sich, daß den Angaben D'HÉRELLES von der ungemeinen Verbreitung der Phagen viele negative Untersuchungen gegenüberstehen. Wenn daher in einen Fall Floraveränderungen in vivo auf einen wirklich nachgewiesenen Phagen bezogen werden können, da er in vitro dieselben zu reproduzieren imstande ist, so muß in anderen Fällen, wo die gleichen Veränderungen auftreten, ohne daß es gelingt einen Phagen nachzuweisen, entweder ein technisches Unvermögen bei der Untersuchung vorliegen oder aber es gibt noch andere, dem Phagen in der Wirkung ähnelnde Kräfte, die zum selben Effekt führen. Die Entscheidung über diese beiden Möglichkeiten kann hier offen gelassen werden. Der Phage soll hier nur als *ein*, wenn auch zur Zeit das einzige näher bekannte Agens dieser Art behandelt werden. Gerade im Darm der Wirte, wo vom Phagen am besten eine physiologische Wirkung gesehen wird, „spielen sich neben den Bakteriophagenprozessen noch irgendwelche für die Organismen schädliche Prozesse unbekannter Natur ab“, die es dringend erheischen, „eine Methodik zu suchen, die die Möglichkeit bietet, die mikrobiologischen Prozesse unter denselben Bedingungen zu erforschen, wie sie im Darm des Tierkörpers vor sich gehen“ (RUTSCHKO).

Die Bedeutung des Phagen für das Gleichgewicht zwischen dem Wirt und seinen Symbionten näher erfassen wollen, heißt heute noch eine Menge von Fragen aufwerfen, die der genauen Beantwortung harren. Sicher ist soviel, daß im Darm, dem wichtigsten Fundort des Phagen, sowohl bei Gesunden, als auch bei Kranken Phagen gefunden werden können. Im allgemeinen sind Phagen aus normalem Darminhalt des Menschen nur schwach wirksam, können allerdings oft künstlich verstärkt werden; der Darm eines Kranken ist ein ergiebigerer Fundort. Am Tier kann darüber keine bestimmte Angabe gemacht werden; bei vielen Tieren, so besonders bei den Hühnern, ist der normale Darminhalt schon eine ergiebige Phagenquelle. Sicher ist weiter, daß im Darm vom Menschen Phagen enthalten sein können auch gegen nichtanwesende Bakterien, z. B. Dysenteriephagen im gesunden Darm oder im Darm eines Typhuskranken. Ob die betreffenden Bakterien dann vorher vorhanden waren, läßt sich nicht immer mehr feststellen; Phagen, die ohne ihr spezifisches Bacterium künstlich in den Darm eingebracht werden, verschwinden im allgemeinen wieder nach kürzerer oder längerer Zeit. Sicher ist ferner, wie schon im I. Teil beschrieben, daß einwandfreie phagische Bakterienveränderungen nur an pathologischen Floren zu beobachten sind, dann aber auch, daß nicht bei jedem Krankheitsfall an

Typhus, Ruhr usw. spezifische Phagen im Darm gefunden werden können. Aus diesen Tatsachen kann soviel abgeleitet werden, daß Phagen im Wirt gewissermaßen latent vorhanden sein können; daß ihr Intätigkeittreten an eine Symbiosestörung im Wirt gebunden ist, daß aber nicht jede Symbiosestörung phagisch beeinflußt wird. Die ursprüngliche Theorie von D'HÉRELLE, der das ganze bakteriologische Krankheitsgeschehen als nichts anderes wie einen Kampf zwischen dem Keim und den zugehörigen Phagen auffassen wollte, läßt sich also keinesfalls halten. Das auch von D'HÉRELLE herangezogene „alte Bild“ — wie DOERR in diesem Zusammenhang ironisch sagt — des Kampfes, das leider auch in dem Wort „Phage“ enthalten ist, ist also auch hier falsch. So viel ist aber doch sicher, daß der Phage nicht als physiologisch belanglose Erscheinung angesehen werden kann, sondern für die Infektionspathogenese irgendeine Rolle spielen muß.

Systematische Untersuchungen größeren Umfangs über das Vorkommen von Phagen im menschlichen Stuhl sind mir nicht bekannt, so daß darüber Genaueres nicht ausgesagt werden kann. Die große Schwierigkeit solcher Untersuchungen liegt vor allem in folgenden drei Gründen: Einmal kann nie mit Sicherheit gesagt werden, daß ein Stuhl phagenfrei ist. Das liegt in der Natur des Phagen, der nur dann nachweisbar wird, wenn man zufällig mit einem Bakterienstamm arbeitet, auf den er paßt. Insbesondere ist dies erschwerend für die Untersuchung auf Coliphagen, da es wohl besonders phagenempfindliche Colistämme, aber keinen auf alle Colistämme einwirkenden Phagen gibt; je mehr Stämme mit einem Stuhlfiltrat untersucht werden, um so öfter gelingt es, Phagen nachzuweisen; aber es ist nie möglich, mit „allen“ Stämmen zu arbeiten, da es ja unendlich viele gibt. Zweitens kann ein Phage, auch ein starker, wohl vorhanden, aber nicht nachweisbar sein, weil er an zufällig im Stuhl enthaltene adsorbierende Stoffe gebunden ist. Und endlich und hauptsächlich ist, wie uns eigene Erfahrungen gezeigt haben, das Arbeiten mit frischen Phagen aus menschlichem Stuhl, ein ganz anderes als das mit gefestigten Phagen, wie ich diejenigen bezeichnen möchte, mit denen in Laboratorien gearbeitet wird, die sich um die Erforschung des Wesens der Bakteriophagie bemühen: während diese, wohl infolge häufiger Passagen, in ihrer Wirkung und Stärke eine gewisse Konstanz erreicht haben, erhält man aus Stuhlfiltraten nur allzuoft flüchtige, mehr oder weniger schwache und verschieden wirkende Phagen, deren Konservierung über mehrere Filterpassagen nicht gelingt. Auch OTTO, MUNTER und WINKLER beschreiben das plötzliche Aussetzen der Phagenwirkung im Verlauf der Weiterzüchtung aus unerklärlichen Gründen; es kann in weiteren Passagen wieder rückgängig werden, bleibt aber gerade bei frisch isolierten Phagen nur allzu häufig ganz aus. Nach meinen Erfahrungen an frisch isolierten Coliphagen gelingt auch die Verstärkung oft nicht. Die Wirkung frischer Phagen ist überhaupt oft schwer zu erkennen, da wohl die einen typisch phagieren, andere aber nur einen mehr oder weniger deutlichen Hämolyseeffekt oder eine schleimige Reizzone oder rasen-, nicht lochförmige Wachstumshemmung hervorrufen. Kurzum, das Arbeiten mit frischen Phagen gibt dem Untersucher täglich neue Rätsel auf, wodurch es freilich gerade so anziehend ist, und zeigt immer wieder, wie unvollkommen die natürlichen Vorgänge in der künstlichen Kultur erfaßt werden. Gerade wie die Stuhlbefunde bei Darmkranken ein ungeheuer mannigfaches Material an Wachstumsformen bieten, so auch die experimentellen Untersuchungen mit Coliphagen. So viel erweist sich als gewiß, daß Phagen sehr verbreitet, wenn nicht vielleicht latent

in allen Stühlen enthalten sind und für die Bakteriologie des Darmes eine wichtige Bedeutung haben.

Wo der Phage im Gleichgewicht von Wirt und Keim angreift, ist nur wenig geklärt. Einige Autoren (GERARDS, SMITH, NELSON, zit. nach HODER) beschreiben eine deutliche Beförderung der Phagocytose von Keimen unter Phagenwirkung *in vitro* und *in vivo*. Außer der in der Kultur darstellbaren variationsfördernden und lysierenden Einwirkung auf die zugehörigen Bakterien greift er jedenfalls auch noch irgendwie direkt am Wirtsorganismus an, wie das spontane Vorkommen von gegen Phagen gerichteten Antikörpern im Serum, den sog. Antilysinen oder Antiphaginen, zeigt, das SONNENSCHNEIN beschrieben und zu einer diagnostischen Reaktion ausgebaut hat.

Eine wichtige Frage ist folgende: Wirkt sich der Phage, wenn er im Wirtsorganismus in Tätigkeit tritt, immer nur in der gleichen Richtung aus, d. h. tötet oder verändert er nur die vorhandenen abnormen Keime, so daß sich die Flora dadurch wieder normalisiert? Dies müßte ja nach D'HÉRELLES Auffassung vom Phagen als Bakterienparasit angenommen werden. Aus der experimentellen Forschung über Phagen ist bekannt, daß er „pathogene“ Keime freilich, indem er sie von ihrem virulenten Typus entfernt, „unschädlicher“, ja sogar avirulent macht, wirkt er dagegen auf apathogene Keime, soweit sie pathogenen verwandt sind, z. B. *Bacterium coli*, so führt deren Variation unter Umständen zu einer Annäherung an pathogene Formen, morpho- und serologisch (vgl. HODER). Auch hier darf also der anthropozentrische Schädlichkeitsgesichtspunkt (Pathogenität!) nicht vorangestellt werden. Der Phage als variationsförderndes Agens führt, je nachdem wo und wann er angreift, bald zu abnormen Floraverhältnissen, bald normalisiert er eine vorher abnorme Flora. Nur wenige Autoren haben sich bisher mit der physiologischen Bedeutung des Phagen beschäftigt, und dann so, daß gefragt wurde, ob der Phage neben seiner „nützlichen“ auch eine „pathogene“ Wirkung haben könnte. So hat SONNENSCHNEIN vermutet, daß die unter Phagenwirkung widerstandsfähiger gewordenen Schleimformen eine Verlängerung oder Herausbildung des Bacillenausscheidertums verursachen und damit den Wirt schädigen könnten, und spricht daher von einer „Bakteriophaginose“. Sowohl er wie auch F. KAUFMANN erörtern die Möglichkeit einer Virulenzsteigerung der Schleimformen gegenüber der Normalform. NEISSER verhält sich gegenüber einer pathogenen Wirkung des Phagen skeptisch. — Ich habe schon früher darauf hingewiesen, daß der Phage weder als pathogenes Agens noch als Abwehrmittel physiologisch verstanden werden kann, sondern „nichts weiter als Parasit“ darstellt. Zumindesten wäre die Tatsache, daß während spezifischer Darmerkrankungen und bei Anwesenheit des spezifischen „Erregers“ gerade an der Coliflora des Darms starke phagische Erscheinungen zu beobachten sind, weder unter dem einen noch unter dem anderen Gesichtspunkt zu begreifen.

Es erscheint nach alledem wohl verständlich, warum in der Frage der Brauchbarkeit des Phagen für therapeutische Bedürfnisse keine Einigkeit zu erzielen ist<sup>1</sup>. Es geht nicht an, ihn schlechterdings als nützlich anzusehen und so zu verwerten und es hat auch nicht an Stimmen gefehlt, die unter Umständen vor einer Gefahr der Phagenbehandlung warnten. Die Möglichkeit einer therapeutischen Ausnützung soll damit nicht von der Hand gewiesen werden.

<sup>1</sup> Vgl. Referat von HODER: Über die Bakteriophagen in der Therapie.

Der Phage ist also ein wichtiges Agens bei den Gleichgewichtsstörungen der Symbiose von Wirt und Keim. Zur Begründung dieser Auffassung sollen noch einige Tatsachen erörtert werden: Der Phage wird offenbar vom Bacterium selbst produziert und ist ein enzymähnliches Agens. Nach dieser heute vorherrschenden Meinung, die vor allem durch OTTOS und MUNTERS Arbeiten über die Gewinnung des bakteriophagen Lysins „aus Bakterien allein“, also unabhängig von einem lebenden Wirt als gut begründet angesehen werden kann, könnte es erscheinen, als ob die Bakteriophagie mit der Symbiose von Wirt und Keim gar nichts oder eigentlich nur zufällig zu tun hätte. Wann aber entsteht der Phage unter natürlichen Verhältnissen? Es müssen hierbei doch irgendwelche besonderen Bedingungen beteiligt sein, die die Symbionten des Menschen nur in ihm vorfinden. Jedenfalls weisen die Fundorte in der freien Natur, Flußläufe, Abwässer usw., immer wieder darauf hin, daß alle Phagen letzten Endes im Körper eines Wirtes entstanden sind; auch bei den Phagen der bakteriellen Pflanzensymbionten weist der Fundort auf die Wirtspflanze hin.

Die Bakteriophagie war lange Jahre eine einzig dastehende Erscheinung, deren Einreihung unter gleichartige bekannte Naturvorgänge unmöglich war. Eine große Skepsis in ihrer Bewertung für die pathologische Physiologie war daher berechtigt. In den letzten Jahren haben OTTO, SACHS u. a. Autoren darauf hingewiesen, daß ähnliche, für die Pathogenese sehr bedeutungsvolle Verhältnisse bei den übertragbaren Tiertumoren vorliegen. So ist besonders das Virus des Roussens Hühnersarkoms imstande, Blutmonocyten in Sarkomzellen umzuwandeln, also „die Variabilität einer Zelle anzuregen“. In künstlichen Gewebekulturen kann man dasselbe mit Teer und anderen Stoffen erreichen, wonach das Ultrafiltrat solchen künstlich erzeugten Sarkomgewebes alle Eigenschaften des Sarkomvirus hat (CARREL). Dieses Virus ist also auch ein vermehrungsfähiges, überimpfbares Erzeugnis einer abgearteten Zelle, ebenso wie der Phage. Sodann ist das Zusammenwirken ultrafiltrabler Vira mit Bakterien auch in der Infektionspathologie in den letzten Jahren mehrfach vermutet, zum Teil bewiesen worden. SHOPE (zit. nach K. MEYER) hat für eine der Influenza nahestehende Schweineseuche gezeigt, daß ihre künstliche Übertragung nur durch kombinierte Einimpfung eines Virus mit einem Bacterium möglich ist, und es ist zu vermuten, daß auch die menschliche Grippe eine ähnliche Genese hat. Ob sich die infektiösen Vira auch als Enzyme abgearteter Wirtszellen auffassen lassen, wird heute vielfach erörtert. Ich erinnere auch an das Fleckfieber (Proteus X 19 + Virus?) und an den Scharlach (Streptokokken + Virus?, ZLATOGOROW, LANDSTEINER u. v. a.). Die Virusforschung befindet sich noch zu sehr im Fluß, rückt aber die Bakteriophagie in ein neues Licht, läßt sie jedenfalls, auch wenn sie den Phagen selbst nicht als ein Virus aufzufassen erlaubt, nicht mehr als isoliert dastehendes naturwissenschaftliches Phänomen erscheinen.

Bei der Besprechung der Bedeutung des Phagen für die Symbiose von Wirt und Keim kann schließlich nicht unerwähnt bleiben die Phagoimmunität, d. h. die Tatsache, daß Phagen gegenüber dem Wirt antigen wirken und daß spezifische Antikörper gegen Phagen, sog. Antiphagine, auch unter natürlichen Verhältnissen, also nicht nur bei künstlicher Immunisierung, sondern spontan bei Erkrankungen wie Typhus, Ruhr u. a. vorkommen. In dieser Beziehung verhält sich daher der Phage zum Makroorganismus zweifellos wie ein Virus. Hierbei gerät die Betrachtung unter dem Gesichtspunkt „pathogen oder apathogen“

in unlösbare Schwierigkeit; faßt man die nützliche Wirkung des Phagen ins Auge, so widerspricht seine antigene Eigenschaft unter natürlichen Verhältnissen allen Erfahrungen, die uns die Antikörperbildung als einen Abwehrmechanismus hat erkennen lassen; bewertet man seine pathogene, schädliche Wirkung stärker, so verlieren die einwandfreien Beobachtungen über Virulenzschwächung pathogener Bakterien durch Phagen bzw. über die Abtötung derselben ihre Grundlage. Wenn man den Phagen im Vergleich zum Wirt überhaupt auf eine Stufe mit visiblen Bakterien setzen will, so würde am ehesten der Vergleich mit den normalen Symbionten des Körpers, z. B. dem *Bacterium coli* zutreffen, die im Gesundheitszustand ebenfalls latent bzw. „nützlich“ erscheinen und erst bei einer Erkrankung des Wirts schädlich und dann auch antigen werden können, wobei aber die Krankheitsspezifität des Phagen (Ruhr-, Typhus- usw. Phage) nicht unterzubringen ist. Er muß daher, auch weil er nach der vorherrschenden Meinung ja nur ein Abkömmling lebender Bakterien ist, nicht wie die bakteriellen Symbionten, sondern als ein das Gleichgewicht von Wirt und Keim regulierendes Prinzip im obigen Sinne eingereiht werden.

5. Im Rahmen der auf die Symbionten des Wirts in diesem selbst verändernd einwirkenden Kräfte sind schließlich noch die artefiziellen zu nennen, als deren bestbekanntes Beispiel die Chemotherapeutica anzuführen sind, die zu einer Arzneifestigkeit von Malaria Parasiten, Trypanosomen und Spirochäten führen. Es handelt sich dabei freilich nicht um morphologische, sondern nur um funktionelle Variation, die aber für den Krankheitsverlauf nicht gleichgültig sein kann. Künstlich läßt sich eine solche Variation im Wirtskörper auch durch Serumzufuhr erreichen, sog. Serumfestigkeit; dabei wird aber nur artefiziell wiederholt, was sich auch spontan ereignen kann und im Abschnitt 2 bereits besprochen wurde. — Ein weiteres Mittel künstlicher Einwirkung auf Bakterien im Wirtsorganismus sind die verschiedenen Strahlenarten. Über bakterienverändernden Erfolg mit Strahlen haben bisher nur die schon oben zitierten Autoren PESCH und BECKER berichtet; sie arbeiteten mit Kurzwellen.

Es ist bei dem heutigen Stand des Wissen unmöglich, ein geschlossenes Bild der im Körper im Krankheitsfalle auf die Symbionten einwirkenden Kräfte zu geben. Immerhin ergibt sich durch das Wenige, was wir wissen, ein neuer und vielversprechender Weg, den Mechanismus der Infektion besser zu enträtseln und dadurch dann vielleicht auch therapeutisch beeinflussen zu können.

### III. Die KOCHSche Infektionslehre und die funktionelle Anschauungsweise in der Pathogenese.

Das physiologische Gleichgewicht von Wirt und Keim, seine Beschreibung und regulierenden Kräfte in gesundem und krankem Zustand, war der Gegenstand des I. und II. Teiles dieser Arbeit. Im III. Teil sollen nun noch die praktischen Folgen daraus gezogen und die Anwendung auf die Klinik und ihre Fragestellungen erörtert werden.

In einem in „Ziel und Weg“ erschienenen Aufsatz hat SEIFFERT sehr temperamentvolle Forderungen nach einer Neuorientierung der Hygiene gestellt. Es heißt da unter anderem:

„Die Aufgaben müssen sich aus der praktischen Seuchenbekämpfung heraus ergeben; sie dürfen nicht auf die bakteriologische Diagnose beschränkt sein, sondern müssen auch

die Klärung der statthabenden Infektionen umfassen. Dann wird auch die Bakteriologie als Wissenschaft ihre wesentlichen Probleme wieder unter den zahlreichen Rätseln der Epidemiologie suchen, anstatt sich in der Standardisierung von Nährböden oder in der Analyse imaginärer Rezeptoren zu verlieren.“ „Da der Hygieniker zwar die Bakterien, aber nicht den Menschen kennt, denkt er auch von den Bakterien und nicht vom Menschen aus.“ „Die Hygiene hat sich an die Physiologie, d. h. an das Studium der menschlichen Reaktionsfähigkeit an sich anzuschließen und als die umfassende Lehre von den praktischen Reaktionen des gesunden Menschen aufzubauen“.

Es ist gewiß für den Bakteriologen notwendig, von der isolierten Betrachtung der Bakterien allein sich wieder mehr für die Vorgänge im Menschen selbst zu interessieren. Es muß aber auch gerade dem Kliniker mehr als das bis jetzt der Fall ist, zum Bewußtsein kommen, daß die dogmatische Anwendung der grundlegenden „Gesetze“ aus der „Glanzära der Bakteriologie“ heute überholt ist, und daß sich die Pathogenese der Infektionskrankheiten heute auf viel breiterer Basis aufbauen muß und noch voller ungelöster Probleme steckt. Den wesentlichen Anteil an dieser Neuorientierung hat, wie schon ein Blick auf das Literaturverzeichnis dieser Arbeit ergibt, die neuere bakteriologische Forschung; sie bedarf aber dringend der Ergänzung durch klinisch-bakteriologisches Studium in enger Zusammenarbeit von Bakteriologen und Klinikern unter Zugrundelegung physiologischer bzw. pathogenetischer Fragestellung. Dazu sollten in den vorangehenden Teilen Unterlagen gegeben werden.

Schon 1924 schrieb NEUFELD:

„Es gibt offenbar viele Infektionen, auf die wir KOCHS grundlegende Lehre von der Konstanz und der Spezifität der Erreger in ihrer ursprünglichen Form nicht anwenden dürfen. Ich glaube aber, daß wir in seinem Sinne arbeiten, wenn wir seine Lehre auf neueren Erfahrungen weiter ausbauen, statt sie, wie es oft geschehen ist, dogmatisch in unberechtigter Verallgemeinerung auf Verhältnisse anzuwenden, auf die sie nicht passen und für die sie ursprünglich auch nicht gedacht sind.“

Und GRUMBACH schreibt:

„In konsequenter Durchführung des KOCHSchen Gedankens von der Artspezifität und unter dem Druck der KOCHSchen Forderung nach Reinkulturen hat man unzweifelhaft den biologischen Verhältnissen, unter denen die Mikroorganismen im Makroorganismus stehen, zu wenig Rechnung getragen. Wir haben heute nicht mehr die Aufgaben zu lösen, vor die sich KOCH gestellt sah. Alle die Grundprinzipien, für die KOCH jahrelang mühsam gekämpft hatte, sind längst Allgemeingut geworden. Wohl sollen sie unsere Grundlage bleiben, aber wir müssen uns über sie hinaus entwickeln und dürfen uns nicht binden lassen durch eine falsch verstandene Pietät und eine Technik, die einem weiteren Fortschritt entschieden entgegensteht.“

Wenn nun, wie auch noch vor kurzem, gesagt wird, daß R. KOCH „gedanklich und experimentell die Richtlinien gewiesen habe, die in seiner und seiner Mitarbeiter Hand in rascher Folge zur endgültigen (!) Klärung des Problems der Ätiologie der Infektionskrankheiten führten“, so muß demgegenüber einmal klar ausgesprochen werden, daß heute die wesentlichsten Grundlagen der klassischen Infektionslehre, die jahrzehntelang äußerst befruchtend gewirkt haben, in ihrer ursprünglichen Fassung nicht mehr aufrechtzuerhalten sind, daß vielmehr ihr Rahmen durch mannigfache Untersuchungen gesprengt ist, und daß zum mindesten von einer „endgültigen Klärung“ keine Rede sein kann. Denn es ist eine Selbsttäuschung zu glauben, „die Entstehungsbedingungen entzündlicher Prozesse durch den Nachweis spezifischer Bakterien hinlänglich geklärt zu haben“ (v. BERGMANN).

In diesem letzten Teil dieser Arbeit besprechen wir daher auf Grund der Befunde in den vorangegangenen Teilen die Folgerungen, die sich für die Grundbegriffe der Infektionslehre ergeben und die nicht gerade einen Gegensatz zu den strengen KOCHSchen Hypothesen, wohl aber eine erweiterte Neufassung derselben bedeuten. Wir greifen dazu 5 Einzelhypothesen heraus, die Hauptgrundlagen der klassischen Infektionslehre waren, und zwar folgende:

1. Die Spezifität der Krankheitserreger, 2. die Beständigkeit der Arten, 3. die Hypothese, daß Infektionsstoffe belebte Stoffe sein müßten, 4. diejenige, daß Übertragbarkeit ein charakteristisches Zeichen der Infektion sei und 5. daß das Eindringen von Erregern Krankheit auslöst.

I. Die *Spezifität* der Krankheitsbilder, die Wiederkehr der spezifischen Symptome von Fall zu Fall, ist die Grundlage jeder klinischen Diagnostik. „Die Spezifität der pathogenen Mikroorganismen“ galt als die Grundlage der bakteriologischen Diagnostik. Zunächst sei hier eine Übersicht gegeben über das Verhältnis dieser beiden Spezifitäten zueinander, die deutlich zeigen wird, daß diese durchaus nicht identisch sind, wie es das einfache, aber unrichtige Schema: Wirt + Keim = Krankheit fordert. Wir teilen dazu die Krankheitsbilder nach den ihnen gegenüberstehenden typischen bakteriologischen Befunden in Gruppen ein und erhalten so etwa die folgende Gruppierung:

1. Der Prototyp, der der ursprünglichen Auffassung R. KOCHS entspricht, ist der spezifische Erreger des spezifischen Krankheitsbildes. Dem typischen Krankheitsbild entspricht *ein* bestimmtes Bacterium; sein Nachweis deckt sich mit der klinischen Diagnose (Beispiele: Typhus, Diphtherie). Einerseits läßt das Symptomenbild nur auf das eine bestimmte Bacterium schließen, andererseits, wenn das bestimmte Bacterium gefunden wird, aus welchem Material auch immer, Blut, Stuhl, Urin usw., dann handelt es sich um dieses eine Krankheitsbild.

Dieses Verhältnis trifft in idealer Weise für kein einziges Bacterium zu. So findet man auch die zu dieser Gruppe gehörenden Bakterienbefunde nicht immer nur bei den an der entsprechenden Krankheit Leidenden, sondern einmal bei latent Infizierten und Wiedergenesenden, dann aber auch in seltenen Fällen bei ganz anderen Krankheitsbildern, worauf unter 3. einzugehen sein wird.

2. Zu dieser Gruppe, die von der ersten nicht scharf zu trennen ist, möchte ich diejenigen leichten, sog. abortiven Krankheitsbilder rechnen, bei denen erst der positive Ausfall der bakteriologischen Untersuchung die Zuordnung zu einer symptomatologisch sonst gut charakterisierten Krankheit erlaubt, bei denen also die spezifische Diagnose nur durch das bakteriologische Untersuchungsergebnis ermöglicht wird, während das spezifische Krankheitsbild klinisch nicht vorliegt: Typhus ambulatorius, diphtherische Angina leichter Art u. a. Hier also ist die rein diagnostisch gerichtete, bakteriologische Untersuchung für den Kliniker ausschlaggebend, und ohne sie wäre die Diagnose nicht zu stellen. Der unscharfe Übergang von der ersten zu dieser Gruppe rührt von dem Mangel einer in allen Fällen auch nur annähernd gleichmäßigen, spezifisch-symptomatologischen Charakterisierung der einzelnen Krankheitsfälle her, jeder Fall hat seine individuelle Note.

3. Hierunter wären diejenigen im allgemeinen recht seltenen, an sich typischen Krankheitsbilder zu nennen, bei denen der Nachweis eines bestimmten, für ein anderes Krankheitsbild charakteristischen Bacteriums die klinische Diagnose nicht beeinflusst, sondern nur in pathogenetischer Hinsicht ergänzt: typhöse

Spondylitis, diphtherischer Lungenabsceß, Pyelitis mit Ruhrbakterien usw. Die „spezifische“ Krankheit kann nachweisbar vorausgegangen sein, wodurch sich dann ein solches Krankheitsbild als Komplikation oder als Nachkrankheit darstellt, doch ist das durchaus nicht immer der Fall. — Auch bei dieser Gruppe sind die Grenzen gegen andere, besonders gegen 1, 6 und 7, nicht scharf. Sie ist vom klinischen Standpunkt aus aber dadurch charakterisiert, daß das bakteriologische Ergebnis gewöhnlich für den behandelnden Arzt eine Überraschung darstellt, und daß ohne die Kenntnis des Krankheitsbildes der bakteriologische Befund zu einer klinischen Fehldiagnose führen müßte.

4. Einem typischen Krankheitsbild kann eine begrenzte Anzahl bakteriologisch ganz verschiedener, „spezifischer“ Erreger gegenüberstehen: Typhus und Paratyphus, besonders A, Bacillen- und Amöbenruhr, Pneumokokken- und FRIEDLÄNDER-Pneumonie. — Hierhin können auch verschiedene Bakterientypen, die nur einem Krankheitsbild gegenüberstehen, gezählt werden, so z. B. die Typen der Pseudodysenteriebacillen. Ihnen klinisch verschiedene Bedeutung zuzuerkennen, hat sich mit einer Ausnahme nicht halten lassen; nur die E-Ruhr scheint klinisch, übrigens aber auch bakteriologisch, eine besondere Stellung zu haben. Auch die Enteritiden der verschiedenen Enteritisebakterien (BRESLAU, GÄRTNER, suipestifer usw.) sind hier zu nennen; der Versuch, die zugehörigen Krankheitsbilder klinisch voneinander zu unterscheiden, hat, vielleicht mit Ausnahme der GÄRTNER-Enteritis, kaum Bedeutung bekommen; die Verwandtschaft der Enteritisekeime untereinander ist ja auch sehr eng. — Auch bei den Pneumokokkotypen stehen dem gleichen Krankheitsbild immer noch verschiedene Typen gegenüber, wenn auch die meist zutreffende Zuordnung der Typen I und II zur croupösen Pneumonie einen Fortschritt bedeutet; im klinischen Bild ist kein Unterschied zwischen einer Pneumonie mit Typ I oder II, gelegentlich auch III, und ebenso kein Unterschied im Bild der Bronchopneumonien aller 32 Typen.

5. Einem bestimmten Krankheitsbild entsprechen mehrere Erreger gleichzeitig: sog. Mischinfektion. Das bekannteste Beispiel ist die PLAUT-VINCENT-Flora, von der neuere Infektionsversuche (LICHTENBERG, WERNER und LUECK) allerdings wahrscheinlich machen, daß sie überhaupt nicht als „Erreger“, sondern nur als Symptom bestimmter Prozesse anzusprechen ist. Sicher spielt eine Kombinationswirkung mehrerer Bakterien für noch sehr viele Krankheiten eine wichtige Rolle, ohne für sie absolut spezifisch zu sein. Ich nenne als Beispiele nur: Diphtheriebacillen und hämolysierende Streptokokken bei Diphtherie, Influenzabacillen und Streptokokken bzw. Pneumokokken bei Grippe (KAIRIES), Streptococcus putrificus und Bacillus symbiophilus SCHOTTMÜLLER bei putridem Empyem, anaerobe Mischinfektionen bei Wunden. Das Zusammenwirken eines Keims mit einem ultravisiblen Virus wird in neuerer Zeit für manche Fälle angenommen und ist vereinzelt bewiesen (s. S. 425). Auch diese Art der Mischinfektion wäre hierherzuzählen.

6. Sehr verschiedenen Krankheitsbildern steht nur ein Bacterium gegenüber. Für diese klinisch überaus wichtige Gruppe bedeutet der positive bakteriologische Befund eine große Bereicherung in pathogenetischer Hinsicht, die diagnostische Bedeutung tritt demgegenüber in den Hintergrund. Um hier vom bakteriologischen Befund auf die klinische Diagnose schließen zu können, ist die Kenntnis des klinischen Bildes, insbesondere der Lokalisation des



Infektionsprozesses und des Ausbreitungsweges der Bakterien oder aber der Immunitätslage des Wirtes notwendig. Beispiele sind vor allem die mannigfachen Staphylo- und Streptokokkenkrankheiten, so die Wundinfektionen, Drüsenabszesse, Empyeme der Pleura und des Peritoneums, die Sepsis u. a. Hinzu kommen eine ganze Reihe von Krankheiten, die von nur „fakultativ-pathogenen“ Keimen (*Bacterium coli*, *Proteus vulgare*, auch die Kokken sind eigentlich nur fakultativ-pathogen) hervorgerufen werden, so besonders die Pyelitiden und Cystitiden. Auf Krankheitsbilder durch im allgemeinen als apathogen bezeichnete Erreger ist noch bei 7. einzugehen.

Für weitere wichtige Krankheitsbilder reicht, wie eben gesagt, auch die Kenntnis des „Erregers“ und seiner Lokalisation allein noch nicht aus, um die klinische Diagnose zu stellen. Der Faktor, mit dem wir dann gewissermaßen die Lücke zwischen Erreger und Krankheitsbild zu schließen versuchen, ist die Immunitätslage. Als Beispiel für einen solchen Fall ist vor allem die Tuberkulose zu nennen, bei der nicht nur nach der Lokalisation die Tuberkulosen der verschiedenen Organe zu unterscheiden sind, sondern außerdem noch z. B. bei der Hauttuberkulose die verschiedenen Formen, wie Lupus, Tuberculosis cutis verrucosa usw., die Gelenktuberkulose vom PONCETSchen Rheumatismus, bei der Blutinfektion mit Tuberkelbacillen die hämatogene Streuung von der Milartuberkulose oder der akuten tuberkulösen Sepsis, die wohl identisch ist mit dem, was LANDOUZY als „Typhobacillöse“, CALMETTE als Prägranulämie bezeichnet hat, usw. Das Gesetz der Spezifität ist hierbei eigentlich überhaupt nicht mehr anwendbar; denn es besagt in seiner ursprünglichen Fassung, daß „jede Infektion, von einem bestimmten Infektionserreger hervorgerufen wird, daß die betreffende Infektion nur durch diesen einen Infektionserreger hervorgerufen werden kann und daß der betreffende Infektionserreger nur immer diese Infektion und keine andere zu erzielen vermag“ (zit. nach SEITZ). Die Spezifität des Krankheitsbildes wird bei den Krankheiten dieser Gruppe durch die Reaktionsfähigkeit des Organismus bestimmt. „Die klinische Betrachtung hat gezeigt, daß es in der Tat spezifische Krankheitsbilder gibt, die wir als Reaktionstypen zu betrachten haben, bei denen die Spezifität der Krankheitserreger in den Hintergrund tritt“ (FRIEDEMANN).

7. Es gibt seltenere Krankheitsbilder uncharakteristischer Art<sup>1</sup>, die nicht unter eine bekannte fest umrissene klinische Diagnose eingereiht werden können, bei denen die bakteriologische Untersuchung die Pathogenese durch einen positiven Befund zu klären helfen kann, und zwar entweder durch Auffindung eines atypischen, ebenfalls nicht unter die bekannten Bakterienarten einzureihenden<sup>2</sup> oder eines sog. apathogenen Keims im Blut. Daß dies meist nur durch Nachweis des Keims im Blut gelingt, liegt insofern in der Natur der Sache, als die „ursächliche Bedeutung“ bei Auffindung in schon normalerweise bakteriell besiedelten Körperhöhlen wohl immer zweifelhaft bleiben wird, es sei denn, daß man solche Darminfektionen hierherzählen will, bei denen ein bisher unbekannter und auch später bei anderen Fällen nicht wiederzufindender Keimtyp aus der Enteritis- oder Ruhrgruppe gefunden wird (s. Beispiel 7 und 8 im I. Teil).

<sup>1</sup> Vgl. HÖRING: Z. klin. Med. **121**, 231 (1932).

<sup>2</sup> Vgl. den durch KUHN und STERNBERG veröffentlichten Fall aus der Kieler Medizinischen Klinik.

Auch hier sind die Grenzen, besonders zu Gruppe 6, nicht scharf. Denn es besteht eine kontinuierliche Reihe von den seltenen (z. B. *Pyocyanussepsis*) und sehr seltenen (z. B. *Faecalis alcaligenes-Sepsis*) bis zu den einmaligen Krankheitsbildern (z. B. der eben genannte Fall von KUHN und STERNBERG). Kontagiosität besteht bei diesen natürlich nicht, obgleich es sich um Infektionskrankheiten handelt, sonst wäre die Krankheit ja nicht einmalig.

8. Bei einer Reihe von Infektions- oder nichtinfektiösen Krankheiten finden sich, wie im I. Teil beschrieben, mehr oder weniger regelmäßig bestimmt abgeartete Keime bzw. Veränderungen der normalen Keimflora, die symptomatisch, wie ausgeführt recht wohl zu verwerten sind, aber nicht in einem ätiologischen Verhältnis zur Krankheit stehen: Die verschiedenen Variabilitätserscheinungen an der Coliflora bei Enteritiden und anderen Darminfektionen, wie sie auch schon von NISSELE beschrieben worden sind, oder auch das Vorkommen von *Bacterium coli haemolyticum* bei perniziöser Anämie (SINEK und REIMANN). Nach der heute meist gültigen Annahme ist zu den symptomatisch wichtigen, aber nicht ursächlichen Keimbefunden auch der Befund von *Proteus X 19* bei Fleckfieber zu zählen. Für eine Reihe von Keimen ist trotz ihres fast regelmäßigen Vorkommens die Frage, ob sie eigentliche „Erreger“ sind oder nur symptomatische Bedeutung haben, nach wie vor ungeklärt: so für die hämolysierenden Streptokokken bei Scharlach und Angina überhaupt, für die Influenzabacillen bei Grippe u. a.; die Entscheidung ob sie zu dieser oder zu einer anderen Gruppe zählen würden, steht also noch aus.

9. Von einer beträchtlichen Zahl von Krankheitsbildern kann heute mit Sicherheit gesagt werden, daß sie mit Bakterien genetisch überhaupt nichts zu tun haben, obgleich sie typische Infektionskrankheiten sind; von anderen Krankheiten ist dies sehr wahrscheinlich. Bei allen diesen kann die bakteriologische (im engeren Sinne) Untersuchung immer nur das eine beweisen, daß es sich nicht um eine bakteriell-spezifische Erkrankung handelt, sie kann jedoch nicht oder nur indirekt zur klinischen Diagnose führen. Diese Krankheiten möchte ich in folgende Untergruppen einteilen:

A. Typische Krankheitsbilder, und zwar

a) solche, bei denen das übertragende Virus bekannt ist, wodurch die bakterielle Entstehung mit Sicherheit auszuschließen ist: die Viruskrankheiten (*Variola*, *Lyssa* u. a.).

b) Für eine Reihe wohlbekannter Infektionskrankheiten ist zwar der Erreger noch nicht bekannt; daß es sich dabei um Bakterien handelt, ist jedoch kaum mehr zu erwarten: *Morbilli*, *Rubeola*, *Varicellen* u. a.

B. Viele uncharakteristische Krankheitsbilder, besonders banale Infektionen, wie sie so häufig unter dem Namen „Grippe“ laufen, aber auch unspezifische Enteritiden u. a. bleiben bakteriologisch ungeklärt, man bezeichnet sie auch als unspezifische, man findet nur die im ersten Teil beschriebenen Verschiebungen in der Zusammensetzung und Erscheinungsform der normalen Flora. Da solche „Infekte“ oft augenscheinlich nicht durch das exogene Eindringen eines Erregers, sondern durch Milieuverhältnisse (Erkältung, Diätfehler) und individuelle Disposition ausgelöst werden, ist eine bakterielle Genese in klassischem Sinn von vornherein unwahrscheinlich, und doch sind diese Infekte Infektionskrankheiten.

10. Bei völlig oder fast völlig fehlendem Krankheitsbild wird ein positiver bakteriologischer Befund erhoben. In diese Gruppe fällt das große Gebiet der latenten bakteriellen Infektionen. Praktisch-klinisch ist es nur bei den Bacillenausscheidern von Bedeutung; auf die theoretische Seite für die Pathogenese

soll hier nicht eingegangen werden. Ich verweise diesbezüglich auf die Arbeit von DOERR über dieses Thema, die die ganze Problematik der „Latenz“ aufrollt.

Soweit diese Gruppierung! Wie ersichtlich, ging sie übrigens, um nicht zu weit greifen zu müssen, nur von bakteriologischen Untersuchungen im engeren Sinne, d. h. dem Nachweis der Lebewesen aus der Klasse der Bakterien, aus und ließ manches, so besonders die höheren Parasiten aus der Klasse der Protozoen und Spirochäten beiseite.

Aus dieser Gruppierung der Krankheitsbilder in ihrem Verhältnis zu den bakteriologischen Befunden geht hervor, daß unter der bloßen Voraussetzung der spezifischen Krankheitserregung nur ein kleiner Teil dieser in seiner vollen physiologisch-pathogenetischen Bedeutung erfaßt werden kann. Die Beziehung von Keim zu Wirt ist weit vielgestaltiger. Von dem Keim, der spezifischer Krankheitserreger im klassischen Sinne ist (Gruppe 1, mit Einschränkung!), bis zum normalen, mit dem Wirt im Gleichgewicht befindlichen Symbionten besteht eine kontinuierliche Reihe ohne scharfe Grenzen von Glied zu Glied. Bei jedem Bakterienbefund heißt daher die Fragestellung: in welchem Gleichgewichtsverhältnis steht der Keim zum Wirt?, nicht aber: ist der Keim ein Erreger (pathogen oder apathogen)? So bekommen erst die vielen Bakterienbefunde am Gesunden und Kranken ihre richtige pathogenetische Bedeutung und damit ihre praktisch-klinische Verwertbarkeit.

Man könnte einwenden, daß die Spezifität auch früher nie in so enger Weise gefaßt wurde, wie sie hier kritisiert wird, und daß daher die hier zusammengestellten Krankheitsgruppen doch noch mit ihr in Einklang gebracht werden könnten. Dazu wäre zu sagen: daß einem Krankheitsbild verschiedene Keime (Gruppe 4) und einem Keim verschiedene Krankheitsbilder (Gruppe 6) gegenüberstehen, ließe sich mit der Annahme der „Spezifität der Erreger“ noch allenfalls in Einklang bringen. Es könnte vielleicht auch nebensächlich bleiben, daß es sich bei vielen Krankheitsbildern nur um spezifische Reaktionstypen des Wirts handelt (vgl. S. 430), die vom Keim unabhängig sind, und bei denen eine Spezifität des Keims überhaupt nicht existiert. Es ist aber zu bedenken, daß einmal die Spezifität eines Keims eine vorübergehende Eigenschaft, ein Funktionszustand sein kann, der kein Artmerkmal des Keimes ist, sodann, daß es spezifische Krankheitsbilder infektiöser Art ohne spezifische Mikroorganismen gibt, und schließlich, daß es, wie die Klinik immer wieder lehrt, überhaupt Infektionskrankheit ohne Spezifität gibt. Als Beispiele für diese drei Einwände gegen die allgemeine Gültigkeit einer „Spezifität der Erreger“ führen wir hier nochmals an:

a) Die Krankheitsspezifität eines Keimes setzt sich, pathogenetisch gesehen, aus einzelnen Komponenten, z. B. der Organ-, Gewebs- und immunisatorischen Spezifität, zusammen. Für einige dieser Komponenten darf als bewiesen gelten, daß sie nicht fest, sondern modifizierbar sind. Als eine solche Teilspezifität, die nicht festes Artmerkmal, sondern wechselnder Funktionszustand eines Keims ist, kann der *Genius epidemicus* gelten, der zeitlich getrennten Epidemien ein klinisch verschiedenes spezifisches Gepräge bei gleichbleibendem Keim verleiht. Es geht nicht an, klinisch gesicherte Beobachtungen mit Polemik abzutun, indem erklärt wird, daß „der *Genius epidemicus* heutzutage nur bei jenen wieder aufflammt, die Mystisches und Transzendentes gleich überall da zur Erklärung

heranziehen, wo die exakte Forschung die natürlichen Ursachen noch nicht aufgeklärt hat oder noch nicht aufklären kann“ (KOLLE und PRIGGE). Die elektive Lokalisationsfähigkeit besonders der Streptokokken, die von ROSENOW zuerst behauptet, von Klinikern in der Lehre von der Herdinfection als fruchtbare Hypothese ausgewertet und in den letzten Jahren zunehmend auch experimentell von anderen Forschern (GRUMBACH u. a.) bestätigt wurde, ist ein weiteres wichtiges Beispiel, besonders da es sich bei ihr nicht um eine allgemeine Krankheits-, sondern eine ziemlich scharf erfaßbare Organspezifität handelt. Die elektive Lokalisation scheint zudem nicht nur den Streptokokken, sondern auch anderen Keimen, z. B. dem *Bacterium coli* (HÖRING und ARJONA, *Dyspepsie coli*) zuzukommen.

b) Typische Krankheitsbilder ohne *Bacterium*, wenigstens ohne spezifisches *Bacterium*, sind nicht nur diejenigen, über deren Genese noch Dunkel liegt (Masern usw.), sondern auch die Viruskrankheiten. Die ultravisiblen Vira gehören keinesfalls zu den Bakterien oder Protozoen; ob sie überhaupt Lebewesen sind, ist unbewiesen (s. unter III.). Vor allem ist der Komplex der infektiösen rheumatischen Erkrankungen hierher zu zählen. BIELING sagt darüber: „Die dabei in Frage kommenden Krankheitskeime sind aber nicht als die spezifischen Erreger der rheumatischen Erkrankung aufzufassen, denn nicht nur sie, sondern prinzipiell jeder *Bacillus*, der mehrfach in den Körper eindringt, und zu Blut- bzw. Allgemeininfektionen führen kann, kann auch das gleiche Bild hervorrufen.“ In einer Arbeit über die monolymphocytären Anginen bin ich an anderer Stelle näher darauf eingegangen, daß aus der Tatsache einer klinisch gut faßbaren epidemischen Infektionskrankheit noch nicht ohne weiteres auf ein spezifisches Virus oder gar *Bacterium*, durch das sie erregt sein müsse, geschlossen werden kann.

c) Über unspezifische, oder wie ich sie vorsichtiger genannt habe, uncharakteristische Infektionskrankheiten, die in der Klinik eine größere Rolle spielen, als Bakteriologen im allgemeinen zu glauben geneigt sind, vor allem in der Form der banalen Infekte, aber auch als langwierige Krankheiten, und deren pathogenetische Klärung habe ich ebenfalls an anderer Stelle zusammenfassend berichtet. Auch für sie gibt es keinen „spezifischen Erreger“.

Die Spezifität darf also nicht allgemein als eine feste Eigenschaft der Keime aufgefaßt werden. Ihre Definition ist dahin zu erweitern, daß sie im einzelnen Krankheitsfall sowohl eine Funktion des Wirtes als eine solche des Keims sein kann und überhaupt nicht notwendig bei jeder Infektion vorhanden ist. Es gibt also eine kontinuierliche Reihe einerseits vom streng spezifischen bis zum „unspezifischen“ Keim, der, aus irgendwelchen Gründen in den Wirt gelangt, nur eine unspezifische Entzündung hervorzurufen vermag, andererseits von der streng spezifischen bis zur unspezifischen (uncharakteristischen) Infektionskrankheit. — Von anderen Gesichtspunkten ausgehend hat MORO geäußert, daß das, was wir als Spezifität bezeichnen, „vielfach nur ein quantitativer und kein qualitativer Begriff“ ist. Dazu wurde er durch seine Studien über die Parallerie geführt. RÖSSLE geht noch einen Schritt weiter, indem er die spezifische Allergie nur als einen Sonderfall einer „Pathergie“ betrachtet wissen will, wobei diese spezifische und die unspezifische Allergie umfaßt. Auch er nimmt dabei eine kontinuierliche Reihe an, die „mit Beispielen von der höchsten Spezifität beginnt und mit solchen von der geringsten endigt“.

II. Der klassischen Hypothese von der *Beständigkeit der Arten* ist die Lehre von der Variabilität der Bakterien gegenübergetreten. Daß es sich bei diesem Gegensatz für uns nicht um ein kulturell bakteriologisches, sondern ein allgemein physiologisches Problem handelt, ist schon in der Einleitung genügend hervorgehoben worden. Ich verweise hier insbesondere nochmals auf die dort wiedergegebenen Zitate von LUBARSCH, RÖSSLE, v. BERGMANN, DOERR und HIRSZFELD. Die Variabilität ist der Ausdruck der Anpassung der Keime an ihre Umgebung. Als Voraussetzung einer Betrachtungsweise, wie sie hier durchgeführt wurde, gilt daher: *im selben Zeitpunkt, wo das System Makro-Mikroorganismus aus dem normalen Gleichgewicht gebracht wird, beginnt die Variation der Mikroorganismen.* Was beim Wirtsorganismus die Krankheitssymptome sind, das sind bei seinen mikrobiologischen Symbionten die Äußerungen der Variabilität: Ausdruck des gestörten Gleichgewichts und der Funktionsänderung. Die Variabilität wird damit integrierender Bestandteil des Erkrankungsablaufs.

Sie erstreckt sich in erster Linie auf die pathologisch physiologische Wertigkeit der Symbionten, d. h. vor allem auf ihre Infektiosität (Virulenz), in zweiter Linie aber auch — mindestens in vielen Fällen — auf ihre Erscheinungsform (mikroskopisches und kulturelles Verhalten).

Was zuerst die erste Art der Variabilität angeht, so ist selbstverständliche Bedingung jeglicher Heilung einer Gleichgewichtsstörung, daß die Infektiosität noch anwesender „pathogener Keime“, besser gesagt: noch anwesender Symbionten in krankheitsspezifischer Zustandsform, gegenüber ihrem Wirtsindividuum erloschen ist. Dieser Zustand kann erreicht werden durch Änderung bzw. Neuerwerbung von Funktionen des Wirts, oder aber durch Funktionsänderungen des Mikroorganismus. Ich führe wieder DOERR an; er sagt: über die funktionelle Variabilität der Erreger im einzelnen Erkrankungsfall:

„Es ist nun nicht nur a priori wahrscheinlich, sondern durch Versuche erwiesen, daß sich die Erreger im Laufe einer und derselben Infektion ändern oder doch ändern können, sei es spontan, sei es infolge der Einwirkung von mikrobiziden Schutzstoffen, welche im Blute des Wirtes entstehen, sei es infolge einer eingeleiteten Chemotherapie.“

Die zweite Art der Variabilität bezieht sich auf die morphologische und kulturelle Erscheinungsform. Sie wurde bisher fast nur kasuistisch behandelt, wobei die mehr oder weniger zufällig gefundenen Erscheinungen einfach registriert und beschrieben wurden. Nur einige Untersucher haben sich mit den Bedingungen des Auftretens der Variabilitätserscheinungen in künstlichen Kulturen beschäftigt. Die Frage, ob diesen Erscheinungen unter natürlichen Verhältnissen im Wirtsorganismus eine pathogenetische Bedeutung zukommt, wurde nur selten angeschnitten, und das Problem ist noch wenig geklärt. 1919 hat allerdings schon VAN LOGHEM die Vermutung ausgesprochen, daß es sich bei der Variabilität der Mikroorganismen nicht um eine wahllose Erscheinung des Zufalls, sondern um eine feststehende „Funktion“ der Mikroorganismen handle, ohne dies aber näher auszuführen. Nur für ein Teilgebiet der Variabilitätslehre, die bakteriophagische Variabilität, ist die Frage ausgiebiger behandelt worden, im allgemeinen aber nur im Hinblick auf die therapeutischen Nutzungen des Phagen, kaum wegen der durch ihn hervorgerufenen Variabilitätserscheinungen an der Bakterienerrscheinungsform.

Erscheinungen, wie z. B. das Auftreten abgeänderter ungleichmäßiger „Erreger“-Formen gegen Ende der akuten Erkrankung oder beim Übergang

in ein chronisches Stadium — z. B. bei der Cholera von GOTSCHLICH beschrieben, „degenerierte“ Colibacillen bei chronischer Cystitis sind wohl jedem Untersucher geläufig — oder bei Bacillenträgern — Schleimformen des Paratyphus B, abnorme Diphtheriebacillen — wurden früher als Degenerationserscheinungen angesehen, ohne daß man ihnen größere pathogenetische Bedeutung beilegte. Gegen diese Bezeichnung haben sich mit Recht in neuerer Zeit mehrere Autoren, unter anderen besonders GOTSCHLICH, gewandt und damit diesen als Variabilitätsformen nicht anzuzweifelnden Befunden schon eine größere Beachtung verschafft. Es erweckt aber doch meist scharfen Widerspruch (vgl. Diskussion NEISSER-HÖRING), wenn man eine noch weitergehende Variabilität für die Pathogenese in Rechnung zieht. Wir glauben aber, wie aus dem Bisherigen hervorgeht, daß man dies heute tun muß. Es ist die Frage, ob nicht im Wirtsorganismus so weitgehende Abänderungen von Keimeigenschaften auftreten können, daß die kulturelle Untersuchung nach den Gesichtspunkten der auf der Kulturmethode aufgebauten Bakteriensystematik zur Diagnose einer neuen bzw. anderen Art führt. Damit wäre dann die Möglichkeit des Überganges einer „Art“ in eine andere im Wirtsorganismus anzunehmen.

Daß ein solcher in vitro nicht allgemein anerkannt ist, ist in diesem Zusammenhang nicht von entscheidender Bedeutung. Es ist vielmehr möglich, daß der nach Ansicht vieler noch ausstehende in vitro-Beweis überhaupt nicht zu erbringen sein wird. Es heißt noch nicht „das Chaos infusorium“ befürworten, wenn dazu folgendes bemerkt wird: Die Artunterscheidung, wie sie in der medizinischen Bakteriologie eingeführt ist, deckt sich keineswegs mit der Artunterscheidung in der allgemeinen Biologie, einschließlich der Botanik, die nur auf morphologischen Merkmalen aufbaut. Morphologisch (mikroskopisch) ist z. B. zwischen einem *Bacterium paratyphi* B SCHOTTMÜLLER und einem *Bacterium enteritidis* BRESLAU kein Unterschied, ja nicht einmal zwischen einem *Bacterium coli* und einem *Bacterium paratyphi*, da konstante morphologische Unterschiede nicht bestehen (auch die Begeißelung ist kein festes Merkmal). Die Unterschiede, auf denen wenigstens zum großen Teil die Artunterscheidung in der medizinischen Bakteriologie aufgebaut ist, sind funktioneller Art, so wenn das verschiedene Verhalten der Keime gegenüber Wirtsorganismen, d. h. das serologische Verhalten, als Artmerkmal benutzt wird. Es wurde nun aber im I. und II. Teil ausgeführt, daß das Verhalten zum Wirt unter natürlichen Verhältnissen kein konstantes zu sein braucht, sondern daß es sich dabei um ein physiologisches und mithin labiles Gleichgewicht handelt. Ist dem aber so, so müssen auch die serologischen Eigenschaften der Keime etwas Labiles sein. Dafür lassen sich auch viele experimentelle Erfahrungen anführen. Labile Eigenschaften, auch wenn sie unter unphysiologischen Verhältnissen (in der Kultur) mit einer gewissen Zähigkeit festgehalten werden, dürfen aber nicht als Artmerkmale, sondern nur als Zustandsmerkmale gebraucht werden. Daher ist denn die Systematik der medizinischen Bakteriologie nicht gleichzusetzen mit der botanisch-zoologischen Systematik; und Grundregeln, wie z. B. die Beständigkeit der Arten, lassen sich nicht ohne weiteres von dieser auf jene übertragen.

Die Artunterscheidung in der medizinischen Bakteriologie, z. B. von Coli- und Typhusbacillen, oder als noch klareres Beispiel diejenige der Salmonellaarten untereinander (Paratyphus-Enteritisgruppe), führt leicht dazu, die Trennung

dieser Arten in Parallele zu setzen mit derjenigen höherer Lebewesen, z. B. der der Protozoen. Die Forschungen der Vererbungslehre haben aber gezeigt, daß diese Parallele so lange nicht gültig ist, als nicht auch für die Mikroorganismen eine geschlechtliche Fortpflanzung bewiesen ist. Und eine solche ist bis heute unbekannt. Nur solche Merkmale, die eine Geschlechtsteilung überdauern und sich dadurch als an die Träger der eigentlichen Artmerkmale, die Gene in den Chromosomen, gebunden erweisen, sind für die Artunterscheidung zuverlässig. Wir sind nicht in der Lage, darüber bei Bakterien sicheres auszusagen. Es handelt sich nämlich bei der ungeschlechtlichen Vermehrung der Bakterien im Sinne der Vererbungslehre nicht um die Bildung neuer Generationen, sondern stets nur um die gleiche Generation. Innerhalb einer solchen können nun aber Dauermodifikationen unter dem Einfluß besonderer Lebensbedingungen auftreten, die sich einerseits fast beliebig lange halten, andererseits aber auch jederzeit wieder dem Ausgangstyp anpassen können (JOLLOS). Zur Zeit läßt sich nicht entscheiden, inwieweit die Merkmale, die in der medizinischen Bakteriologie zur Artunterscheidung benutzt werden, wirkliche Artmerkmale im Sinne der Vererbungslehre oder nur Dauermodifikationen sind. Die Annahme einer weitgehenden Bakterienvariabilität ist also erbbiologisch durchaus möglich und steht nicht zu der Konstanz höherer Arten im Widerspruch.

VAN LOGHEM hat aus solchen Betrachtungen für die Bakteriensystematik Folgerungen gezogen und schlägt eine andere, die erbbiologischen Erkenntnisse berücksichtigende Nomenklatur vor. Er sagt unter anderen: „In der Genetik ist der Ausdruck „Typus“ synonym mit Biotypus, Rasse, Kleinart und Elementarart. Dieser Name bezieht sich also auf die genotypische Anlage.“ „So ist es meines Erachtens hinreichend festgestellt worden, daß die untereinander abweichenden Vertreter des atoxischen Dysenteriebacillus fälschlich als Typen bezeichnet werden. Da es tatsächlich möglich ist, Bacillen von einem „Typus“ in einen anderen „Typus“ umzuzüchten, handelt es sich hier nicht um echte Typen, sondern um Adaptaten. Was die sog. Typen des Pneumococcus betrifft, wäre aus den neuesten Untersuchungen von GRIFFITH und NEUFELD zu schließen, daß sie gleichfalls ohne Grund als solche angesprochen werden. Die Frage steht offen, ob sich auch die Unterschiede in der antigenen Struktur bei Meningococcus, Streptococcus, Paratyphus B-Bacillen usw. ganz oder wenigstens teilweise auf Adaptation gründen.“

Das Eine kann jedenfalls nicht stark genug betont werden: das Nichtgelingen der Erzeugung von Variabilitätserscheinungen *in vitro* widerlegt nicht die Möglichkeit ihres Auftretens unter natürlichen Verhältnissen. „Es leuchtet an sich ein, daß die Beständigkeit (Konstanz) eines Typus auf dem Nährboden *in vitro* größer sein muß als in dem lebenden Körper“ (RÖSSLE). „Wir kennen die Krankheitserreger meist nur in den Eigenschaften, die sie in künstlicher Kultur und im Tierversuch zeigen. Es fehlen uns aber eingehende Kenntnisse der Eigenschaften der Parasiten in der freien Natur, der Außenweltsformen, und die Kenntnisse über die Beschaffenheit der Erreger im Körper während des Krankheitsprozesses. Hier ist noch sehr viel zu tun!“ (H. BRAUN). Wir wissen nur, daß diese ungleich viel komplizierter sind, als die *in vitro* und wir müssen annehmen, daß es sich um labile Gleichgewichte handelt, die sich verändern können, so daß eine Variabilität der Symbionten geradezu notwendig ist und nur die Frage der Entscheidung näher zu bringen ist, bis wohin diese gehen kann. Es ist weiter,

wie S. 420 f. ausgeführt, gerade aus vielen Variabilitätsexperimenten *in vitro* bekannt, daß es kein besseres variabilitätsförderndes Mittel gibt als den Zusatz frischer Organteile. Schon diese experimentelle Beobachtung weist darauf hin, daß der Aufenthalt der Keime im Wirt Anstöße zur Variabilität in so großer Stärke mit sich bringt, wie sie *in vitro* überhaupt nie zu erreichen sein werden. Die Vermutung möglicher Variation wird sich dabei zunächst innerhalb der durch die biologische Verwandtschaft der Keime gegebenen Grenzen der Wahrscheinlichkeit halten, also z. B. Variation innerhalb der Streptokokken- oder der Coli-Typhus-Ruhrgruppe. Ähnliche Zusammenhänge wurden von manchen Autoren wohl in Erwägung gezogen, ohne daß aber ihre Bedeutung für die Pathogenese voll gewürdigt wurde. So sagt LEWINTHAL: „Es ist kein Zweifel, daß solche Variationen auch im Körper des kranken Menschen eine außerordentliche Verbreitung haben. Sie sind die Quellen, aus denen das reiche Saprophytenreservoir des menschlichen Körpers fortlaufend gespeist wird. Sie sind der Grund dafür, daß, wie GOTSCHLICH einmal, wenn auch in ganz anderer Wertung, hervorgehoben hat, gerade an den Infektionspforten unserer Krankheitserreger verwandte Saprophytenarten gesetzmäßig vorkommen. Ob aber ein Krankheitskeim im Infizierten bei der Genesung zur saprophytären Variante umgewandelt oder aber in seiner pathogenen Zustandsform vernichtet wird, bleibt für die Epidemiologie bedeutungslos!“ LEWINTHAL nimmt also auch eine weitgehende Anpassung an, er spricht von der „pathogenen Zustandsform“ und denkt sich offenbar das Verhältnis verwandter „pathogener“ und „apathogener“ Formen auch im Sinne der in der Einleitung S. 371 erörterten phylogenetischen Entwicklung vom Parasitismus zur saprophytären Symbiose. Und doch hält er diese mit der Pathogenese offensichtlich eng zusammenhängenden Umwandlungen erstaunlicherweise, wenigstens für die Epidemiologie, für bedeutungslos. Physiologisch gesehen, sind sie aber bestimmt von fundamentaler Wichtigkeit.

Die Annahme eines Zusammenhanges von in der medizinisch-bakteriologischen Systematik sonst streng unterschiedenen Arten nähert sich nur scheinbar den alten Anschauungen der vor-KOCHSchen „Polymorphisten“ (NÄGELI). Sie tut dabei den Erkenntnissen der KOCHSchen Bakteriologie im einzelnen keinen Eintrag. Diese ist aufgebaut auf KOCHS großer Errungenschaft der künstlichen, insbesondere der Reinkultur und bleibt für die Verhältnisse bei derselben unumstößlich. Nur die stillschweigende Voraussetzung, daß die Ergebnisse der kulturellen Erforschung der Bakterien ohne weiteres auf die natürlichen Verhältnisse im Wirtsorganismus übertragen werden könnten, ist im angenommenen Umfang nicht haltbar. Dies wurde unter dem Eindruck der hervorragenden Ergebnisse der kulturellen Forschung oft übersehen. Es sei nochmals ausdrücklich festgestellt, daß auch bei Annahme einer so weitgehenden Variabilität für die Zwecke der Diagnostik das geschaffene Rüstzeug der medizinischen Bakteriologie in voller Geltung bleibt; denn aus der Erkennung der für bestimmte Krankheiten spezifischen „Zustandsformen“ der Bakterien und der Tatsache der strengen Fixierung dieser Zustandsform bei der kulturellen Weiterzucht stellen wir die bakteriologischen Diagnosen. Dieses Vorgehen wurde in der Einleitung S. 369 als statische Betrachtungsweise schon charakterisiert.

Anders bei der funktionellen bzw. physiologischen Betrachtungsweise! Während die statische Betrachtung der unveränderlichen Arten eine Heilung nur



bei erreichter Vernichtung der Parasiten möglich erscheinen läßt, wobei der Sieg der Parasiten, d. h. der Tod des Wirts, ebenfalls zum Tod der Parasiten führt, gibt die funktionelle Betrachtung eine Erklärung der im I. Teil näher geschilderten Anpassungserscheinungen und ermöglicht überhaupt erst das pathogenetische Verständnis für viele pathologisch-physiologischen Vorgänge.

Unter den natürlichen Verhältnissen im Wirtsorganismus darf soviel als bewiesen gelten, daß der Übergang von pathogenen in verwandte apathogene Arten möglich, vielleicht bei manchen Krankheiten im Abheilungsstadium die Regel ist (Diphtheriebacillen). Schon dabei handelt es sich um eine Überschreitung der Artgrenze nach früheren Anschauungen. Dieselbe Umwandlung ist vorstellbar und wie oben beschrieben, wahrscheinlich für alle diejenigen Krankheitskeime, die den normalen Symbionten des Körpers nahe verwandt sind: Typhus-, Paratyphus-, Enteritis-, Ruhrbacillen als Verwandte des *Bacterium coli*, hämolysierende Streptokokken als Verwandte der anhämolytischen und grünen Streptokokken. Für andere, insbesondere höher organisierte Erreger (Protozoen) kommt nur teilweise eine Entgiftung durch morphologische und funktionelle Umwandlung, eine Eliminierung nur durch Abtötung in Betracht. Viel problematischer ist die Frage, ob die den erstgenannten Bakterien zugeordneten Krankheiten ohne diese übertragen werden können, d. h. ob sich unter bestimmten Umständen im Wirt die normalen Symbionten in die artverwandten, spezifischen Krankheitskeime umwandeln können, ein Mechanismus, wie er z. B. für die Ruhr, speziell die E-Ruhr von einigen Autoren erörtert, und für den Typhus von DRESEL angenommen wurde, wie wir nach dem Vorausgegangenen ihn weiter für die hämolysierenden Streptokokken ansteckender Anginen und bei Scharlach für gegeben erachten.

Der Übergang krankheitsspezifischer Arten in verwandte normale Symbionten sowie der umgekehrte Vorgang setzen der Bakterienumwandlung immer noch deutlich abgesteckte Grenzen, so daß durch den Beweis derselben keineswegs etwa das „Chaos infusorium von LINNÉ“ wieder anerkannt werden würde, wie NEISSER in einer Polemik gegen eine meiner Arbeiten befürchtet hat. Auch hat die Erkenntnis solcher Übergänge als pathologisch-physiologische Prozesse zunächst nichts mit den Theorien über Bakterienzyklen mit morphologisch verschiedenen Stadien zu tun. Wieweit die kulturellen Feststellungen über solche einmal in die Physiologie der Infektion eingebaut werden können, kann erst die Zukunft zeigen.

Die Konstanz der Arten ist ebenso wie die Spezifität kein allgemein gültiges „Gesetz“. Je höher organisiert das infektiöse Agens ist (Protozoen!), um so fester wird die Konstanz sein. Unter den Bakterien ist der Variabilität, wie eine umfangreiche Forschung (vgl. auch Anhang der Einleitung!) bewiesen hat, schon ein großer Spielraum gegeben; und zwar unter natürlichen Verhältnissen offenbar ein größerer als die bisherigen, kulturell gesetzten Artgrenzen erwarten ließen. Auch hier besteht also eine kontinuierliche Reihe von den Fällen, wo das „Gesetz“ streng anwendbar, bis zu denjenigen, bei denen es nicht oder nur in stark modifizierter Fassung anwendbar ist.

III. Die Hypothese, daß die Infektionsstoffe allgemein Lebewesen sind, ist zum mindesten erschüttert, da die von ultravisiblen Vira hervorgerufenen Krankheiten zwar zweifellos spezifische Infektionskrankheiten sind, es aber unbewiesen ist, ob diese Lebewesen sind; auch „die Bakteriophagenforschung

hat uns jedenfalls das Zugeständnis der Möglichkeit unbelebter Ansteckungsstoffe abgerungen, gegen das man sich solange und heftig gewehrt hat“ (DOERR). Neuere Forschungen, besonders auch die Erfahrungen auf anderen Gebieten, neben denen mit Bakteriophagen besonders diejenigen an übertragbaren Tiergeschwülsten, stellen der Theorie von den Vira als Lebewesen die Enzymtheorie gegenüber.

Der Begriff „Infektionskrankheit“ schloß bisher die Vorstellung ein, daß es sich dabei um lebende Infektionsstoffe handle. Eine Krankheit, die sich der Forschung trotz klinischen Charakters einer Infektionskrankheit als durch leblose Gifte übertragen erwies (z. B. die Haffkrankheit), wurde nicht mehr als Infektionskrankheit angesehen. Auf die Sonderstellung des Botulismus, der eigentlich keine Infektionskrankheit, sondern eine Vergiftung ist (*Bacillus botulinus* als „toxigener Saprophyt“), wurde schon von verschiedenen Autoren hingewiesen (ähnlich der Tetanus). Zeigt es sich nun, daß die ultrafiltrablen Vira keine Lebewesen sind, obgleich sie sich im Wirtskörper „vermehrten“, so würden sie eine Mittelstellung zwischen den Vergiftungen und den bakteriellen Infektionen einnehmen.

Die Lehre von den ultrafiltrablen Vira hat dauernd an Bedeutung gewonnen, in jüngster Zeit besonders auch durch die Annahme eines Zusammenwirkens eines solchen mit einem lebenden Keim für manche Fälle (außer in den auf S. 425 erwähnten Fällen ist Derartiges auch für den Scharlach, die Erkältungen und andere Infektionen erörtert worden). Auch in solchen Fällen ist das Lebewesen, d. h. der Keim allein nicht in der Lage, Krankheit zu erzeugen; er ist vielmehr nur eine Teilbedingung der Infektionskrankheit. Ein Fall des Zusammenwirkens von Bacterium und Virus ist dem Kliniker wohl bekannt; es ist dies der Herpes, der als Symptom vieler Infektionskrankheiten in Erscheinung tritt, bald sehr regelmäßig, bald mehr inkonstant (Pneumonie, Coliinfektionen, Paratyphus, Angina, Erkältungen u. a.). Das Herpesvirus läßt sich in all diesen Fällen über die Kaninchenkornea weiterzüchten, gleichgültig an welcher Infektionskrankheit der Patient erkrankt war. Soll man hier eine Doppelinfection annehmen und dementsprechend ein Zusammenfallen zweier verschiedener Infektionskrankheiten? Dies wäre jedenfalls vom klinischen Standpunkt aus gesehen absurd; denn der Herpes ist ein Symptom, keine Krankheit. DOERR hat bewiesen, daß ein Herpes auch ohne vorausgegangene Infektion hervorgerufen und dann weiter übertragen werden kann, daß man in diesem Falle also eine Infektkette gewissermaßen willkürlich beginnen lassen kann. Will man nun das Herpesvirus als Lebewesen gelten lassen, so muß man — was für ein Lebewesen zum mindesten sehr gezwungen erscheint — sein ubiquitäres Vorhandensein oder — was wohl als ausgeschlossen gelten kann — eine Urzeugung annehmen. Man wird also gerade beim Herpesvirus sehr bezweifeln müssen, ob es sich bei ihm um ein Lebewesen handeln kann. Das Virusproblem hängt eng mit dem der Bakteriophagie zusammen. Es erscheint deshalb besonders interessant, daß ein Zusammenwirken mit Bakterien auch für die Vira erörtert wird. Die Forschung steht aber noch ganz im Anfange, weshalb auch hier die Virusfrage nur gestreift werden sollte.

Auch bei denjenigen unter dem Bild einer Infektionskrankheit verlaufenden Erkrankungen, bei denen ein vorher im Gleichgewicht befindlicher Keim plötzlich zum „Erreger“ wird (z. B. Sommerdiarrhöen mit *Bacterium coli*, Erkältungskatarrhe mit hämolysierenden Streptokokken), ist nicht der Keim selbst, also das

Lebewesen als solches, sondern nur die neuerworbene Eigenschaft desselben, seine Zustandsform, Krankheitsursache, oder besser -bedingung. Diese neuerworbene Eigenschaft besteht in einem bestimmten Organotropismus, einer Aggressivität gegenüber dem erkrankten Organ; und für solche inkonstant auftretenden Organotropismen haben JENSEN sowie HÖRING und ARJONA (s. S. 400) experimentelle Beweise erbracht. Auch die ROSENOWSche „elektive Lokalisation“ als nicht fest an einen Keim gebundene Eigenschaft gehört hierher. Wohl ist bei all diesen Infektionen ein lebender Keim im Spiele, jedoch erwirbt er erst infolge der Veränderung der Verhältnisse im Wirt seine krankheitsspezifischen Eigenschaften, so daß es nicht richtig ist zu sagen, die Krankheit sei von diesem Lebewesen erregt. In manchen Fällen, z. B. bei den Rheumatismen, ist dieselbe Krankheit experimentellen Erfahrungen nach ebensowohl durch lebende Keime als auch durch leblose giftige Substanzen allein auslösbar; und es ist kein Zufall, daß man heute die Serumkrankheit, die bestimmt nichts mit lebenden Keimen zu tun hat, in allen Lehr- und Handbüchern zu den Infektionskrankheiten stellt.

Soweit es die gegenwärtig stark im Fluß befindlichen Ansichten zu übersehen erlauben, kann nach allem auch hier gesagt werden, daß es eine kontinuierliche Reihe von Übergängen gibt zwischen Infektionskrankheiten, die von einem lebenden Agens abhängen, und solchen, bei denen ein solches nicht beteiligt ist. Zwischen ihnen stehen diejenigen Infektionskrankheiten, bei welchen ein lebender Keim nur mehr oder weniger wichtige Teilbedingung der Erkrankung ist.

IV. Mit dem Wort Infektion wird gemeinhin *die Vorstellung des Eindringens eines infektiösen Stoffes in den Wirt von außen*, mit dem Wort Infektionskrankheit die einer *übertragbaren* oder gar ansteckenden Krankheit verbunden. Infektion und Infektionskrankheit sind demgegenüber, physiologisch gesehen, viel zu komplexe Vorgänge, um einen Teilfaktor, wie den der exogenen Entstehung oder der Übertragbarkeit als festes Merkmal mit ihnen zu verbinden.

Wenn, wie im vorausgegangenen auseinandergesetzt, die Spezifität einer Infektionskrankheit nicht durch eine Krankheitsspezifität des sie begleitenden Keims, sondern durch den vom Keim unabhängigen Reaktionstyp des Wirtsorganismus bedingt sein kann, so ist in solchem Falle die Übertragbarkeit an so viele, in praxi kaum zusammentreffende Vorbedingungen geknüpft, daß sie praktisch gleich Null wird. Das gilt z. B. für Infektionskrankheiten, wie die Sepsis und Miliartuberkulose, weniger, aber auch für die croupöse Pneumonie. Dies sind „nicht ansteckende Infektionskrankheiten“. Der Keim selbst kann dabei natürlich übertragbar sein, im Falle der Übertragung aber wird er nicht oder kaum zur gleichen Krankheit führen, sondern allermeist wenn überhaupt, zu einer ganz anderen. Diese Einschränkung der Übertragbarkeit spezifischer Infektionskrankheiten ergibt sich also von selbst aus den vorausgegangenen Auseinandersetzungen über die Spezifität.

Die Tatsache des epidemischen Auftretens einer Infektionskrankheit sagt primär gar nichts über ihre Übertragbarkeit. Die Häufung kann auch bei Infektionskrankheiten wie bei nichtinfektiösen Krankheiten (etwa die Häufung von Schußverletzungen im Kriegsfall) an Faktoren liegen, die mit Übertragbarkeit nichts zu tun haben. Insbesondere scheinen unter Umständen meteorologische Einflüsse bei manchen Krankheiten wichtiger für das Verständnis der Epidemiologie zu sein als die Eigenschaften der „Erreger“, z. B. für die Epidemiologie der Erkältungskrankheiten.

Für die Frage der Übertragbarkeit ist weiter von ausschlaggebender Bedeutung, was soeben unter II. über die Entstehung krankheitsspezifischer aus unspezifischen Keimen gesagt wurde. Ist es richtig, daß z. B. eine E-Ruhr ohne exogene Einfuhr von E-Ruhrbacillen, eine Angina ohne Zufuhr von hämolyisierenden Streptokokken von außen entstehen kann, so wird die Anschauung, daß spezifische Krankheitsbilder *nur* durch die spezifischen Keime übertragen werden können, unhaltbar. Dasselbe gilt im Falle des Herpes, von dem ja feststeht, daß er ohne nachweisbar vorausgegangene Übertragung in einem Wirt plötzlich entstehen kann. Für die durch ultraviolette Substanzen übertragbaren Tiertumoren ist bewiesen, daß das übertragende Agens in einem durch Teer usw., -pinselung krank gewordenen Wirt neu entstehen und von da weiter übertragen werden kann. Andererseits steht es natürlich fest, daß eine Krankheit, wie etwa die E-Ruhr, nicht immer so entstehen muß, sondern bacillär übertragen werden kann (Laboratoriumsinfektionen). Die Entstehung der einzelnen Infektionskrankheiten ist jeweils ganz verschieden, so daß Verallgemeinerungen unmöglich sind. Die Frage, ob eine Krankheit nur durch exogene bacilläre Infektion oder auch ohne solche übertragen werden kann, ist für jede Krankheit besonders zu entscheiden.

Endogene Infektionen sind von Übertragung ganz unabhängig. Sie sind kein seltenes Ereignis; sie kommen allerdings weniger bei eigentlichen Infektionskrankheiten, als bei lokalisierten Infektionen vor, für die nicht irgendwelche spezifischen Keime verantwortlich sind: Cholecystitis, Appendicitis, Pyelocystitis u. a.; alle diese Infektionen sind als solche nicht übertragbar. Nach vorausgegangener latenter Infektion spielt die endogene Infektion aber auch für spezifische Krankheiten eine bedeutende Rolle: endogener Reinfekt bei Tuberkulose, Erkrankung von Bacillenträgern. Die Entstehung spezifischer Keime, wie der E-Ruhrbacillen im Wirt würde also gewissermaßen zwischen der endogenen Infektion im obigen Sinne und der exogenen spezifischen Infektion stehen.

In engem Zusammenhang mit dem unter I und II Behandelten besteht auch eine kontinuierliche Reihe von Übergangsstufen zwischen Übertragbarkeit und Nichtübertragbarkeit. Die Übertragbarkeit ist von Krankheit zu Krankheit verschieden, ja, sie wechselt oft bei derselben Krankheit von Fall zu Fall oder von Zeit zu Zeit.

V. *Das Eindringen von „Erregern“ genügt nicht, um Krankheit auszulösen.* Es ist unrichtig, um mit v. BERGMANN zu reden, „zu glauben, die Entstehungsbedingungen entzündlicher Prozesse durch den Nachweis spezifischer Bakterien hinlänglich geklärt zu haben“, „da die Seuchenerreger sowohl im Laboratoriums-experiment, wie auch unter natürlichen Bedingungen eine echte Infektion mit dem Erfolg der Erkrankung in der Regel bei gesunden Individuen gar nicht hervorrufen können“. Auch B. LANGE sagt: „Die Frage, ob und in welchem Umfange bei Infektionskrankheiten überhaupt eine echte Ansteckung gesunder Individuen möglich ist, und wieweit eine Disposition für die Entstehung der Krankheit anzunehmen ist, kann nur für jede Infektion gesondert betrachtet werden.“ Die überragende Bedeutung der Disposition gegenüber der Infektion hat besonders KISSKALT in einer Reihe von Arbeiten immer wieder betont. Er weist auf die Ergebnisse der Epidemiologie hin, die der rein bakteriologischen Erklärung von der Seuchenerkrankung vielfach ziemlich schroff entgegenstehen.

Sie führt jedenfalls zur Aufdeckung der enormen Rolle der Disposition neben dem Erreger. KISSKALT sagt unter anderem: „Heute müssen wir sagen, daß, wenn bei Diphtherie von 38 Kindern, die virulente Bacillen im Rachen haben, nur eines erkrankt, die Disposition 38mal wichtiger ist als die Infektion. Analoges gilt für die Tuberkulose.“ Die Kontagion von Mensch zu Mensch sei weit überschätzt worden. „Man darf wohl sagen: wenn wir von den Erregern nichts wüßten, von der Disposition aber so viel wie jetzt von den Erregern, wären die Seuchen besser erforscht als heute.“

Es gibt zweifellos Krankheiten, bei denen die Infektion, wenigstens die Erstinfektion, praktisch immer zur Erkrankung führt (Masern), aber es sind dies nur wenige. Für die meisten Fälle ist die Infektion mit spezifischen Keimen nicht die Ursache der Krankheit, sondern nur eine von mehr oder weniger zahlreichen Bedingungen. Und schließlich gibt es, wie beschrieben, Krankheiten, bei denen bakteriologische Symptome, wie z. B. unspezifische Floraveränderungen, auch regelmäßig zu beobachten sind und damit ebenfalls eine Bedingung der betreffenden Krankheit darstellen, aber nur eine von vielen und dazu so nebensächlich, daß für sie die Bezeichnung „Ursache“ nicht in Frage kommt. Es gibt also alle Abstufungen von dem Keim, der Hauptbedingung und damit praktisch alleinige Ursache der Infektionskrankheit ist, bis zu demjenigen, der nur eine unbedeutende Teilbedingung, eine Begleiterscheinung in der Pathogenese der betreffenden Infektionskrankheit darstellt.

Deswegen habe ich schon früher darauf hingewiesen, daß im Ausdruck „Erreger“ die Gefahr einer Verallgemeinerung des kausalen Verhältnisses eines Keims zur Krankheit gegeben ist, und daß es daher in mancher Beziehung vorteilhaft wäre, diesen Ausdruck zu vermeiden. Für die meisten Fälle von Infektion stellt der Erreger vielmehr nur eine von vielen Bedingungen dar. Die einseitig ursächliche Betrachtung sollte heute, wo die Erforschung der Krankheitsentstehungsbedingungen auf allen Gebieten die vielfältigen Momente phylogenetischer, individueller und exogener Art in Rechnung stellt, auch auf dem Gebiet der Infektionskrankheiten verlassen werden. Sie ist letzten Endes ein Überbleibsel einer primitiven, nicht naturwissenschaftlichen Denkweise. KREHL'S Ausspruch, daß erst ein ganz bestimmtes Zusammentreffen mannigfacher Bedingungen eine krankhafte Erscheinung nach sich ziehe (in ganz ähnlicher Weise haben sich auch Pathologen, vor allem LUBARSCHE und TENDELOO ausgesprochen), gilt in vollem Umfange auch für die Infektionskrankheiten. „Die simplifizierende Ära eines wirklichkeitsfremden, scholastischen Monokausalismus ist durch die konditionale Betrachtungsweise abgelöst worden“ (CURTIUS).

Mit der Definition des Keims als mehr oder weniger einflußreiche Teilbedingung der Krankheit wird in mancher Beziehung an die alte Lehre des Nosoparasitismus angeknüpft (s. auch NEISSER). Wenn „das Gefährliche dieser Bestrebungen darin besteht, daß hier der direkte, kausale, alleinige Zusammenhang (!) der Bakterien mit der Krankheit geleugnet wird“ (KOLLE und PRIGGE), so läßt sich diese „Gefahr“ allerdings nicht vermeiden. Nach dem Stande unserer heutigen Erkenntnis darf aber von einem solchen Zusammenhang nicht mehr gesprochen werden und darf auch die Lehre des Nosoparasitismus nicht mehr der strengen KOCH'Schen Lehre als Gegensatz gegenübergestellt werden, mit welchem Anspruch sie früher auftrat. Vielmehr ist je nach der einzelnen Krankheit die Rolle des Keims mehr im Sinne der einen oder anderen Hypothese

aufzufassen, und es ist daher verständlich, daß „bei einer ganzen Anzahl der gefährlichsten Seuchen die Anschauungen der Lehre vom Nosoparasitismus völlig im Stiche lassen“, während umgekehrt bei den weniger gefährlichen die strenge KOCHSche Auffassung dasselbe tun muß.

So zeichnet sich heute in großen Linien die Neuorientierung der Pathogenese der Infektionskrankheiten an der Physiologie ab, wie sie von DOERR, SEIFFERT u. a. gefordert worden ist. Hier stand im Vordergrund der Betrachtung die Rolle, die das Bacterium in Gesundheit und Krankheit für seinen Wirt spielt. Das Ergebnis, daß die Krankheitsspezifität von Keimen oft nicht ein festes Artmerkmal, sondern nur eine Zustandsform derselben ist, und daß Infektionskrankheit mithin nicht die Folge eines unveränderlichen Außenweltfaktors, sondern einer Zustandsänderung von Wirt und von Keimen, unter Umständen sogar gänzlich unabhängig von Außenweltfaktoren ist, ist einschneidend. Es bedeutet aber unseres Erachtens nur eine folgerichtige Entwicklung aus der früheren Auffassung heraus, keinen Gegensatz zu derselben. Die Entwicklung der Forschung drängt in allen Teilgebieten der Naturwissenschaften in eine solche, mehr synthetische Richtung. Die Infektionslehre macht sich damit frei von der Überwertung einzelner Umweltfaktoren und wird der doppelseitigen Beziehung, dem Gleichgewichtsverhältnis von Wirt und Keim besser gerecht. Und die medizinische Bakteriologie gibt dann eine physiologisch einwandfreie, klinisch nützliche Grundlage für die Pathogenese der Infektionskrankheiten.

# IX. Die Rolle des Kupfers im Organismus mit besonderer Berücksichtigung seiner Beziehungen zum Blut<sup>1</sup>.

Von

A. HERMANN MÜLLER-Danzig.

## Inhalt.

|   | Seite |
|---|-------|
| Literatur . . . . .   | 444   |
| Einleitung . . . . .  | 449   |
| I. Physiologie . . . . .  | 449   |
| 1. Verbreitung und Aufgaben des Kupfers im Pflanzenreich . . . . .                | 449   |
| 2. Vorkommen und Bedeutung des Kupfers in niederen Tieren . . . . .               | 450   |
| 3. Kupfer in den Organen höherer Tiere und des Menschen . . . . .                 | 450   |
| 4. Funktionen des Kupfers im Organismus . . . . .                                 | 451   |
| II. Pathologie und experimentelle Ergebnisse . . . . .                            | 456   |
| 1. Verhalten des Kupfers bei verschiedenen Organ- und Systemkrankheiten . . . . . | 456   |
| 2. Beziehung des Kupfers zur Blutbildung und bei Anämien . . . . .                | 456   |
| a) Knochenmarkswirkungen . . . . .  | 457   |
| b) Einfluß auf die Erythropoese . . . . .   | 457   |
| c) Beziehungen zur Hämoglobinbildung . . . . .                                    | 457   |
| d) Wirkung auf das weiße Blutbild . . . . .                                       | 458   |
| e) Ernährungs-, Eisenmangel- und Kupfermangelanämien . . . . .                    | 458   |
| f) Blutungsanämien . . . . .  | 459   |
| g) Phenylhydrazinanämien und andere chemisch-experimentelle Anämien . . . . .     | 460   |
| h) Sekundäre hypochrome Anämien . . . . .   | 461   |
| i) Perniziöse Anämie . . . . .  | 461   |
| 3. Kupferschäden . . . . .  | 462   |
| III. Kupferbehandlung . . . . .   | 463   |
| 1. Geschichtliches . . . . .  | 463   |
| 2. Kupfer als Desinfiziens . . . . .  | 463   |
| 3. Kupfer in der Homöopathie . . . . .  | 464   |
| 4. Behandlung der Säuglings- und Kinderanämien . . . . .                          | 464   |
| 5. Behandlung sekundärer, hypochromer Anämien Erwachsener . . . . .               | 465   |
| 6. Perniziöse Anämie . . . . .  | 465   |
| 7. Dosierung, Kupferverbindungen, Kupferpräparate . . . . .                       | 466   |

## Literatur.

1. ABDERHALDEN, E. u. P. MÖLLER: Untersuchungen über den Gehalt des Blutserums an Eisen, Kupfer und Mangan. Z. physiol. Chem. **176**, 95 (1928).
2. ANDRIANOFF, N. u. S. ANSBACHER: Leber und Kupfer. Dtsch. med. Wschr. **1930I**, 357.
3. BEARD, H. H., V. C. MYERS and R. A. SHIPLEY: Blood regeneration in nutritional anemia. Influence of iron, iron and copper, nickel, cobalt, germanium, or sodium germanate. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 510 (1929).

<sup>1</sup> Aus der Medizinischen Klinik der Staatlichen Akademie zu Danzig (Direktor: Prof. Dr. med. et phil. ERWIN BECHER).

4. BEARD, H. H. and V. C. MYERS: Further observations on the effect of inorganic elements in nutritional anemia. *J. of biol. Chem.* **87**, 39, 40 (1930).
5. BEARD, H. H. and V. C. MYERS: The action of iron supplemented with other elements upon the reticulate and red blood cell response in the nutritional anemia of the rat. *J. of biol. Chem.* **92**, 42 (1931).
6. BEARD, H. H. and V. C. MYERS: *Zit. GÖRLITZ* (33).
7. BENICE, J.: Die Rolle des Kupfers in der Blutbildung. *Z. klin. Med.* **126**, 143 (1933).
8. BENICE, J.: Die Rolle des Magens und der Leber in der Pathologie der perniziösen Anämie. *Wien. med. Wschr.* **1933 II**.
9. BINET, L. et M. STRUMZA: Der Nährwert der Auster, ihre antianämische Kraft. *Paris méd.* **1933**, No 36. *Ref. Münch. med. Wschr.* **1934 I**, 417.
10. BRANDT, W.: Über die Wirkung von Kupfer auf Eingeweidewürmer. *Med. Klin.* **1934 II**.
11. BÜRGER: *Zit. GÖRLITZ* (33).
12. BURQ: *Zit. GÖRLITZ* (33).
13. CAMPIGLIO, A.: Die Wirkung des Kupfers auf die Zusammensetzung des Blutes. *Clin. med. ital.* **60**, 175, 182 (1929).
14. CERZA, L.: Über die therapeutische Wirksamkeit des Kupfers bei den Anämien der Kinder. *Pediatrics* **1933**, 2, 129. *Ref. Münch. med. Wschr.* **1933 I**, 987.
15. DAMBLÉ, K.: Über die Atmung der roten Blutkörperchen bei Anämien. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 1630.
16. DESGREZ u. MEUNIER: *Chem. Zbl.* **1920 IV**, 426.
17. EICHHOLTZ, F.: Über Schwermetallkatalysen in der lebenden Substanz. *Klin. Wschr.* **1931 I**, 721.
18. ELDEN, C. A. and MC CANN: Effect of ash of liver on blood regeneration in pern. anemia. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, 746 (1928).
19. — W. M. SPERRY, F. S. ROBSCHT-ROBBINS and G. H. WHIPPLE: Blood regeneration in severe anemia. XIII. Influence of certain copper salts upon hemoglobin output.
20. ELVEHJEM, C. A.: *Zit. MACHOLD* (69).
21. — The rôle of iron and copper in the growth and metabolism of yeast. *J. of biol. Chem.* **90**, 111 (1931).
22. — and E. B. HART: The relation of iron and copper to hemoglobin synthesis in the chick. *J. of biol. Chem.* **84**, 131 (1930).
23. — and F. J. STARE: *Zit. SINGER* (112).
24. — and W. C. SHERMAN: The action of copper in iron metabolism. *J. of biol. Chem.* **1932**, Nr 1, 309.
25. FELLINGER, K.: Untersuchungen über Anämien bei Lebercirrhosen. *Wien. klin. Wschr.* **1933 II**.
26. FONTÈS, G. et L. THIVOLLE: Recherches expérimentales sur la thérapeutique de l'anémie grave par carence martiale et notamment par hémorragies. II. Action du caséinate de cuivre ajouté au caséinate de fer. *Sang* **7**, 341 (1933).
27. — — Recherches expérimentales sur la thérapeutique de l'anémie grave par carence martiale et notamment par hémorragies. III. Action du tryptophane et de l'histidine seuls, associés au caséinate de fer et associés aux caséinates de fer et de cuivre. *Sang* **7**, 455 (1933).
28. FRANK, A.: Über die Behandlung der kindlichen Anämie mit einer schwefelhaltigen organischen Verbindung. *Mshr. Kinderheilk.* **57**, 23 (1933).
29. — Über die Behandlung der kindlichen Anämie mit einer schwefelhaltigen organischen Verbindung. II. *Mitt. Mshr. Kinderheilk.* **58**, 157 (1933).
30. FRANK, R.: *Moderne Therapie*, 7. Aufl. Berlin 1934.
31. GALIPPE: *Zit. POULSON* (96).
32. GANTENBERG: Die Serumlipide bei Anämien. *Votr. Ref. med.-naturwiss. Ges. Münster i. W. Dtsch. med. Wschr.* **1933 I**.
33. GÖRLITZ, R.: Über die blutbildende Wirkung von Eisen und Eisen-Kupferkombination bei sekundären Anämien. *Diss. Bonn* 1933.
34. GOERNER: *Zit. GÖRLITZ* (33).
35. GRÜNFELD, K.: Über Kupfer-Eisentherapie in der Anämie des Kindesalters. *Wien. klin. Wschr.* **1932 II**.



36. GUILLEMET: Zit. GRÜNFELD (35).
37. HÄUSLER, H.: Über Beeinflussung der Zustandsform des Calciums durch Kupfer. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 380.
38. HANDOVSKY, H.: Über die Behandlung von Anämien mit Kupfer, über eine Methode zum quantitativen Vergleich antianämischer Heilmittel und über ein neues Kupfer-eiseneiweißpräparat. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 981.
39. — Über die therapeutische Bedeutung der Schwermetalle, insbesondere des Kupfers. *Med. Welt* **1933**, Nr 15.
40. McHARGUE, J. S., D. J. HEALY and E. S. HILL: The relation of copper to the hemoglobin content of rat blood. *J. of biol. Chem.* **78**, 637 (1928).
41. HAUPT: Intravenöse Behandlung der weiblichen Gonorrhöe mit Trypaflavin. *Zbl. Gynäk.* **1921**, 34.
42. HAUROWITZ: Zit. GÖRLITZ (33).
43. HENZE, M.: Zit. LANDOIS u. ROSEMANN (59).
44. HERKEL, W.: Über die Bedeutung des Kupfers, Zinks und Mangans in der Biologie und Pathologie. *Beitr. path. Anat.* **85**, 513 (1930).
45. HESSE, E.: Zit. HESSE (47).
46. — *Arch. f. exper. Path.* **173**, 192 (1933).
47. — Zur Frage der metallischen, jodhaltigen Zahnpasten. *Med. Welt* **9**, 199 (1935).
48. JOSEPHS: Zit. GÖRLITZ (33).
49. KEIL and NELSON: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **28**, 392 (1931).
50. KLEINMANN, H. u. J. KLINKE: Über den Kupfergehalt menschlicher Organe. *Virchows Arch.* **275** (1930).
51. KOBERT: Über den jetzigen Stand der Frage nach den pharmakologischen Wirkungen des Kupfers. *Dtsch. med. Wschr.* **1895 I**, 5, 42.
52. KOBERT, R.: Zit. LANDOIS u. ROSEMANN (59).
53. KÖHLER, R.: Medikamentöse und Organotherapie. HALBAN und SEITZ' Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 2, S. 142. Berlin 1924.
54. KOJIMA, K. u. S. KOSAKA: Das Eisen und Kupfer in verschiedenen Geweben bei einer akuten myeloischen Leukämie. *Nagoya J. med. Sci.* **5**, 71 (1930). *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **62**, 329 (1931).
55. KOTTLORS, E. u. E. KERNER: Behandlung der Anämien mit dem organischen Schwefelpräparat Thioalbin. *Med. Klin.* **1933 I**.
56. KRANZ, P.: Gefahrenbreite des Kupferamalgams. *Münch. med. Wschr.* **1932 I**, 886.
57. KRAYER: Zit. HESSE (45).
58. KREBS: Über das Kupfer im menschlichen Blutserum. *Klin. Wschr.* **1928 I**.
59. LANDOIS, L. u. R. ROSEMANN: *Lehrbuch der Physiologie des Menschen*, 15. Aufl., S. 51. Berlin 1919.
60. LEESER, O.: *Lehrbuch der Homöopathie: Spezieller Teil: Arzneimittellehre. A. Die mineralischen Arzneimittel*, S. 640 f. Stuttgart 1933.
61. LEHMANN, K. B.: *Arch. f. Hyg.* **24**, 18 (1895).
62. LESCHKE, E.: Fortschritte in der Erkenntnis und Behandlung der wichtigsten Vergiftungen. *Münch. med. Wschr.* **1932 I**, 183.
63. LEWIS, M.: Iron and copper in the treatment of anemia in children. *J. amer. med. Assoc.* **96**, 14, 1135 (1931).
64. LINDEN: Experimentelle Forschungen zur Chemotherapie der Tuberkulose mit Kupfer-methylenblau. Leipzig 1920.
65. — Zit. GÖRLITZ.
66. LÖSCHKE: *Z. physiol. Chem.* **199**, 125 (1931).
67. LOTZE, H.: Über den Wirkungsmechanismus oraler Eisenmedikation auf die Darmflora. Eine experimentell-bakteriologische Studie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **175**, 505 (1933).
68. LUBARSCH, O.: Über Lebercirrhose, insbesondere die Pigmentcirrhose. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 II**, 1749.
69. MACHOLD, K.: Die Kupfer-Eisenbehandlung der Anämien Erwachsener. *Z. klin. Med.* **127**, 27 (1934).

70. MEEROWITSCH, M. u. MOISSEJEWA: Über akute Kupfervitriolvergiftung. Dtsch. Z. gerichtl. Med. **11** (1928).
71. MEYER, A. E. and C. EGGERT: Iron and copper in liver and liver extract. J. of biol. Chem. **99**, 265 (1933).
72. MEYER, H. E.: Der Einfluß von Kupferzufuhr auf die experimentelle Hyperthyreose des Menschen. Klin. Wschr. **1934 I**, 1079.
73. MIDDLETON, W. S.: The erythropoietic response of the various anemias to liver therapy. J. amer. med. Assoc. **91** (1928).
74. MILLS, E. S.: Observations on the diagnosis and treatment of primary anemias. Canad. med. Assoc. J. **22**, 175 (1930).
75. — Idiopathic hypochromia. Amer. J. med. Sci. **1931**, 554.
76. MITCHELL and MILLER: Studies in nutritional anemia. J. of biol. Chem. **92**, 421 (1931).
77. MORAWITZ, P.: Agastrische Anämien und ihre Beziehung zur Anaemia perniciosa. Arch. Verdgskrkh. **47**, 305 (1930).
78. — Kritik und Aufgaben der Anämiebehandlung. Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 560.
79. MÜLLER, A. H.: Klinische Erfahrungen mit der kombinierten Leber-Eisenbehandlung sekundärer Anämien. Klin. Wschr. **1932 II**, 1467.
80. — Über den Einfluß der Eisendosierung auf Eisenstoffwechsel und Blutbild bei sekundären Anämien. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **45**, 342 (1933).
81. — Die Bedeutung des Eisens bei Anämien. I. Mitteilung. Über den Eisengehalt der Leber und der aus Leber hergestellten Extrakte und Präparate. Z. exper. Med. **88**, 776 (1933).
82. — Die Bedeutung des Eisens bei Anämien. II. Mitteilung. Über den Eisengehalt des normalen und pathologischen Blutes, sein Verhältnis zum Hämoglobingehalt sowie seine Beeinflußbarkeit. Z. exper. Med. **88**, 782 (1933).
83. — Die Bedeutung des Eisens bei Anämien. III. Mitteilung. Das Eisen im Harn. Z. exper. Med. **91**, 463 (1933).
84. — Die Bedeutung des Eisens bei Anämien. IV. Mitteilung. Der Einfluß des Nahrungseisens auf die Eisenbilanz unbehandelter sekundärer und perniziöser Anämien. Z. exper. Med. **91**, 579 (1933).
85. — Die Bedeutung des Eisens bei Anämien. V. Mitteilung. Die Eisenbilanz sekundärer Anämien unter dem Einfluß der Lebereisentherapie. Z. exper. Med. **91**, 585 (1933).
86. — Die Eisen- und Lebertherapie sekundärer Anämien. Fortschr. Ther. **9**, 413 (1933).
87. — Über neuere Anämiestudien. Fortschr. Ther. **10**, 542 (1934).
88. — Die Grundlagen der Anämiebehandlung. Med. Klin. **1935 I**, 337.
89. — Zur Knochenmarkswirkung des Schwefels. Klin. Wschr. **1935 I**.
90. NAST: Intravenöse kolloidale Silbertherapie bei Gonorrhöe. Dermat. Wschr. **1919 I**.
- 90a. NITZESCU: Sur la teneur en cuivre des organes des foetus humains. C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 1176 (1931).
91. NITZESCU, I. u. I. D. GEORGESCU: Über den Kupfergehalt des Augenwassers und seine Bestimmung. Klin. Wschr. **1935 I**, 97.
92. ODA, S.: Die Kombination von Eisen und Kupfer in ihren Beziehungen zur Blutbildung und zum allgemeinen Stoffwechsel und die Abhängigkeit dieser Wirkungen von der kristallinen Beschaffenheit dieser Metalle. Z. exper. Med. **84**, 719 (1932).
93. — u. T. OSUKA: Über Kupferwirkungen. Z. exper. Med. **82**, 128 (1932).
94. ORTEN: Zit. SINGER (112).
95. PECHOLIER: Zit. GÖRLITZ (33).
96. POULSON, E.: Lehrbuch der Pharmakologie, 7. Aufl., S. 509. Leipzig 1925.
97. RADEMACHER: Zit. KOBERT (51).
98. REMY: Über das normale Vorkommen von Kupfer und Zink in unseren Nahrungsmitteln. Z. Volksernähr **6**, H. 2, 20 (1931).
99. ROBSCHUIT-ROBBINS, F. S., C. A. ELDEN, W. M. SPERRY and G. H. WHIPPLE: Blood regeneration in severe anemia. XII. Potent influence of inorganic ash of apricots, liver, kidney and pineapple. J. of biol. Chem. **79** (1928).
100. — and G. H. WHIPPLE: Blood regeneration in severe anemia. XVII. Influence of manganase, zinc, copper, aluminium, iodine and phosphates. Amer. J. Physiol. **92**, 378 (1930).

101. ROHLAND: Zur Frage der antianämischen Wirkung von ein- und zweiwertigem Kupfer. *Z. Kinderheilk.* **56** (1934).
102. ROST u. WEITZEL: *Arb. Reichsgesdh.amt* **51**, 494 (1919).
103. RUFF, S.: Zur Frage der Kupferwirkung bei sekundären Anämien. *Fortschr. Ther.* **10**, H. 2 (1934).
104. SCHIFF, E. u. N. JOFFE: Die Kupferbehandlung der Frühgeburtenanämie. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 1946.
105. — H. ELIASBERG u. N. JOFFE: Kupferbehandlung der Anämien im Säuglingsalter. *Klin. Wschr.* **1930 II**.
106. SCHIFF: *Zit. GÖRLITZ*.
107. SCHOTTMÜLLER: Über keimhemmende bzw. bactericide Wirkung per oral eingeführten Eisens. *Münc. med. Wschr.* **1933 I**, 555.
108. SCHULTZE, K. W.: Die Bedeutung der Schwermetalle für die Anämiebehandlung. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 497.
109. SEMENSKAJA, E.: Ergebnisse von Blutuntersuchungen bei Arbeitern des Kupferwalzwerkes des obersten Volkswirtschaftsrates Georgiens. *Gig. Truda* (russ.) **1927**, Nr 2, S. 46. *Ref. Münc. med. Wschr.* **1927 II**, 2031.
110. SEYDERHELM u. TAMMANN: *Zit. GÖRLITZ* (33).
111. SHOJI: *Zit. GRÜNFELD* (35).
112. SINGER, K.: Physiologie und Pathologie des Antiperniciosaprinzips. *Erg. inn. Med.* **47**, 421 (1934).
113. SKALA-ROSENBAUM, J.: Kolpitis und Vulvitis in der Schwangerschaft. *Ars. med.* **25**, 42 (1935).
114. STERNBERG-WIBORG, H.: Kupfersalzvergiftungen als Krankheitsgrund der akuten und chronischen Magen-Darmkatarrhe. *Zbl. inn. Med.* **1926**, Nr 27.
115. STÖLZNER: *Zit. SINGER* (112).
116. UNDERHILL, O. L. and ANGRAGE: *Zit. SINGER* (112).
117. UNDERHILL, OSTEN u. LEWIS: Das Unvermögen von Metallen — mit Ausnahme von Kupfer — das Eisen bei Heilung der Ernährungsanämien von Ratten zu ersetzen. *Ref. J. of biol. Chem.* **91**, 13 (1931).
118. HART, E. B., H. STEENBOCK, C. A. ELVEHJEM and J. WADDELL: Iron in nutrition. VII. Copper as a supplement to iron for hemoglobin building in the rat. *J. of biol. Chem.* **77**, 2, 797 (1928).
119. WADDELL, J., H. STEENBOCK and E. B. HART: Iron in nutrition. VIII. The ineffectiveness of high dosis of iron in curing anemia in the rat. *J. of biol. Chem.* **83**, 243 (1929).
120. — — C. A. ELVEHJEM and E. B. HART: Iron in nutrition. IX. Further proof, that the anemia produced on diets of whole milk and iron is due to a deficiency of copper. *J. of biol. Chem.* **83**, 251 (1929).
121. — — and E. B. HART: Iron in nutrition. X. The specificity of copper as a supplement to iron in the cure of nutritional anemia. *J. of biol. Chem.* **84**, 115 (1929).
122. WAHLBERG, J.: Liver diet and reticulocytes action in simple anemia. *Acta med. scand.* (Stockh.) **72**, 145 (1929).
123. WAITZ, C.: Zur Kupferbehandlung äußerer Tuberkulosen. *Med. Klin.* **1928 II**, 1481.
124. WALLBACH, G.: Weitere mikroskopisch-chemische Untersuchungen über die Beeinflussung der Eisenresorption. *Z. exper. Med.* **83**, 657 (1932).
125. WARBURG, O.: Methode zur Bestimmung von Kupfer und Eisen und über den Kupfergehalt des Blutserums. *Biochem. Z.* **187**, 255 (1927).
126. — u. H. A. KREBS: Über locker gebundenes Kupfer und Eisen im Blutserum. *Biochem. Z.* **190**, 143 (1927).
127. — Über Kupfer im Blutserum des Menschen. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 1094.
128. — u. KREBS: *Zit. GÖRLITZ* (33).
129. WEST, R. and E. NICHOLS: Liver fractions in pernicious anemia. *J. amer. med. Assoc.* **91**, 867 (1928).
130. WESTON, W.: A newer conception of nutrition. *J. amer. med. Assoc.* **95**, 12, 834 (1930).
131. WINTERSTEIN, H.: *Zit. LANDOIS u. ROSEMANN* (59).
132. ZONDEK, S. G. u. BANDMANN: Kupfer in Frauenmilch und Kuhmilch. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 1528.

## Einleitung.

Kupfer wird in der Medizin als *Therapeuticum* bei den verschiedenartigsten Krankheiten seit Jahrhunderten verwendet und immer wieder empfohlen (s. unten). Die Vorstellungen seiner mannigfachen Bedeutung für zahlreiche physiologische und pathologische Vorgänge haben sich aber erst in den letzten Jahren sicher und greifbar entwickelt, so daß eine Zusammenfassung und Schau über die bisherigen Ergebnisse seiner Erforschung berechtigt ist. Natürlicherweise liegt es im Wesen eines derartigen Überblickes über ein medizinisches Teilgebiet, das sich als recht umfangreich erweist, daß es das Erforschte bis zur Gegenwart erfaßt, während zu gleicher Zeit neue Tatsachen unsere Blickrichtung vielleicht verändern. Dies gilt besonders für die Bearbeitung einer Frage, die sehr vielseitige und zum Teil aktuellste Probleme der Biologie und Medizin berührt. So wird die Rolle des Kupfers heute mit Recht von mancher Seite mit der Wirksamkeit des Antiperniciosstoffes, die ebenfalls noch letzter Klärung bedarf, in enge Beziehung gebracht, während noch 1925 in einem unserer besten pharmakologischen Lehrbücher festgestellt werden konnte, daß das Kupfer im Organismus ein fremdes Element sei, das keine physiologische Rolle spiele.

Gerade diese neuesten Forschungsergebnisse sollen, gegliedert in physiologische, pathologische und experimentelle, sowie therapeutische Gesichtspunkte und Erfahrungen zur Darstellung kommen. Altbekanntes hingegen, so das Kupfer als Brechmittel oder als Ätzmittel bedarf hier keiner ausführlichen Erwähnung.

## I. Physiologie.

Wenn dem Kupfer erst heute eine wachsende Aufmerksamkeit gewidmet wird, so rührt dies nicht zuletzt daher, daß es einer bilanzmäßigen Untersuchung zur Zeit noch größte Schwierigkeiten entgegengesetzt. Es ist ein Element, das im lebenden Organismus nur in äußerst geringen Mengen vorhanden bzw. nachweisbar ist. Es gilt aber, den anatomisch-mechanistischen Begriff, daß ein Element ein Baustein sei, zu einer funktionellen Vorstellung zu erweitern. Und sobald der Baustein die Rolle eines funktionellen, dynamischen Agens erhält, wird gerade ein nur in Spuren oder Bruchteilen von Milligrammen vorhandener, wirksamer Stoff unser besonderes Interesse gewinnen.

### 1. Verbreitung und Aufgaben des Kupfers im Pflanzenreich.

In zahlreichen Pflanzen, die für uns als Nahrungsmittel in Betracht kommen, wurde Kupfer nachgewiesen. Man findet es in verschiedenen Getreidesorten, Gemüse, Obstarten und Genußmitteln. Bohnen, Karotten, Spinat (33) und Gurken enthalten Kupfer, ebenso Ananas, Bananen, Aprikosen (99), Citronen, Apfelsinen, Tomaten (132), Zichorie, Kaffee und Kakao. Mohrrüben- und Aprikosensaft sind kupferreich, Maisstärke, Tomaten-, Apfelsinen- und Citronensaft verhältnismäßig kupferarm. Im Hinblick auf diätetisch-therapeutische Einflüsse ist dieses wechselnde Mengenverhältnis des Kupfers in verschiedenen Pflanzen bedeutsam. Der Kupfergehalt verschiedener Kornsorten schwankt zwischen 5 und 14 mg, der von Bohnen um 18—20 mg pro Kilogramm Trockengewicht. Gurken enthalten 30 mg Cu/kg Trockengewicht (96). In 1 kg frischem Brot wurden 3—5 mg Cu gefunden (31).

Die Funktion des Kupfers im pflanzlichen Organismus ist weitgehend ungelklärt, die Angaben hierüber zum Teil widerspruchsvoll. Höhere Pflanzen sollen in ihrem Wachstum gefördert werden. Algen und Pilze können durch Kupfer geschädigt oder getötet werden. Andererseits fördert Kupfer auch das Wachstum von Hefe und steigert deren Atmung (21). Man muß demnach auch bei niederen Pflanzen verschiedenartige, vielleicht von der vorhandenen Menge des Elements abhängige Kupferwirkungen annehmen. Bei der Vornahme von Kupferbestimmungen in Kulturpflanzen ist zu berücksichtigen, daß Kupferverbindungen häufig zur Schädlingsbekämpfung bei parasitären Pflanzenkrankheiten (Kartoffel, Reben, Korn) Verwendung finden, und bei Unkenntnis der Herkunft untersuchter Pflanzenteile dadurch falsche Ergebnisse gezeitigt werden können. Die Frage nach etwaigen Gesundheitsschädigungen durch Schädlingsbekämpfung mit kupferhaltigen Mitteln soll hier nicht näher erörtert werden. Zusammenfassend berichtet unter anderem REMY über das normale Vorkommen des Kupfers in unseren Nahrungsmitteln (s. dort). Erwähnt sei hier noch die bactericide Wirkung zahlreicher Kupferverbindungen (s. unten). Nach den heute vorliegenden Befunden scheint die Annahme berechtigt zu sein, daß große Kupfermengen allgemein die Lebensvorgänge pflanzlicher Organismen hemmen. Das Studium über die Rolle des physiologischerweise in den Pflanzen vorkommenden Kupfers ist hingegen noch nicht abgeschlossen.

## 2. Vorkommen und Bedeutung des Kupfers in niederen Tieren.

In der Tierwelt finden wir Kupfer bei niederen Arten als wesentlicher Bestandteil des Blutfarbstoffes. Dem eisenhaltigen Hämoglobin höhere Tiere entsprechend ist bei Mollusken, Crustaceen, Tracheaten, Anneliden, Cephalopoden, Gasteropoden, Austern, gewissen Schnecken der sauerstoffbindende Blutfarbstoff das kupferhaltige Hämocyanin bzw. Oxyhämocyanin. Es wurde von HENZE kristallisiert erhalten (8, 33, 43, 52, 131). Sein  $O_2$ -Bindungsvermögen ist nur ein Viertel so groß, wie das des Hämoglobins. Das arterielle, sauerstoffhaltige Blut ist blau, das venöse farblos (59). Bei den genannten niederen Tieren haben wir demnach eine ausgesprochene Atmungsfunktion des Kupfers vor uns.

## 3. Kupfer in den Organen höherer Tiere und des Menschen.

Beim gesunden höheren Tier und beim Menschen konnte Kupfer in Gewebsflüssigkeit und den verschiedensten Organen gefunden werden (50). Es ist nicht nur im Blut, Blutserum, Milch usw. nachweisbar, sondern vor allem in der Leber. Hier wird der größte Teil des resorbierten Kupfers gespeichert (2, 7, 42, 111). Ebenso findet es sich in der Milz. Sein Nachweis gelang in der Leber des Hühner- und Kalbsembryos, beim Kalbssäugling, Kalb (8, 40, 111) Rind und Schwein, sowie in der Leber des fetalen und neugeborenen Menschen und beim Erwachsenen. Außerdem ließ es sich in Eidotter, Placenta, Kuhmilch, Frauenmilch (17), Augenwasser (91), Blutzellen und -serum beim Rind (40) Pferd (1, 91) und Menschen nachweisen (1, 36, 58, 125, 126, 127). Die Ausscheidung des Kupfers erfolgt normalerweise offenbar nicht durch die Niere sondern durch Leber und Darm (44). Es findet sich dementsprechend auch in der Galle (33) und in Gallensteinen. Auch in den übrigen Organen läßt Kupfer

sich beim Menschen in wechselnden Mengen nachweisen. Die Tatsache, daß Kupfer sich normalerweise in besonders reichlichem Maße in der Leber, außerdem im Blut und Kot und bei vermehrter Aufnahme angeblich auch im Harn vorfindet, gestattet allerdings keine weiteren Schlüsse auf die Funktion des Elementes im Organismus zu ziehen, es sei denn, daß mit der Nahrung eingenommenes Kupfer offenbar in resorbierbare Form gebracht, resorbiert, in der Leber gespeichert wird, in der Blutbahn kreist und auf verschiedenen Wegen wieder zur Ausscheidung gelangen kann. Sehr schwierig hingegen ist, Aufschlüsse über den intermediären Kupferstoffwechsel und die dem Schwermetall hierbei jeweils zukommenden besonderen Aufgaben und Funktionen zu gewinnen. In welchen Mengen Kupfer mit der Nahrung zur Aufnahme gelangt, läßt sich bei standardisierter Kost von bekanntem Kupfergehalt leicht berechnen. Mit der Aufstellung dieser Rechnung ist der Weg oder Versuch einer chemischen bilanzmäßigen Untersuchung des Kupferstoffwechsels zugleich beendet. Zwar finden wir im Kot bestimmte Kupfermengen wieder, wir können aber noch nicht feststellen, ob es sich dabei um nicht resorbiertes, oder um resorbiertes und wieder ausgeschiedenes Kupfer handelt. Anders verhält es sich mit dem Nachweis von Kupfer im Harn nach künstlicher Kupferzufuhr.

#### 4. Funktionen des Kupfers im Organismus.

Einen tieferen Einblick in den Kupferhaushalt und grundsätzliche Funktionen des Kupfers gewinnt man bei Betrachtung der quantitativen Verteilung des Kupfers in verschiedenen Entwicklungsstufen des tierischen und menschlichen Individuums. Es ist das Verdienst von WARBURG und Mitarbeitern, mit der Cysteinmethode eine Möglichkeit äußerst genauer Kupferbestimmungen im Blutserum angegeben und entsprechende Ergebnisse mitgeteilt zu haben, wenn auch, worauf WARBURG hinweist, mit der colorimetrischen Bestimmung des Kupfers mit Kaliumferrocyanid dieselben Werte erhalten werden. Die Cysteinmethode beruht darauf, daß Cystein in Gegenwart von Schwermetallen durch molekularen Sauerstoff oxydiert wird. Da im Blutserum auf diese Weise ohne Veraschung Kupfer nachweisbar ist, muß angenommen werden, daß es sich um äußerst locker gebundenes Kupfer handelt (126, 128). GUILLEMET gibt den Kupfergehalt des menschlichen Blutes mit 0,74—0,75 mg Cu/Liter an (36). Das locker gebundene Kupfer beträgt nach WARBURG und Mitarbeitern  $1 \times 10^{-3}$  bis  $2 \times 10^{-3}$  mg Cu in 1 ccm Blutserum des Menschen, d. i. 0,2—0,4% des Serum-eisens (125, 126). Der Kupfergehalt des Serums ist bei demselben Menschen konstant. Im Augenwasser wurden 0,140—0,180 mg Cu/Liter nachgewiesen. Von MCHARGUE und Mitarbeitern wird das Verhältnis des Kupfergehaltes in Serum und Blutzellen des Rindes mit 0,0044 : 0,0007 angegeben, die entsprechenden Bluteisenwerte betragen nach diesen Autoren 0,0140 : 0,1580. Man kann daher sagen, daß das Serum relativ kupferreicher, die Blutzellen hingegen relativ eisenreicher sind. Der Kupfergehalt des Schwangerenserums beim Menschen ist erhöht. KREBS gibt an, daß bei Nichtschwangeren 1 ccm Serum  $0,91 \times 10^{-3}$  mg Cu enthält, bei Schwangeren hingegen im Mittel  $1,94 \times 10^{-3}$  mg Cu. Die Erhöhung des Serumkupfers bei Schwangeren steht in auffälligem Einklang mit der Erhöhung des Kupfergehaltes der Leber in den verschiedenen Stadien der Entwicklung von Mensch und Tier. In Tabelle 1 sind diese Verhältnisse zusammengestellt.

Der Kupfergehalt der Embryoleber ist nach BENCE 4—5mal so hoch wie beim Erwachsenen. Diese Verhältnisse stimmen bei Mensch und Tier überein. Auch in der embryonalen Hühnerleber findet sich ein stark vermehrter Kupfergehalt (66). Mit Sicherheit kann somit gesagt werden, daß *in der Schwangerschaft das Serumkupfer ansteigt*, und daß es zugleich zu einer *Anreicherung von*

Tabelle 1.

| Organ                      | Kupfergehalt                          | Untersucher  |
|----------------------------|---------------------------------------|--------------|
| Kalbsembryo (Leber) . .    | 40—85 mg Cu/kg                        | BENCE        |
| Kalbssäugling (Leber) . .  | 27—39 mg Cu/kg                        | BENCE        |
| Kalb (Leber) . . . . .     | 28,08 mg Cu/kg                        | SHOJI        |
| Rind (Leber) . . . . .     | 19—21 mg Cu/kg                        | BENCE        |
| Schwein (Leber) . . . . .  | 8—15 mg Cu/kg                         | BENCE        |
| Fetalleber (Mensch) . . .  | 1,97 %                                | zit. GÖRLITZ |
| Neugeborenes (Mensch) . .  | 0,67 %                                | zit. GÖRLITZ |
| Fetalleber (Mensch) . . .  | 26,2 mg Cu/kg                         | NITZESCU     |
| Erwachsener (Mensch) . . . | 2—8 mg Cu/kg<br>(i. M. 3,52 mg Cu/kg) | BENCE        |
| Erwachsener (Mensch) . .   | 0,34 %                                | zit. GÖRLITZ |
| Erwachsener (Mensch) . .   | 4,5 mg Cu/kg                          | NITZESCU     |

*Kupfer in der Leber der Frucht* kommt. Über den

Kupfergehalt der mütterlichen Leber in der Gravidität ist hingegen nichts bekannt. Die Vermutung liegt nahe, daß bei Schwangeren der Kupfergehalt der Leber abnimmt, doch fehlen hierüber genaue analytische Untersuchungsergebnisse. Jedoch läßt sich beim Tier und beim Menschen im Lauf des Lebens ein lang-

sam abnehmender Kupfergehalt des Organs nachweisen. Das Verhalten des Leberkupfers weist ohne Zweifel auf eine besondere Kupferbedürftigkeit des embryonalen und jugendlichen, wachsenden Organismus hin (90a). Außerdem ist die weitgehende Ähnlichkeit dieser Verhältnisse mit dem Eisenstoffwechsel offenbar. Auffällig ist weiterhin, daß *Frauenmilch* in den ersten Monaten nach der Entbindung mehr Kupfer enthält als späterhin (132). Sie enthält etwa 3mal mehr Kupfer als Kuhmilch. Der Unterschied zwischen Frauenmilch und Kuhmilch beträgt 0,4 mg Cu/Liter. Das Neugeborene verdankt demnach den Kupferreichtum seiner Leber gerade in den ersten Lebensmonaten auch dem besonders hohen Kupferreichtum der Muttermilch. Dieser sinkt zu einer Zeit, in der der Säugling allmählich andere — kupferhaltige — Nahrung zu sich nehmen kann. Auch der Kupfergehalt des mütterlichen Serums sinkt langsam wieder zur Norm ab.

Wir können vermuten, daß die *beim wachsenden Organismus* in ausgesprochenem Maße vorhandene *Neigung zur Kupferanhäufung in der Leber* Ausdruck einer bedeutsamen Funktion dieses Schwermetalls ist. Für die Pflanze wird eine wachstumfördernde Wirkung des Kupfers angegeben. Vielleicht erfüllt das Kupfer auch beim wachsenden Organismus allgemein die Aufgabe eines den Zellstoffwechsel anregenden Elementes. Die Rolle des Kupfers in dieser Beziehung läßt sich als Atmungsfunktion im oben angegebenen Sinne vorstellen. Wie später gezeigt wird, ist eine *Reizwirkung des Kupfers auf die Blutbildung* erwiesen. Die Wirkung ist eine ähnliche, aber nicht gleichartige, wie die des Eisens. Dies trifft nicht nur für die Blutbildung zu, bei der schon früher von A. H. MÜLLER dem Kupfer eine die Eisenwirkung aktivierende Rolle zugesprochen wurde. Vielmehr läßt sich auch an anderen Stellen ein Eingreifen des Kupfers in Stoffwechselforgänge und Tätigkeit verschiedener Organe nachweisen. So finden sich nach Kupferverabreichung ähnliche Veränderungen der Verbrennungsvorgänge im Organismus — gemessen am Verhalten des

Kohlenstoff- und Oxydationsquotienten im Harn —, wie sie nach Verabreichung von biologisch aktivem Eisen beobachtet wurden. Derartige Kupferwirkungen finden sich jedoch nicht unter allen Umständen bei Kupferzufuhr. Wahrscheinlich spielt die Form der Kupferdarreichung eine wichtige Rolle. Die Wirkung freien oder locker gebundenen Kupfers ist anders als die von Kupferverbindungen, aus denen das Kupfer schwer abspaltbar ist. Die genannten Veränderungen der Oxydationsprozesse bleiben aus, wenn Kupfer in Form einer krystallinischen Verbindung von aktivem Eisen (Siderac) mit glycerinphosphorsaurem Kupfer gegeben wird. Diesen von ODA und OSUKA untersuchten Krystallverbindungen fehlt auch die Wirkung auf die Blutbildung (s. unten), die dem Eisen und Kupfer bei getrennter Zufuhr ohne Zweifel zukommt.

Von Interesse sind weiterhin die *Beziehungen zwischen Kupfer und der Wirkung mancher Fermente bzw. Hormone*. Im Experiment fand HESSE Beziehungen zum *Thyroxin*. Dieses bewirkt Zunahme des Hämoglobins und der Erythrocyten (vgl. 15). Bei gleichzeitiger Kupfergabe unterbleibt der Anstieg dieser Blutwerte. Dieses Verhalten mutet zuerst äußerst widersinnig an, da auch das Kupfer, wie bereits mehrfach erwähnt, einen Reiz auf die Blutbildung ausübt. Anscheinend bindet jedoch Kupfer das Thyroxin, so daß keiner der beiden Stoffe eine Knochenmarkswirkung direkter oder indirekter Art entfalten kann. Das Entstehen einer unlöslichen und ungiftigen Kupfer-Thyroxinverbindung ist um so wahrscheinlicher, als gleichzeitige Kupferzufuhr auch andere Thyroxinwirkungen unterdrückt, so die Hypertrophie des Herzens, die Leberschwellung und den Schwund des Leberparenchyms, wie sie nach Verabreichung größerer Thyroxingaben auftreten. Selbst die tödliche Thyroxinvergiftung wird durch gleichzeitige Zufuhr von Kupfer in Form des Kupferacetats, gekupferten Chlorophylls, Kupferglykokolls oder an Eiweiß gebundenen Kupfers verhindert. Mit gleichzeitigen Kupfer- und Thyroxingaben läßt sich sogar eine Gewichtszunahme erzielen. Bei der Ratte wurden diese am Hund gewonnenen Untersuchungsergebnisse zum Teil nicht bestätigt. Die Bedeutung dieser Befunde liegt jedoch auf der Hand. Die Zufuhr auch von verhältnismäßig geringen Mengen eines Schwermetalls vermag die verschiedenen Hormonwirkungen des Thyroxins völlig aufzuheben. Dem Kupfer ist daher die Eigenschaft eines entgiftenden Schutzstoffes gegen Thyroxin zuzuschreiben. Praktischtherapeutisch ist diese Tatsache noch nicht angewandt und ausgewertet worden. Bekanntlich sind derartige entgiftende Wirkungen häufig an eine Tierklasse gebunden. Hiermit wird die Tatsache erklärt, daß die thyroxinhemmende Wirkung des Kupfers auch beim Menschen anscheinend nicht regelmäßig nachweisbar ist. MEYER konnte im Selbstversuch durch 0,5 mg an Eiweiß gebundenes Cu/kg Körpergewicht die nach Thyroxingaben auftretende Grundumsatzsteigerung, Pulsbeschleunigung und Gewichtsabnahme nicht verhindern. Auch die nach Thyroxin eintretende Senkung des Serumlipasespiegels wurde durch gleichzeitige Zufuhr von Kupferacetat beim Menschen nicht gehemmt. Es finden sich demnach *ausgesprochene Unterschiede in den Beziehungen zwischen Kupfer und Thyroxin beim Menschen und beim Tier bzw. bei den verschiedenen Tierarten*. Die allgemeine Bedeutung des Kupfers im Organismus und die Art seiner thyroxinhemmenden Wirkung geht aus der Tatsache hervor, daß der Organismus über zahlreiche Schwermetallkomplexbildner verfügt: neben Thyroxin und Adrenalin Aminosäuren, Cystein, Inositphosphorsäure, Lecithin u. a.



Lipoide, Brenzcatechin- und Guanidinderivate, Glutathion u. a. m.<sup>1</sup>. Von EICH-HOLZ wurde betont, daß der glykolytische Traubenzuckerabbau durch die chemisch verschiedenartigsten Substanzen gehemmt wird, die alle *Schwermetallkomplexbildner* sind. Die Untersuchung von 100 nicht komplexbildenden Körpern hingegen ergab, daß keiner derselben die Glykolyse hemmt. Die glykolytische Reaktion wird als Kupferkatalyse aufgefaßt. Man darf annehmen, daß in gleicher Weise auch die Hemmung der Thyroxinwirkung zu erklären ist. Ebenso wird die *Adrenalin*-Erregbarkeit des isolierten Gefäßstreifens durch Kupfer ausgehoben (47). Auch die *Lab*wirkung bei der Milchgerinnung wird durch Kupfer gehemmt. Die *Pepsin*wirkung kommt bei Anwesenheit von reichlichen Kupfermengen nicht zur vollen Entfaltung. Die Hemmung der Adrenalin-erregbarkeit des Gefäßstreifens und die Hemmung der *Lab*wirkung werden jedoch bei Calciumzusatz wieder rückgängig gemacht. In gleicher Weise verhindert Kupfer — bei einer höheren Konzentration als 0,025% im Blut die *Blutgerinnung*. Auch diese Kupferwirkung wird durch Calciumzufuhr unterbunden (37). Da demnach die durch Anwesenheit von Kupfer bedingte Hemmung hormonaler, fermentativer und anderer biologischer Vorgänge durch Calcium aufgehoben werden kann, darf Kupfer nicht als Fermentgift aufgefaßt werden. Die Beziehungen des Kupfers zum Calcium sind durch eine bei Kupferzusatz auftretende Vermehrung des dialysablen Calciums auf Kosten des gebundenen im Serum gekennzeichnet. Ohne Zweifel legt die Rolle des Kupfers bei der Blutgerinnung, Milchgerinnung und seine Beziehungen zum Adrenalin, *Lab*, Thyroxin, sowie zum Calcium die *Annahme einer katalytischen Funktion* nahe. Ebenfalls eine katalytische Wirkung wird, wie unten ausgeführt, von einer Reihe von Untersuchern (21, 23) dem Kupfer bei der Blutbildung bzw. Hämoglobinsynthese zugeschrieben. Die Kupfervorräte des Organismus erschöpfen sich selbst bei kupferarmer Ernährung nur äußerst langsam. Auch dies spricht indirekt für eine katalytische Funktion dieses Metalls.

Neben den geschilderten Beziehungen des Kupfers zu den inkretorischen und exkretorischen Drüsenprodukten interessiert besonders sein *Verhältnis zum Antiperniciosaprinzip*. Hierüber ist unten noch Näheres zu berichten, doch sei in diesem Zusammenhang bereits an die vielfach vertretene Anschauung erinnert, daß auch der Antiperniciosastoff fermentartigen Charakter trägt. Die Vorstellung fällt daher leicht, daß die Beziehungen des Antiperniciosaprinzips zum Kupfer grundsätzlich gleicher Art sind, wie die oben angeführten Zusammenhänge des Kupfers mit anderen Fermenten. Die Beziehungen zum Calcium sind noch wenig geklärt. Hingegen wurden Parallelen zum Eisen schon angeführt. Die Wirkung des Kupfers ist aber nicht mit der Eisenwirkung in allen Teilen identisch. Kupfer scheint mit der Eisenspeicherung in Zusammenhang zu stehen. Einmal ruft Kupfer vermehrte Eisenspeicherung in Leber und Milz hervor. Diese bezieht sich in der Leber auf Epithelzellen und Läppchenzentrum (124). Andererseits zeigte sich, daß bei Ratten reine Milch-Eisenernährung zur Speicherung des Eisens in der Leber führt, während bei gleichzeitiger Kupferzufuhr keine Eisenspeicherung sondern Hämoglobinbildung eintritt (20). In diesen Beziehungen zwischen Eisen- und Kupferstoffwechsel scheinen bei den verschiedenen Tierarten Unterschiede zu bestehen. Außerdem spielt die Er-

<sup>1</sup> Äthylendiamin, Oxychinolinderivate, Histidin, Teile des Hämoglobinmoleküls, vor allem Hämatoporphyrin.

nährungsart — Eisenmangel, Kupfermangel — und die jeweilige Tätigkeit der besonders vom Eisen-Kupferstoffwechsel abhängigen Organe, also vor allem des Knochenmarks, der Leber und der Milz, im Augenblick der jeweiligen Untersuchung eine Rolle. Ein vikariierendes Eintreten des Kupfers in die Rolle des Speichereisens der Leber wurde von A. H. MÜLLER und von FONTÈS und Mitarbeitern angenommen. ELVEHJEM vermutet eine Förderung der Assimilation des resorbierten Eisens durch Kupfer. Der Einfluß des Kupfers auf die Blutbildung wird am besten bei den verschiedenen Formen der Blutarmut studiert und soll dort besprochen werden. Es findet nach Kupferzufuhr aber auch beim gesunden Tier und erwachsenen gesunden Menschen eine Knochenmarksreizung statt. Dies geht eindeutig aus der Hyperglobulie hervor, die sich beim Kaninchen durch Kupferzufuhr erzeugen läßt. A. H. MÜLLER fand auch einen Anstieg der Reticulocyten beim Menschen nach peroralen Gaben von Cuprum glycerinophosphoricum.

Nach den bisher als Beispiele angeführten Befunden der normalen Verteilung und Wirkungsweise des Kupfers beim Gesunden stellen sich unsere Kenntnisse von der Funktion dieses Elementes und seiner Verbindungen im Organismus *zusammenfassend* folgendermaßen dar. Wir haben keinen sicheren Anhalt dafür, daß das Kupfer im Gefüge des höheren tierischen und des menschlichen Organismus lediglich einen Baustein mit der Rolle ruhender Substanz darstellt. Dies ist sogar durchaus unwahrscheinlich. Vielmehr erweist sich Kupfer in zweifacher physiologischer Beziehung als lebenswichtige Funktionen ausübender Stoff. *Einmal* entfaltet es bei verschiedenartigen biologischen Vorgängen eine *hemmende Wirkung*: es hemmt die spezifischen Wirkungen des Schilddrüsen- und Nebennierenhormons unter bestimmten Bedingungen, es kann außerdem auch die Wirkung des Labfermentes<sup>1</sup>, des Pepsins, außerdem die Glykolyse und Blutgerinnung aufheben oder hemmend beeinflussen. Im Experiment scheint der Nachweis dieser Hemmung allerdings nur bei Konzentrationen des Kupfers zu gelingen, die die bisher bekannten Kupfermengen in Geweben, Blut und Drüsensekreten meist erheblich zu überschreiten scheinen. Diese hemmende Wirkung des Kupfers kann sich bis zur Entgiftung bestimmter schädlicher Substanzen steigern, die hemmende Wirkung auf einzelne der genannten Prozesse scheint eine katalytische zu sein. Sie kommt vor allem im Zusammenhang mit den Schwermetallkomplexbildnern des Organismus zustande. Außer dieser Hemmungswirkung dürfen wir als *zweite Kupferfunktion* eine *ausgesprochene Aktivierung der Zellproduktion, des Zellstoffwechsels und -lebens* annehmen. Sie findet ihren Ausdruck in der Verteilung des Kupfers in den Organen des mütterlichen, embryonalen, jugendlichen und erwachsenen Körpers. Sie ist auch im Experiment durch den Nachweis der Steigerung der Zellatmung unter dem Einfluß des Kupfers darstellbar. Die Anregung der Zellproduktion zeigt sich weiterhin bereits beim Gesunden am augenfälligsten in der Knochenmarksreizung. Wir können allerdings noch nicht entscheiden, ob es sich bei diesen Auswirkungen der Kupferzufuhr um direkte Kupferwirkungen handelt. Es liegen Gründe für die Annahme vor, daß Kupfer die Wirkungen anderer Stoffe, so des Eisens, aktiviert, fördert. Auch hierbei spielt Kupfer vielleicht die Rolle eines Katalysators. Daß hingegen Kupfer als gleichwertiger Ersatz für Eisen oder andere Schwermetalle auftritt, ist unwahrscheinlich.

<sup>1</sup> Ebenso auch andere Fermente, z. B. Malzamyase, Urease.

## II. Pathologie und experimentelle Ergebnisse.

Unsere Vorstellungen von der Rolle des Kupfers erweitern sich und gewinnen festere, übersichtlichere Form bei Betrachtung pathologischer Verhältnisse. Folgende Befunde und Ergebnisse sind hervorzuheben.

### 1. Verhalten des Kupfers bei verschiedenen Organ- und Systemkrankheiten.

Bei *nephrotischen Nierenkrankheiten* fand sich ein *herabgesetzter Kupfergehalt des Serums* von  $0,2 \times 10^{-3}$  bis  $0,23 \times 10^{-3}$  mg Cu in 1 ccm Serum. *Andere Nierenkrankheiten* gehen mit

Tabelle 2.

| in 100 g Organ    | mg Fe | mg Cu |
|-------------------|-------|-------|
| Blut . . . . .    | —     | 0,117 |
| Knochenmark . .   | 3,08  | —     |
| Leber . . . . .   | 13,43 | 0,681 |
| Milz . . . . .    | 24,57 | 0,243 |
| Nierenrinde . . . | 4,15  | 0,204 |
| Nierenmark . . .  | 1,30  | 0,196 |
| Großhirnrinde . . | 5,38  | 0,267 |
| Großhirnmark . .  | 3,65  | 0,097 |

normalem Serumkupferspiegel einher. Unter *Lungenkrankheiten* fand KREBS sowohl bei Tuberkulose wie bei Bronchialasthma erhöhte Werte. Ebenso waren sie bei *Diphtherie, Scharlach* und einem Fall von *Endocarditis* post scarlatinam erhöht. Die Werte lagen bei diesen Krankheiten zwischen  $1,04 \times 10^{-3}$  bis  $2,56 \times 10^{-3}$  mg in 1 ccm Serum. Bei anderen *Kreislaufstörungen*, sowie bei verschiedenen *Magen-Darmkrankheiten* wurde ein normaler Kupfergehalt des Serums gefunden. Leukämisches Blut enthält vermehrt Kupfer. KOJIMA und KOSAKA untersuchten bei akuter *myeloischer Leukämie* das Verhältnis des Kupfers zum Eisen in quantitativer Beziehung in verschiedenen Organen. Aus *Tabelle 2* geht die *starke Kupferanreicherung der Leber* hervor. Demgegenüber fällt der Eisenreichtum der *Milz*, der über dem der Leber liegt, auf. Die überstürzte Zellproduktion von seiten des hämatopoetischen Systems bei der Leukämie findet demnach im Kupferhaushalt ihren Ausdruck in einer Kupfervermehrung in Serum und Leber. Die Verhältnisse erinnern wieder an die oben geschilderten Beziehungen des Kupfers zur Zelle des jugendlichen, wachsenden Organismus. Dort, wie bei der Leukämie, geht eine gesteigerte Zellproduktion (des ganzen Körpers oder eines einzelnen Zellsystems) mit gleichartigen Veränderungen der Kupferverteilung einher.

Ein *Zusammenhang zwischen Lebercirrhose und Kupfer* ist nach LUBARSCHE nicht sichergestellt. Allerdings konnte bei Ratten durch Kupfergaben eine mikroskopisch einwandfrei nachweisbare Cirrhose der Leber im Experiment erzeugt werden (2). ANDRIANOFF und ANSBACHER fanden den Kupfergehalt der nicht cirrhotischen Leber zwischen 0,5—13 mg/kg Organ, während bei cirrhotischen Lebern die Werte unter 20 bis über 100 mg Cu/kg Organ lagen. Daß dieser veränderte Kupfergehalt der cirrhotischen Leber auch für die bei Lebercirrhosen bekanntlich häufig vorkommenden Anämien (25) verantwortlich zu machen ist, ist nicht erwiesen.

### 2. Beziehungen des Kupfers zur Blutbildung und bei Anämien.

Dagegen darf angenommen werden, daß die *Kupferverarmung der Leber bei verschiedenen Anämieformen pathogenetische Bedeutung* besitzt. Es sei bereits hier erwähnt, daß im Tierexperiment die Gastrektomie zu einem langsamen, aber fortschreitenden und fast völligen Schwinden des Kupfers aus der Leber führt. Wenn man einen Zusammenhang zwischen dem Entstehen der perniziösen

und perniciosoähnlichen Anämie und der Kupferarmut, die für die perniziöse Anämie erwiesen ist (8), annimmt, so erklärt sich auch, weswegen agastrische Anämien (MORAWITZ) nicht selten erst 10 und mehr Jahre nach der Gastrektomie manifest werden. Erst nach jahrelang bestehender Ursache der Kupferverarmung der Leber wirkt diese sich in der Blutbildung aus. Auf die Beziehungen zwischen Kupfer und Antiperniciosaprinzip bzw. antianämischen Stoffen haben vor allem BENCE und SINGER aufmerksam gemacht. Pathogenetisch und für die Therapie ist von größter Bedeutung, daß sowohl die Leber, wie auch die Magenschleimhaut in ihrer antiperniziösen Wirksamkeit mit ihrem Kupfergehalt parallel gehen.

a) **Knochenmarkswirkungen.** Die Wirkung des Kupfers auf das Knochenmark wird verschieden beurteilt. Bei der perniziösen Anämie wird unter Kupfer-Eisenzufuhr (s. unten) teils eine mäßige Beeinflussung des roten Blutbildes (69) mit Rückgang der Urobilinausscheidung (von 750 auf 140 mg) beobachtet, teils wird jede Knochenmarkswirkung sowohl des Kupfers und der Leberasche (die Kupfer enthält), wie auch von Kupfer-Eisenkombinationen vermißt (18, 71, 73). Dagegen werden auch mit kupferfreien Leberextrakten (129) Reticulocytenkrisen erzielt. Beim gesunden Kaninchen bewirkt ein akuter Kupferstoß von 8 mg, oral oder intravenös gegeben, nach 1, 3 und 24 Stunden keine nennenswerte Knochenmarksreizung (93). Dagegen konnte A. H. MÜLLER beim gesunden Menschen nach Verabreichung von 10 mg glycerinphosphorsaurem Kupfer pro die einen deutlichen Reticulocytenanstieg nachweisen.

b) **Einfluß auf die Erythropoese.** Die Blutwirkung des Kupfers dürfte bei den verschiedenen Anämieformen keine gleichartige sein. Ebenso gehen die Meinungen darüber auseinander, ob Kupfer vorwiegend die Erythrocytenbildung oder die Hämoglobinsynthese fördert. Nach SINGER wird das Kupfer hauptsächlich für den Stromaaufbau der Erythrocyten verwendet, während das Eisen der Hämoglobinbildung dient. SCHULTZE hat dem Kupfer eine selbständige Reizwirkung auf die Erythrocytenbildung zugeschrieben und sieht die Wirkung auch der Lebertherapie zu großem Teil als Kupfereffekt an. Bei eisenarm ernährten Ratten ruft Kupfer eine Überproduktion hämoglobinarmer Erythrocyten hervor. HANDOVSKY fand, daß die erythrocytenbildende Wirkung des Kupfers den Einfluß auf die Hämoglobinbildung übertrifft. Auch andere Untersucher kommen im Tierexperiment, bei Ernährungsanämien und bei sekundären Anämien Erwachsener zu denselben Ergebnissen (5, 69, 93). Ohne Zweifel wird jedoch die Eisenwirkung auch hinsichtlich der Erythropoese durch Kupfer verstärkt (5).

c) **Beziehungen zur Hämoglobinbildung.** Andererseits wird dem Kupfer eine ausgesprochene Wirkung auf die Hämoglobinentstehung schon lange zugesprochen. Schon KOBERT (1895) glaubte nach intravenöser Kupferinjektion in den Erythrocyten Kupfer in Form von „Kupferhämoglobin“ nachweisen zu können. In letzter Zeit wurde bei anämischen Ratten ein erhöhter Hämoglobinanstieg nachgewiesen, wenn die Eisenzufuhr mit Kupfer verbunden wurde (118). ELVEHJEM und Mitarbeiter sahen bekanntlich eisenreich aber kupferfrei ernährte Hühnchen anämisch werden. Diese Anämie ließ sich durch Kupferzufütterung verhindern. Dasselbe kann man bei anderen Tieren, Ratten usw. nachweisen. Es wird angenommen, daß *Kupfer für die Hämoglobinsynthese unentbehrlich sei und dabei eine katalytische Wirkung entfalte* (22, 23). Die angeführten Befunde

werden teils bestätigt, teils wird selbst beim Fehlen von Eisen in der Nahrung dem zugeführten Kupfer allein ein hämoglobinbildender Einfluß zugesprochen (49, 130). Die allgemeine Ansicht, der ohne Zweifel beizupflichten ist, geht dahin, daß dem Kupfer eine den durch Eisen bedingten Hämoglobinaufbau fördernde Wirkung zuzuschreiben ist (27). Allerdings wird die hämoglobinbildende Wirkung von Kupferzusatz zu Eisensalzen gelegentlich auch vermißt (100). Eine generelle Entscheidung scheint ohne Berücksichtigung der Tierart, wie auch der Genese der Anämien, bei denen derartige Untersuchungen vorgenommen werden, nicht möglich zu sein. Der Unterschied der Befunde ist anscheinend in der verschiedenen Reaktionsbereitschaft der blutbildenden Organe bei den einzelnen experimentellen oder spontanen Anämien zu suchen. Ob der Kupfergehalt der Leber bei den hypochromen, sekundären Anämieformen in gleicher Weise wie bei der Perniciosa verändert ist, wissen wir nicht. Solche Untersuchungen wären für die Blutungs-, Ernährungs- und die verschiedenen experimentellen, toxischen Anämien der Tiere und die menschlichen Anämien durchzuführen. Dies würde uns gestatten, die Kupferwirkungen bei diesen Anämieformen verschiedener Genese weitgehend zu klären.

**d) Wirkung auf das weiße Blutbild.** Auch hier ist Kupfer nicht ohne Einfluß. Das weiße Blutbild zeigt nach intravenöser und subcutaner Kupfersulfatzufuhr zuerst eine Leukopenie, der nach einiger Zeit eine erhebliche Leukocytenvermehrung folgt. Im Differentialblutbild findet man eine Verminderung der Lymphocyten und Vermehrung der neutrophilen segmentkernigen Leukocyten. Die Untersuchungen wurden an Kaninchen vorgenommen (13). Auch beim Menschen läßt sich eine deutliche Kupferwirkung auf das weiße Blutbild feststellen. Es liegen allerdings vorwiegend Untersuchungen mit Kupfereisengaben vor. Hierbei kommt es zu einer deutlichen Linksverschiebung mit Auftreten von Myelocyten und Metamyelocyten bei posthämorrhagischen Anämien. Die Eosinophilen nehmen vorübergehend ab, die Lymphocytenzahl ändert sich wenig. Ähnliche Verhältnisse finden sich auch bei hypochromen Anämien unsicherer Genese. Es kann dabei auch zu vorübergehenden Eosinophilien und Lymphocytenvermehrung kommen (69). Wahrscheinlich rühren Eosinophilien, über die gelegentlich als Folge der Kupferzufuhr berichtet wird, von den geringen Leberzusätzen her, die nicht selten handelsüblichen Kupfer-Eisenpräparaten beigefügt sind.

**e) Ernährungs-, Eisenmangel-, Kupfermangelanämien.** Bei Untersuchungen über die Wirkung des Kupfers (wie auch anderer Schwermetalle) auf die Blutbildung spielt die experimentelle, alimentäre und die Eisenmangelanämie die wichtigste Rolle. Die reinen Ernährungsanämien werden durch einseitige, reine Milch- oder Reis-Milchernährung bei wachsenden Tieren, Ratten, Hühnchen oder Kaninchen erzeugt. Die Untersuchungen über die Kupferwirksamkeit bei derartigen Ernährungsanämien verfolgten vorwiegend zwei Gesichtspunkte, die im Hinblick auf menschliche Anämien bedeutsam sind. Einmal wurde die Wirkung von allen Kupferverunreinigungen befreiter Eisengaben auf die Blutbildung untersucht (WADDELL, ELVEHJEM und Mitarbeiter u. a.). Andere Untersucher, so BEARD u. a. m. prüften, ob die Eisenwirkung durch andere Metalle ersetzbar oder zu steigern sei. Mit Reis-Milch ernährte Hühnchen zeigen in 14 Tagen eine Abnahme des Hämoglobins, die durch Ferrosulfat und Ferri-chlorid, nicht aber durch Ferrioxyd zu beheben ist. In dieser Reis-Milch-

Eisennahrung ist Kupfer enthalten. Sehr kupferarm ist hingegen eine aus Maisstärke, Hefeextrakt und gereinigtem Eisenchlorid bestehende Nahrung. Sie führt bald zu einer Anämie, die also keine Eisenmangelanämie ist. Sie kann durch Zusatz von Kupfer zur Nahrung verhindert werden (22). Dieses auffallende Ergebnis bestätigt demnach die 1929 von WADDELL und Mitarbeitern erhobenen Befunde, nach denen reine Kuhmilchfütterung bei jungen Ratten zu einer Anämie führt, die durch tägliche Gaben von 2 mg Eisen in Form der Chloride, Sulfate, Acetate, Citrate und Phosphate nicht zu bessern ist, wenn das zugeführte Eisen von Kupfer gereinigt ist (118, 119, 120). Andere Untersucher kommen zu denselben Ergebnissen (116). Im Experiment sind demnach reine Eisenmangelanämien durch *reine* Eisenzufuhr nicht zu beheben. Bei diesen Anämien ist Kupferzufuhr in geringen Mengen zur Blutregeneration erforderlich. Untersuchungen über eine etwaige Spezifität des Kupfers bei derartigen Kupfermangelanämien führten zu verschiedenartigen Ergebnissen. WADDELL und Mitarbeiter vermißten die typische Kupferwirkung auf Anämien bei Zink, Chrom, Germanium, Nickel, Kobalt, Blei, Antimon, Zinn, Cadmium, Quecksilber und Mangan. Arsen erweist sich nur in geringem Maße und vorübergehend wirksam (117, 121). Andere Untersucher hingegen fanden, daß die Milchdiätanämie, die durch 0,5 mg Eisen täglich in 6 Wochen zu bessern ist, bereits in der halben Zeit regenerierte, wenn dem Eisen Spuren von Zink, Chrom, Germanium, Nickel, Quecksilber, Mangan, Arsen, Titan, Rubidium, Vanadium, Selen oder Kupfer beigegeben wurde (4). Die Verschiedenheit der Meinungen über die Ersetzbarkeit des Kupfers durch andere Elemente ist offenbar. Ihre Ursache liegt wahrscheinlich in den oben angeführten Gründen (verschiedene Tierarten, verschiedene Ansprechbarkeit des Knochenmarks). Nicht zu bezweifeln ist hingegen die tatsächliche Wirksamkeit des Kupfers bei den Ernährungsanämien. Sie reagieren, wenn Eisenmangel vorliegt, auf Kupfergaben mit einer Überproduktion von Erythrocyten, deren Farbstoffgehalt gering ist (108). Entkupferte Leber ist unwirksam, das der Leber entzogene Kupfer ist der Wirkung der ganzen Leber gleichartig. Dasselbe trifft für das aus Leberextrakten gewonnene Kupfer zu (118, 120). Bei schweren Anämien wurde ebenso auch die kupferhaltige Asche von Aprikosen und Ananas, auch Asche von Organen, so der Nieren, wirksam gefunden (99). Rascher als reine Kupferzufuhr wirkt Kupferzusatz zu Eisengaben. Die Blutregeneration wird beschleunigt, der Hämoglobinstieg erhöht. Wenn auch erythropoetische Wirkungen von reinem Eisen beobachtet werden, wird diese Eisenwirkung ohne Zweifel durch Kupferzugaben bei alimentären Anämien erheblich verstärkt (3, 4, 5, 49, 73, 76, 117). Dies zeigen mit weitgehender Übereinstimmung alle in dieser Richtung vorgenommenen Untersuchungen. In dieser Reaktion auf Kupfer verhalten sich Kupfermangelanämien und Eisenmangelanämien gleich. Diese gleichartige Wirkung legt daher die Vermutung nahe, daß bei den Kupfermangelanämien zugeführtes Kupfer eine Ersatztherapie darstellt, während bei Eisenmangelanämien das zugeführte Kupfer in den Eisendepots (Leber) fixierte Eisenspeicher mobilisiert und der Blutbildung wieder zuführt.

f) **Blutungsanämien.** Neben den bisher besprochenen wird auch die Blutungs- oder Aderlaßanämie zur Kupferprüfung herangezogen. WADDELL wies auf die Vieldeutigkeit der Reaktionsweise von Ernährungsanämien hin. Sicher mahnen die Fehlerquellen, die in den verschiedenen Ernährungsarten selbst

liegen, sowie in den verschiedenen Tierarten, an denen die Behandlung von Ernährungsanämien geprüft wurde, zur Vorsicht in der Beurteilung therapeutischer Erfolge und Folgerungen. Andererseits muß betont werden, daß gerade die auf akutem Blutverlust beruhenden Formen der Blutarmut sowohl bei Menschen wie im Tierexperiment recht häufig zu spontanen Regenerationen neigen, worauf A. H. MÜLLER schon mehrfach aufmerksam gemacht hat. Hier liegen ohne Zweifel nicht geringere Möglichkeiten zu irrtümlichen Schlußfolgerungen, als bei den Ernährungs- und künstlichen Eisenmangelanämien. Weiterhin ist es nicht sicher, zu welchem Zeitpunkt bei wiederholten Blutverlusten die Eisenspeicher des Organismus so weit entleert sind, daß von einer Eisenmangel-Aderlaßanämie gesprochen werden kann. Dasselbe gilt natürlich auch für die Kupferspeicher, die nicht weniger bedeutsam sind, wenn sie auch noch schwerer erfaßbar sind als die Eisenablagerungen. Bei Berücksichtigung dieser Momente läßt sich feststellen, daß auch nach erheblichen und wiederholten Blutverlusten bei Tieren der Eisenzufuhr eine geringere Wirkung zukommt, als kombinierten Kupfer-Eisengaben. Dasselbe gilt für menschliche Anämien. Beim anämisierten Hund (Eisenmangel- und Blutungsanämie) sahen FONTÈS und THIVOLLE nach Kupfer + Eisen-Caseinatgaben bessere Erfolge als bei alleinigen Eisengaben. Eine besondere Steigerung sahen sie durch Kombination des Eisenkupfercaseinats mit Histidin und Tryptophan. Es wird angenommen, daß Kupfer die Wirkung des Eisens verstärkt, während Histidin und Tryptophan dem Aufbau der organischen Hämoglobinbausteine dient. Die Wirkung verschiedener Kupferverbindungen wurde von HANDOVSKY geprüft. Bei Verwendung von 0,5—0,7 mg Cu/kg Körpergewicht in Form von Kupferacetat wird jede Wirkung auf Hämoglobin und Erythrocyten vermißt. Eine deutlich beschleunigte Regeneration der Erythrocyten tritt bei Kupferverabreichung in Form von Glykokollkupfer zutage, das zugleich eine mäßig beschleunigte Neubildung von Hämoglobin erkennen läßt. Sehr günstig auf Hämoglobinbildung und Erythrocyten wirkt Tyrosinkupfer und eine Kupfer-Eisen-Eiweißkombination. Diese Wirkungen werden bei Aderlaßanämien von Hunden beobachtet. Der normale Erythrocyten- und Hämoglobingehalt des Hundes kann hingegen auch durch die beiden letztgenannten Kupferverbindungen nicht beeinflußt werden. Der Reiz des Kupfers auf die Erythrocytenbildung ist nach den Untersuchungen von HANDOVSKY größer als die Wirkung auf die Hämoglobinentstehung. Dieser vor allem an den zelligen Blutelementen zum Ausdruck kommende Kupfereffekt erinnert an den Wirkungsmechanismus der Leber bei der perniziösen, aber auch bei sekundären Anämien! Dieselbe Kupferwirkung kann bei angeborenen, spontanen Tieranämien beobachtet werden.

**g) Phenylhydrazinanämien und andere chemisch-experimentelle Anämien.** Von den experimentellen toxischen Anämien gelingt es, die Pyrodinanämie durch reine Kupfergaben zu beeinflussen. Durch dreimalige subcutane Gaben von je 2,0 ccm einer 1%igen wässerigen Pyrodinlösung anämisierte Kaninchen gehen in kurzer Zeit zugrunde. Bei täglichen Gaben von 0,75—0,816 mg Cu in Form einer Kupfereiweißderivatverbindung oder des glycerinphosphorsauren Kupfers entgehen die Tiere dem Tode, außerdem ist eine völlige Wiederherstellung des Blutbefundes in kurzer Zeit zu erreichen (92). In gleicher Weise läßt sich durch Kupfer oder Kupfereisenverwendung die Phenylhydrazinanämie auch bei anderen Tieren verhindern oder beheben.

**h) Sekundäre, hypochrome Anämien.** Ob die SEYDERHELM-TAMMANNsche Gallenfistelanämie bei Hunden durch den Kupferverlust bedingt ist, ist ungeklärt. Wie oben angeführt, findet die Kupferausscheidung durch Leber und Darm statt. Kupfer wurde in der Galle und in Gallensteinen nachgewiesen. Die von BÜRGER aufgeworfene Frage nach einem Zusammenhang zwischen Kupferverlust und Gallenfistelanämie wäre durch Kupferverfütterung oder Kupferinjektionen bei Gallenfistelhunden leicht zu beantworten. Man darf annehmen, daß der Kupferverlust nur eine Teilursache der Gallenfistelanämie ist, zumal auch der Eisenverlust durch die abfließende Galle sicher kein geringer ist.

Bei gleichzeitiger Verwendung von Kupfer und Eisen hat sich bei verschiedenen sowohl experimentellen wie spontanen Anämien ein bestimmtes Verhältnis der verabreichten Kupfer- und Eisenmengen bewährt. Am günstigsten scheinen Kupfer- und Eisendosen im Mengenverhältnis von 1 : 10 bis 1 : 20 zu wirken (8,38). Interessant ist, daß auch ein gewisser, nicht strenger Parallelismus im Eisengehalt und Kupfergehalt der Leber besteht.

Die sekundären, hypochromen Anämieformen des Menschen weisen Beziehungen zum Kupfer auf. Großenteils werden sie durch reine Kupfergaben oder Kupferzulagen zur Eisenmedikation weitgehend beeinflusst. Es gibt aber auch kupferrefraktäre Anämien. Offenbar hängt die Kupferwirksamkeit beim Menschen in gleicher Weise, wie bei künstlichen Tieranämien vom jeweiligen Kupferbedarf, vielleicht auch Eisenbedarf des Organismus ab. Denn die Beziehungen des Kupfers zum Eisenstoffwechsel sind unverkennbar, wenn sie auch schwer zu durchblicken sind. Bei diesen Anämieformen zeigen sich deutlich die im Experiment nachgewiesenen, die Eisenwirkung verstärkenden, fördernden Einflüsse des Kupfers. Am deutlichsten gehen diese Beziehungen des Kupfers zum Eisen bei sekundären Anämien aus den therapeutischen Ergebnissen hervor. Über sie wird unten eingehend berichtet.

**i) Perniziöse Anämie.** Nicht weniger interessant und augenfällig ist die Rolle des Kupfers bei der echten perniziösen Anämie BIERMERS. Zu Beginn dieses Abschnittes wurden bereits grundsätzlich wesentliche Tatsachen angeführt. Auf diese Beziehungen wurde bisher noch wenig aufmerksam gemacht. In der Beurteilung der Pathogenese der perniziösen Anämie, wie auch bei der Bearbeitung des Problems der Wirkungsweise des antiperniziösen Prinzips in Leber und Magenwand darf nicht an den beachtlichen Untersuchungsergebnissen von BENCE vorübergegangen werden. Denn hier scheint eine Möglichkeit gegeben zu sein, in die zahlreichen Fragen nach den Eigenschaften und der Wirkungsweise des CASTLESchen Fermentes tiefer einzudringen. Die Tatsache, daß die Entfernung des Magens bei Tieren zur Kupferverarmung ihrer Leber führt, daß Hand in Hand hiermit die Speicherung des Antiperniciosastoffes in der Leber nachläßt, weist mit größter Wahrscheinlichkeit meines Erachtens auf enge funktionelle Beziehungen zwischen dem Schwermetall und dem CASTLESchen Ferment. Nach den Erfahrungen über die Rolle des Kupfers bei der Wirksamkeit von Hormonen und Fermenten liegt die Annahme nahe, daß auch bei der Wirkung des *Antiperniciosaprinzips*, sei es bei seinem Transport oder seinem spezifischen Eingreifen, dem Kupfer die Aufgabe eines *Fermentträgers oder Katalysators* zukommt. Möglicherweise bindet Kupfer jedoch auch den antianämischen Stoff nur in den Speicherorten solange, als er dort



retiniert werden muß. Unter dieser Voraussetzung muß in der Kupferverarmung der Leber von Perniciosakranken die Ursache der gleichzeitigen Speicherunfähigkeit und Verarmung der Leber an antiperniziösen Stoffen gesehen werden. Diese Fragen sind jedoch noch keineswegs geklärt, sondern bedürfen eingehender Bearbeitung, die sicher lohnend sein wird. Sie müssen aber in diesem Zusammenhang erwähnt werden. *Nach unseren heutigen Kenntnissen muß wohl die Rolle des Kupfers bei der perniziösen Anämie von der Kupferwirkung bei anderen Anämieformen, die dort eine ausgesprochene Knochenmarkswirkung zu sein scheint, getrennt werden.* Bei der perniziösen Anämie ist kupferfreie Leber ebenso unwirksam, wie kupferfreie Leberasche. Für die Mitteilung, daß das Kupfer der Leber die Wirkung des ganzen Organs hat, fehlt noch die Bestätigung. Hingegen wirkt ohne Zweifel Kupfer bei hypochromen Anämien verschiedener Genese reizend auf die Blutbildung. Es stellt keinen Ersatz für Eisen dar, scheint aber dessen notwendiger Begleiter zu sein. Wo es fehlt, vermag Eisen seine volle Wirksamkeit auf das Knochenmark nicht zu entfalten. Somit stellt sich der Unterschied in der Rolle des Kupfers bei der perniziösen und den sekundären, hypochromen Anämien so dar, daß bei der Perniciosa die Wirkung des Antiperniciosaprinzips bzw. der Leber oder der Magenschleimhaut mit der Anwesenheit von Kupfer verknüpft ist, ebenso, wie bei hypochromen Anämien die Eisenwirkung von der Anwesenheit, wenn auch geringer Kupfermengen abhängig ist. Mit anderen Worten: von Kupferverunreinigungen befreites Eisen wirkt bei sekundären Anämien ebensowenig antianämisch, wie die von gastrektomierten Tieren gewonnene, kupferarme Leber nicht antiperniziös wirkt, da sie kein Antiperniciosaprinzip enthält. Ob dieses Zusammenhängen von Kupfer mit Antiperniciosaprinzip als Kausalzusammenhang und *conditio sine qua non* aufzufassen ist, kann noch nicht gesagt werden.

### 3. Kupferschäden.

Bei vorsichtiger Verabreichung wurden therapeutische Kupferschäden nicht beobachtet. Eine so ausgiebige Kupferverwendung, daß es zu einer Fermenthemmung im Magensaft kommen könnte, liegt wohl außerhalb therapeutisch zu verwendender Dosen. Bei Durchprüfung einer Reihe von Kupferverbindungen, Kupferpräparaten und Kupfereisenkombinationspräparaten (s. unten) konnte A. H. MÜLLER keine störende Beeinflussung der Sekretion und Acidität des Magensaftes feststellen. Bei längerer künstlicher Kupferzufuhr kann es allerdings bei Verwendung entsprechend großer Dosen von  $\text{CuSO}_4$  zu einer Schädigung des Blutbildungsapparates kommen. Bei Tieren wurde nach anfänglicher Reizung des hämatopoetischen Apparates ein Absinken des Hämoglobin- und Erythrocytengehaltes des Blutes beobachtet. Ebenso wurden bei tierexperimentellen Untersuchungen Leberschädigungen gesehen (2, 13). Das Vorkommen einer chronischen Kupfervergiftung lehnt POULSON ab. Demgegenüber wird über das Auftreten akuter und chronischer Magendarmkatarrhe berichtet, die durch schadhafte Kochgeschirre aus Kupfer hervorgerufen werden. Bei Schäden, die durch Kupferamalгамzahnplomben bedingt sein sollen, handelt es sich jedenfalls um Quecksilberschäden, die durch Lösung des Kupfers im Speichel und Freiwerden des Quecksilbers entstehen (56, 114). Von gewerbehygienischem Interesse ist, daß bei Arbeitern eines Kupferwalzwerkes keinerlei Veränderungen des roten oder weißen Blutbildes nachweisbar waren. Im Gegenteil, bei anämischen

Kupferarbeiterinnen schwinden die Erscheinungen der Blutarmut (109). Hingegen kann Einatmen von Kupferstaub beim Reinigen von Kupfergefäßen mit Metallbürsten zu Übelkeit und Erbrechen führen. Die Verwendung geringer Kupfermengen beim Kochen bzw. Einkochen des Gemüses, die zur Erhaltung der grünen Farbe führt, ist gesetzlich erlaubt. Grünspeanvergiftungen sind selten. Die bedrohlichen Erscheinungen der akuten Kupfervergiftung sind bekannt. Sie äußert sich in Übelkeit, Erbrechen, Tenesmen, Krämpfen, Darmblutungen, Ikterus, Albuminurie und Oligurie, Kollaps und Koma. Derartige schwere Kupfervergiftungen kommen vorwiegend als Unglücksfälle und Suicidversuche vor. Ebenso sind Abtreibungsversuche mit Kupfervitriol, einhergehend mit Leibschmerzen, Darmblutung, Anämie und „hämolytischem Ikterus“ beschrieben worden (70). Zur Behandlung der akuten Kupfervergiftung wird gelbes Blutlaugensalz in 1%igen Lösungen verwendet, das zur Bildung von unlöslichem Cupriferrocyanür führt.

### III. Therapie.

#### 1. Geschichtliches.

Kupfer ist ein sehr altes Heilmittel, das früher bei den verschiedenartigsten Krankheitszuständen Verwendung fand. KOBERT berichtete über die Geschichte der Kupferbehandlung in einer ausführlichen Arbeit aus dem Jahr 1895. Ich verweise auf diese Arbeit. Bekannt ist die Verwendung von Kupfer in der Dermatologie, auch in der Augenheilkunde, als äußerliches, adstringierendes oder Ätzmittel. Als Brechmittel wird Kupfersulfat gegeben. Diese Verwendungsbereiche sind sehr alt. Außerdem wurde es versuchsweise als Heilmittel gegeben bei Tuberkulose, Pleuritis, Cholera, Lues, Gonorrhöe, Schanker, Skrofulose, Diphtherie, Scarlatina, akuter und chronischer Diarrhöe, Dysenterie, malignen Tumoren, Rachitis, Ekzem, Lupus, Chlorose und anderen Anämien, Drüsenleiden, Chorea, Epilepsie und Neuralgien.

#### 2. Kupfer als Desinfiziens.

Die verschiedenartigen therapeutischen Versuche der Kupferverwendung gründen sich auf ebenso verschiedene Beobachtungen und Vorstellungen von der Wirksamkeit des Elementes und den ihm innewohnenden oder ihm zugeschriebenen Eigentümlichkeiten. Beobachtungen über die desinfizierende Kraft des Kupfers führten zu seiner Verwendung bei den verschiedensten äußeren und inneren bakteriellen, parasitären Infektzuständen. Die Behandlung äußerer Tuberkulosen (123), der Kolpitis und Vulvitis in der Gravidität (113), der Gonorrhöe (41, 53, 90) mit Kupfer wurde in früheren Jahren schon, aber auch neuerdings wieder empfohlen. Erinnerung sei an die bekannten LINDENSchen Versuche über die Bildung von Antikörpern durch regelmäßige Einnahme kleiner nicht toxischer Kupfermengen. Nach einer früheren Statistik starben in den Jahren 1833—1866 von 10000 Menschen der Gesamtbevölkerung 37 an Cholera, während auf 10000 Kupferarbeiter bei den Choleraepidemien derselben Jahre nur 2,8 Todesfälle kamen. Nicht nur im Kampf gegen Mikroorganismen wurde Kupfer immer wieder zu verwenden versucht. Bekannt ist seine Verwendung gegen Pediculosis. Früher und auch in jüngster Zeit wurde seine Verwendung als Wurmmittel befürwortet. Als Kupfereisweißverbindung mit 3,5 bzw. 8,4 mg. %

Cu in Form des Cupronat bewirkt es bei Axolotln, Regenwürmern, Tubifex, Enchytraea und Spulwürmern (10) tonische Kontraktionen der glatten Muskulatur mit nachfolgender Lähmung und Absterben der Tiere. Da bei dieser Behandlung Nebenerscheinungen nicht vorkommen, wird diese Kupferbehandlung der Santonintherapie als überlegen empfohlen.

### 3. Kupfer in der Homöopathie.

RADEMACHER verwendete Kupfer bei verschiedenen pathologischen Zuständen. Bei bestimmten Konstitutionstypen wird es in der Homöopathie beim Bestehen von Anzeichen allgemeiner Krampfbereitschaft im Gebiet der willkürlichen, wie auch der vom Vagus versorgten Muskulatur gebraucht. Die Dosierung beträgt D 6 bis D 30. Nach dem hier nur kurz Angedeuteten betrifft das homöopathische Indikationsgebiet des Kupfers demnach epileptische und epileptiforme Anfälle, Bronchialspasmen, Pertussis, sowie spastische und hyperperistaltische Zustände im Bereich des Magen-Darmkanals, Magen-Darmkoliken, Tenesmen, choleraartige Durchfälle, Obstipation (60). Das Verwendungsgebiet in der Homöopathie deckt sich demnach bis zu einem gewissen Grad mit der allgemeinen medizinischen Verwendung des Atropins. Über homöopathische Behandlungsergebnisse postencephalitischer Zustände mit Cu liegen keine Mitteilungen vor.

### 4. Behandlung der Säuglings- und Kinderanämien.

Von größtem Interesse ist die Kupferbehandlung von Blutkrankheiten, insbesondere der verschiedenen Formen der Blutarmut. Hier haben die oben ausführlich dargelegten experimentellen Erfahrungen eine weitgehende Bestätigung erfahren. Wenn noch vor wenigen Jahren von berufener Seite betont werden mußte, daß überzeugende Ergebnisse der Kupferbehandlung von Anämien ausstünden, so liegen heute Erfahrungen und Ergebnisse vor, die die Rolle des Kupfers als außerordentlich bedeutsam und von größtem theoretischem Interesse wie von praktischem Wert erscheinen lassen. Es liegt in der dem Kupfer bei seiner Beziehung zur Blutbildung eigentümlichen Wirkungsweise, wenn bei der Mehrzahl der zur Zeit vorliegenden praktischen Behandlungsergebnisse diese vorwiegend durch Kupferzusatz zu einer anderen, vor allem zur Eisenbehandlung erzielt wurden, während reine Kupferbehandlung weniger oft zur Anwendung kommt. Dies rührt auch daher, daß Kupfer keineswegs eine schlagartige Besserung anämischer Zustände zeitigt, so daß aus praktischen Gründen schwere Anämien sofort mit allen zur Verfügung stehenden Behandlungsarten in Angriff genommen werden, da eine reine Kupferbehandlung möglicherweise mit einem für die Kranken nicht belanglosen Zeitverlust verbunden sein kann. Es liegen aber auch Erfolge der reinen Kupferbehandlung vor.

Bei leichten und mittelschweren Säuglingsanämien und alimentären Kinderanämien wurde mit Kupfersulfatlösung eine gute Besserung des Blutbildes erzielt. Nach etwa drei Wochen fand sich nach mehrfachen Beobachtungen, so von SCHIFF und Mitarbeitern, ein normales oder fast normales Blutbild. Gleiche Ergebnisse bei alimentärer Säuglingsanämie und Anämien anderer Genese bei Kindern werden aus England und Italien (14) berichtet. Die Besserung des roten Blutbildes unter Kupferbehandlung geht teilweise unabhängig von

gleichzeitiger Eisenverabreichung vor sich. Im allgemeinen werden täglich 3—5 mg Kupfersulfat gegeben. Die Gesamtdosis im Verlauf von 25—30 Tagen beträgt etwa 80—140 mg. Häufiger kommen Kupfer-Eisenpräparate zur Verwendung, bei denen jedoch die spezifische Kupferwirkung schwerer zu beurteilen ist. GRÜNFELD sah gute Erfolge bei mittelschweren Anämien von Kindern im Alter von 5—12 Jahren. GÖRLITZ verglich bei Kindern derselben Altersstufe die Wirkung einer reinen Eisenbehandlung mit einer kombinierten Kupfer-Eisenbehandlung. Während mit Ferrum oxydatum saccharatum keine Beeinflussung des Hämoglobins und der Erythrocyten im Verlauf von 25 Tagen erreicht wird, erzielt man mit Eisen-Kupfergaben einen Anstieg des Hämoglobins um 7,5% und der Erythrocyten von 4,176 auf 4,7 Millionen (bei 17 Kranken ermittelte Durchschnittswerte) in derselben Zeit. Dabei steigen die absoluten Reticulocytenwerte unter Eisengaben höher an als unter Eisen-Kupferverwendung. Dagegen ist der Reticulocytenanstieg in Prozenten der Ausgangswerte unter Eisen-Kupferbehandlung ausgiebiger als nach reiner Eisentherapie. Gelegentlich wird auch über eine Verminderung der Reticulocyten nach Kupfergaben berichtet. Übereinstimmend wird von verschiedensten Seiten die Überlegenheit der Kupfereisengaben über reines Eisen betont. Mit Sicherheit ist zu sagen, daß Kupfer die blutbildende Wirkung des Eisens bei kindlichen Anämien wirksam und nachweisbar unterstützt (48, 63, 101).

Bei Frühgeburtenanämien ist Kupfer hingegen wirkungslos (104). Es wird aber für künstlich ernährte Säuglinge eine Anämieprophylaxe mit Kupfer empfohlen. Der Vorschlag gründet sich auf den Nachweis, daß der Kupfergehalt der Kuhmilch weit hinter dem der Frauenmilch zurückbleibt (132).

### 5. Behandlung sekundärer, hypochromer Anämien Erwachsener.

Die weitgehendsten Besserungen des roten Blutbildes sind bei den sekundären, hypochromen Anämien der Erwachsenen zu erreichen. Die Reizwirkung einer kombinierten Eisen-Kupfertherapie auf die Erythropoese ist gut. Auch die Leukopoese wird angeregt. Im Wirkungsgrund entspricht diese Behandlung etwa einer kombinierten Leber-Arsenbehandlung; sie übertrifft jedoch die reine Eisenwirkung. Die Erfolge der Leber-Eisenbehandlung sekundärer Anämien (79, 80, 86, 87, 88) werden zum Teil auf den Kupfergehalt der Leber zurückgeführt (74). Im Sinne einer günstigen Wirkung kleiner Kupfermengen spricht eine ältere Mitteilung von PECHOLIER (1891), nach der bleichsüchtige Arbeiterinnen, die in Kupferwerkstätten eintraten und dort der Einatmung von Kupferstaub ausgesetzt waren, nach kurzer Zeit aufblühten und alle Zeichen der Anämie und Chlorose verloren (95). Die praktische Form der Kupferbehandlung sekundärer Anämien wird im Absatz 7 dieses Kapitels besprochen werden.

### 6. Perniziöse Anämie.

Umstritten ist die Frage der Kupferwirksamkeit bei der perniziösen Anämie. Ein Teil der Untersucher, die sich mit dieser Frage beschäftigten, sah von Kupfer ebensowenig Erfolge wie von Eisen oder Leberasche (71, 73), während selbst durch kupferfreie Leberextrakte Reticulocytenkrisen hervorgerufen werden können (129). Diesen Befunden steht der beobachtete Rückgang der Urobilinausscheidung (s. oben) im Harn bei mäßiger Beeinflussung des roten Blutbildes

gegenüber. Vor allen Dingen sind es aber die oben angeführten experimentellen Ergebnisse von BENCE, die auf die Bedeutung des Kupfers bei der Leberremission der Perniciosa hinweisen. Die Leber büßt nach BENCE nach Verlust ihres Kupfergehaltes ihre Wirkung auf die perniziöse Anämie ein. Der Befund ist von ganz besonderer Bedeutung. Der Einwand, daß durch die chemischen Vorgänge bei der künstlichen Entkupferung von Leber auch die zum Teil sehr labilen antiperniziös wirksamen Stoffe zerstört oder in ihrer Wirksamkeit beeinflußt werden könnten, ist hinfällig. Denn die Leber kann in vivo durch Gastrektomie weitgehend entkupfert werden. Selbstverständlich ist jedoch, daß die Gastrektomie zugleich auch die Entstehungsstätten des antiperniziösen Prinzips beseitigt, so daß auch dessen Speicherung in der Leber zurückgeht. Eben daher rührt das allmähliche Nachlassen der antiperniziösen Wirkung der Leber gastrektomierter Tiere her. Immerhin spricht aber die Kupferarmut der perniziösen Leber selbst für einen Kupfermangel bei dieser Krankheit. Mit Beseitigung dieses Mangels wird aber selbstredend die Ursache der Krankheit nicht beseitigt, sondern nur eine Begleiterscheinung, die mit dem Schwinden des Antiperniciosastoffes parallel zu gehen scheint. Nach den vorliegenden experimentellen und eigenen therapeutischen Untersuchungsergebnissen muß daher eine reine Kupferbehandlung der perniziösen Anämie abgelehnt werden. Ergänzend sei hinzugefügt, daß der oben erwähnte Parallelismus zwischen Kupfergehalt und Eisengehalt der Leber für die Perniciosa nicht zutrifft: bei ihr liegt Kupfermangel bei Eisenspeicherung der Leber vor. Unberührt von der Feststellung der Unwirksamkeit reiner Kupferzufuhr bleibt jedoch die Tatsache der unbestreitbaren Bedeutung des Kupferhaushaltes für die Pathogenese der perniziösen Anämie, wie auch für die Wirkungsweise der Lebertherapie.

### 7. Dosierung, Kupferpräparate und Kupferverbindungen.

Die Dosierung der verschiedenen Kupferverbindungen und Kupferpräparate bei Behandlung menschlicher Anämien wechselt innerhalb enger Grenzen von mehreren Milligramm Kupferelement pro die. Bei Kindern kommen 2mal täglich 20 Tropfen einer 1%igen Kupfersulfatlösung ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ ), also etwa 5 mg Cu täglich zur Verwendung. Selbst bei Säuglingen werden ohne Schädigung im Laufe einiger Wochen insgesamt über 100 mg gegeben (14, 105). Die Frage, ob die Schwefelkomponente des Kupfersulfats eine spezifische Beeinflussung der Blutbildung neben dem Kupfer bedingt, ist naheliegend, da Schwefel in Form von organischen Schwefelverbindungen mehrfach zur Anämiebehandlung empfohlen wurde (28, 29, 55). Indessen konnte A. H. MÜLLER nachweisen, daß anorganische Schwefelverbindungen die Blutbildung nicht beeinflussen (89). Die Wirkung von Austern auf das rote Blutbild (9) ist ohne praktischen Belang, beruht aber jedenfalls auf dem Kupfergehalt des Austernblutes (Hämocyanin). Neben Kupfersulfat kommt als therapeutische Verwendungsart glycerinphosphorsaures Kupfer in Betracht, das beim Erwachsenen, ohne Nebenerscheinungen zu verursachen, in einer Dosierung von 5—10 mg pro die gegeben werden kann. Zahlreich sind die Möglichkeiten einer kombinierten Kupfer-Eisenbehandlung. Ferrum reductum wird abwechselnd mit Kupfersulfat gegeben. Bei dieser Kombination beider Schwermetalle kommt man häufig mit geringeren Eisendosen aus, als bei der reinen Eisenbehandlung. Auffällig ist weiterhin, daß entgegen der vielfach bestätigten, auch von mir betonten Beobachtung, daß

die Blutbildung vor allem durch Ferroeisenverbindungen angeregt wird, bei Kupferzusatz auch den Ferriverbindungen eine bessere Wirkungsweise auf die Blutregeneration zukommt. Ein Eisen-Eiweiß-Kupferpräparat mit Zusatz von Leberpulver, Phosphatiden, Cholesterin und den Vitaminen A und D ist das Ferripan, das trotz verhältnismäßig geringen Eisengehaltes bei einem Kupfergehalt von 0,05% bei mittelschweren hypochromen Anämien gute Dienste leistet. Sein Eisengehalt beträgt 2,6%. Die Dosierung dieses pulverförmigen Präparates wird mit mehrmals täglich einem Teelöffel angegeben. Ihm steht in keiner Weise das aktive Eisen als „Siderac“ enthaltende Ferronovin nach, das einen Kupferzusatz enthält und mit Lipoiden und Vitaminträgern kombiniert ist. Das Mittel leistet bei mittelschweren Anämien Ausgezeichnetes. Bei schwereren sekundären Anämien ist ein weiterer Eisenzusatz erforderlich. Tabelle 3 zeigt ein Beispiel einer kombinierten Behandlung mit Kupfer-Eisen-Leber. Bei der vorliegenden schwersten thrombocytopenischen Anämie der Tabelle, bei der alle Teilfunktionen des Knochenmarks aus nicht feststellbarer Ursache erschöpft waren, wurde eine Neigung zu spontaner Blutregeneration ausgeschlossen. Eine Röntgenbestrahlung der Röhrenknochen, die 14 Tage lang durchgeführt wurde, hatte einen mäßigen Erythrocytenanstieg zur Folge,

Tabelle 3.

| Datum  | Therapie   | Hämo-<br>globin<br>% | Blut-<br>eisen<br>mg-% | Erythro-<br>cyten |
|--------|--|----------------------|------------------------|-------------------|
| 6. 5.  | keine  |                      |                        |                   |
| 9. 5.  | „  | 30                   |                        | 1900000           |
| 16. 5. | Pro Ossa, Röntgenbestrahlung                           | 30                   |                        | 1920000           |
| 22. 5. | „ „ „  | 32                   |                        | 2100000           |
| 30. 5. | — „ „  | 32                   |                        | 3960000           |
| 1. 6.  | — „ „  | 37                   |                        | 3910000           |
| 3. 6.  | keine  |                      |                        | 2600000           |
| 8. 6.  | „  | 35                   |                        | 2470000           |
| 9. 6.  | „  |                      | 21,1                   |                   |
| 10. 6. | „  | 35                   |                        | 1420000           |
| 11. 6. | Kupfer-Eisen-Leber in Form von tgl. 6 Tabl. Ferronovin | 37                   |                        | 2460000           |
| 16. 6. | „ „ „ „ „ 6 „ „  | 40                   |                        | 3010000           |
| 23. 6. | „ „ „ „ „ 6 „ „  | 42                   |                        | 3270000           |
| 29. 6. | „ „ „ „ „ 6 „ „  |                      | 38,7                   |                   |
| 30. 6. | „ „ „ „ „ 6 „ „  | 40                   |                        | 3410000           |
| 2. 7.  | tgl. 6 Tabl. Ferronovin + tgl. 1,5 g Ferrumzulage      |                      |                        |                   |
| 6. 7.  | „ + 1,5 g „  | 40                   |                        | 3100000           |
| 13. 7. | „ + 1,5 g „  | 50                   |                        | 3100000           |
| 20. 7. | „ + 1,5 g „  | 55                   |                        | 3000000           |
| 27. 7. | „ + 1,5 g „  | 65                   |                        | 3400000           |
| 30. 7. | „ + 1,5 g „  |                      | 76,0                   |                   |
| 3. 8.  | „ + 1,5 g „  | 75                   |                        | 3400000           |
| 10. 8. | „ + 1,5 g „  | 75                   |                        | 4060000           |
| 18. 8. | „ + 1,5 g „  | 80                   |                        | 4110000           |
| 25. 8. | „ + 1,5 g „  | 82                   |                        | 4160000           |
| 26. 8. | Ferronovin + tgl. 3,0 g Ferrumzulage                   |                      |                        |                   |
| 1. 9.  | „ + 3,0 g „  | 86                   |                        | 4260000           |
| 7. 9.  | „ + 3,0 g „  |                      | 75,0                   |                   |
| 8. 9.  | „ + 3,0 g „  | 91                   |                        | 4600000           |
| 12. 9. | „ + 3,0 g „  |                      |                        |                   |

der sich jedoch nicht als dauerhaft erwies. Die Erythrocytenwerte begannen sofort nach dem Aussetzen der Röntgenbestrahlungen wieder zu sinken. Ebenso war eine Behandlung mit dem Nahrungsmittel Pro Ossa, das keinerlei Kupfer- oder Eisenzusatz enthält, wie erwartet bei der Schwere des Zustandes wirkungslos. Unter Eisen-Kupfer-Lebergaben, wobei die verabreichten Eisendosen täglich nur 0,12 g betragen, war ein bemerkenswerter Anstieg der Erythrocyten von 2,42 auf 3,41 Millionen festzustellen, während die Hämoglobinwerte in derselben Zeit nur um 5% anstiegen. Der Erythrocytenanstieg ist wahrscheinlich direkt oder indirekt der Kupferwirkung zuzuschreiben. Den mangelhaften Hämoglobinanstieg möchte ich hingegen entsprechend den früher andernorts entwickelten Anschauungen über die Bedeutung des Eisens bei Anämien auf die unzureichende Eisendosierung zurückzuführen (79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88). Tatsächlich zeigte sich nach Zulage von 1,5 bzw. 3,0 g Ferrum reductum pro die sofort der Hämoglobinanstieg. Nebenbei sei erwähnt, daß sich das Bluteisen nicht regelmäßig dem Verlauf der Hämoglobin- und Erythrocytenkurve parallel angleicht, wie dies in dem in Tabelle 3 angeführten Beispiel der Fall ist. Das Verhalten der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte stellt hier jedoch eine Bestätigung der Auffassung dar, daß dem Kupfer vorwiegend ein Einfluß auf die Erythropoese zukommt, während große Eisendosen in Kombination mit Kupfer den Hämoglobinaufbau fördern. Die Beispiele für dieses Verhalten lassen sich mehren und stimmen durchweg auch mit den angeführten experimentellen Ergebnissen überein.

Eine weitere Kupfer- (0,0025 g) — Ferroseien (0,1 g) — Leberkombination liegt in dem Mittel Cupraemon vor. Das Mittel wirkt bei sekundären Anämien recht gut. Das Präparat Ferrum-Nordmark enthält Kupfer, Eisen und Chlorophyll. Ein flüssiges Präparat aus Ferratin (10%), Cuprum nucleinicum (0,2%) und Natrium nucleinicum (2%) stellt Artose dar, ein Mittel, das sich besonders bei kindlichen Anämien bewährt hat (35).

Inwieweit die Bindung des Kupfers an Eiweißderivate für den blutbildenden Effekt von direkter Bedeutung ist, ist noch umstritten. HANDOVSKY sah im Tierversuch von Kupferacetat keine Knochenmarkswirkung. Beim Menschen ist hingegen die günstige Wirkung von Kupfersulfat erwiesen. HANDOVSKY fand Tyrosin-Kupfer und Kupfereiweißverbindungen am wirksamsten. Man darf annehmen, daß an Eiweiß gebundenes Kupfer besser resorbierbar ist. Darüber hinaus schreiben FONTÈS und THIVOLLE bei Zugabe von Aminosäuren diesen eine besondere Rolle beim Aufbau der organischen Substanz des Hämoglobins zu. Sie gaben daher Eisenkupfercaseinat mit Tryptophan und Histidin. Daß Eiweißderivate eine Knochenmarkswirkung entfalten können, geht auch aus den Untersuchungen von A. H. MÜLLER hervor, nach denen organische Schwefelverbindungen, insbesondere schwefelhaltige Eiweißverbindungen wirksam, anorganische Schwefelverbindungen hingegen unwirksam sind. Die Wirksamkeit von schwefelhaltigen Eiweißverbindungen unterscheidet sich nach den bisher vorliegenden Befunden nicht von der alleinigen Zufuhr von schwefelfreien Eiweißverbindungen oder -derivaten. Auf die Kupfereiweißverwendung bezogen bedeutet dies, daß — abgesehen vom Moment der Resorption — das Kupfer wahrscheinlich unabhängig von der gleichzeitigen Eiweißzufuhr seine Wirkung entfaltet und die bessere Wirksamkeit von Eiweißkupferverbindungen nicht auf einer spezifisch durch diese Form der Kupferzufuhr

bedingten Steigerung, sondern auf einer Summation beider Komponenten beruht.

Ungeklärt ist auch, ob dem Kupfer eine toxinbindende, entgiftende Funktion bei toxischen, postinfektiösen Anämien zugeschrieben werden kann. Diese Vorstellung liegt, entsprechend den berichteten Ergebnissen über die Beziehungen zwischen Kupfer und Antiperniciosaprinzip einerseits und seinem Einfluß auf Hormon- und Fermentwirkungen andererseits durchaus im Bereich des Möglichen und bedarf eingehender Bearbeitung. Ebenso steht die Frage offen, ob die häufig auf enterogener Autointoxikation im Sinne BECHERS beruhenden Anämien, wie auch andere Folgeerscheinungen der Autointoxikation durch Kupferzufuhr beeinflussbar sind. Schließlich fehlen Untersuchungen über die Frage, ob bei Anämien, die auf bakteriellen intestinalen Infekten beruhen, z. B. bei Lebercirrhosen (25), Kupfer eine ähnliche bactericide Wirkung innerhalb des Darmes entfalten kann, wie sie von SCHOTTMÜLLER und LOTZE für große Eisendosen nachgewiesen werden konnte, und wie sie auf anderen Gebieten der Kupferverwendung bereits therapeutisch ausgenützt wird. So ergeben sich aus dem Überblick und der Zusammenstellung der Ergebnisse der Kupferforschung manigfache neue Fragen, die der Lösung harren.



# X. Wasserstoffwechsel und innere Sekretion.

Von

P. ROBOZ-Budapest.

Mit 5 Abbildungen.

## Inhalt.

|   | Seite |
|---|-------|
| Hypophysenhinterlappen . . . . .  | 492   |
| I. Geschichtliche Bemerkungen über die Erforschung der Hypophysenhinterlappenextraktwirkung auf den Wasserstoffwechsel . . . . .  | 492   |
| II. Kaltblüter . . . . .  | 493   |
| III. Warmblüter und Menschen . . . . .  | 494   |
| 1. Harnabgabe. . . . .  | 494   |
| a) Spontandiurese S. 494. — b) Urinausscheidung nach Flüssigkeitszufuhr S. 496. — c) Die Beeinflussung der Antidiurese durch verschiedene Pharmaca und durch die Vorperiode S. 498. |       |
| 2. Molendiurese . . . . .   | 500   |
| 3. Blutwassergehalt . . . . .   | 501   |
| 4. Blutchlorgehalt . . . . .  | 503   |
| 5. Über den Angriffspunkt des Hypophysenhinterlappenhormons . . . . .   | 506   |
| a) Resorption S. 506. — b) Extrarenale Wasserabgabe S. 506. — c) Zentralnervensystem S. 506. — d) Gewebswirkung S. 508. — e) Nierenwirkung S. 513.                                  |       |
| 6. Beziehungen zwischen Hypothalamus und Hypophyse . . . . .  | 516   |
| 7. Wirkungsweise . . . . .  | 520   |
| a) Die Wirkungsweise des Hypophysenhinterlappenextraktes unter verschiedenen Versuchsbedingungen S. 520. — b) Die physiologische Wirkung des Hypophysenhinterlappenhormons S. 522.  |       |
| 8. Hypophyse und Diabetes insipidus . . . . .   | 523   |
| 9. Störungen des Wasserhaushaltes bei den Erkrankungen der Hypophyse . . . . .  | 528   |
| 10. Die diagnostische Anwendung des Hypophysenhinterlappenextraktes bei den Erkrankungen der Niere . . . . .  | 530   |
| 11. Therapie . . . . .  | 531   |
| Schilddrüse . . . . .   | 533   |
| I. Harnabgabe und Blutzusammensetzung bei Tieren und Menschen . . . . .   | 533   |
| II. Wirkungsweise und Angriffspunkt . . . . .   | 536   |
| 1. Nierentätigkeit . . . . .  | 536   |
| 2. Gewebswirkung . . . . .  | 537   |
| 3. Vegetatives Nervensystem . . . . .   | 540   |
| III. Zusammenfassung . . . . .  | 541   |
| IV. Therapie . . . . .  | 541   |
| Adrenalin . . . . .   | 543   |
| I. Harnabgabe und Salzausscheidung . . . . .  | 543   |
| 1. Warmblüter. . . . .  | 543   |
| 2. Mensch . . . . .   | 544   |
| II. Zusammensetzung des Blutes . . . . .  | 544   |
| III. Nierentätigkeit. . . . .   | 545   |
| IV. Wirkungsweise und Angriffspunkt . . . . .   | 546   |
| V. Zusammenfassung . . . . .  | 548   |

|   | Seite |
|---|-------|
| Insulin . . . . .   | 548   |
| Allgemeines . . . . .   | 548   |
| I. Harnabgabe und Blutzusammensetzung . . . . .                                 | 549   |
| 1. Tierversuche S. 549. — 2. Gesunde Säuglinge und Erwachsene S. 549. —         |       |
| 3. Diabetes mellitus S. 550. — 4. Leberkranke S. 551. — 5. Diabetes insipidus   |       |
| S. 551.   |       |
| II. Die Kombinationswirkungen des Insulins, Hypophysenhinterlappenextraktes und |       |
| Adrenalins . . . . .  | 552   |
| III. Wirkungsweise und Angriffspunkt . . . . .                                  | 553   |
| 1. Physiologie S. 553. — 2. Diabetes mellitus S. 554. — 3. Leberkranke S. 556.  |       |
| IV. Zusammenfassung . . . . .   | 556   |
| V. Therapie . . . . .   | 556   |
| Epithelkörperchen . . . . .   | 559   |
| Hypophysenvorderlappen . . . . .  | 561   |
| Nebennierenrinde . . . . .  | 561   |
| Thymus . . . . .  | 563   |
| Keimdrüsen . . . . .  | 564   |
| Leber . . . . .   | 566   |
| Nierenhormone . . . . .   | 568   |
| Darmhormone . . . . .   | 569   |
| Überblick . . . . .   | 570   |

### Literatur.

- ADLER: Der Einfluß der Leber auf die Wasserausscheidung. *Klin. Wschr.* **1923 II**, 1980.
- ADLERSBERG: Die antagonistische Wirkung des Insulins und Hypophysenhormons auf den Wasserhaushalt. *Biochem. Z.* **169**, 129 (1926).
- Zur Rolle der Leber im Wasserhaushalt. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 393.
- u. FRIEDEMANN: Über Beziehungen zwischen Hirnstamm und Wasserhaushalt. *Klinisch-experimentelle Beiträge. Z. Neur.* **142**, 519 (1932).
- u. PAUL: Welcher Fraktion des Pituitrins kommt die resorptionsbeschleunigende Wirkung in der Haut zu? *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1326.
- u. PERUTZ: Experimentelle Untersuchungen über den Wasserhaushalt der Haut mittels der Quaddelprobe. IV. Mitt. *Klinische Beiträge. Klin. Wschr.* **1930 I**, 1165.
- — Weitere Untersuchungen über den Wasserhaushalt der Haut mittels des Dreiquaddelversuches. *Wien. klin. Wschr.* **1932 II**, 1246.
- u. PORGES: Über die Behandlung des Diabetes insipidus mit Pituitrinschnupfpulver. *Wien. klin. Wschr.* **1928 II**, 1646.
- — Über die entwässernde Wirkung kohlehydratarmer Kost und ihre therapeutische Verwendbarkeit. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1446.
- ADOLF and ERICSON: Pituitrin and Diuresis in man. *Amer. J. Physiol.* **79**, 377 (1927).
- AHLENSTIEL u. PIEL: Mastkuren mit Insulin bei Lungentuberkulosen. *Ther. Gegenw.* **1926 I**.
- AIELLO: Su l'azione antidiuretica dell'estratto ipophysario e su le prove die funzionalita renale. *Studium* **1922 I**, 19.
- ALPERN: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Zwischenhirns auf die Wasserdiurese. *Z. exper. Med.* **34**, 324 (1923).
- Zur Physiologie und Pathologie der Hypophysis cerebri. *Z. exper. Med.* **45**, 139 (1923).
- AMBARD et SCHMIDT: De la diurèse aqueuse. *Ann. de Physiol.* **5**, 393 (1929).
- ANSELMINO u. HOFFMANN: Nachweis der antidiuretischen Komponente des Hypophysenhinterlappenhormons und einer blutdrucksteigernden Substanz im Blute bei Nephropathie und Eklampsie der Schwangeren. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 1438.
- ARENSTEIN u. REDLICH: Über den Einfluß des Adrenalins und des Ergotamins auf die Diurese beim Blasenfistelhund. *Arch. f. exper. Path.* **95**, 15 (1923).
- ARIZTIA: Zit. nach *Zbl. Kinderheilk.* **31** (1930).
- ASCHNER, B.: Zur Physiologie des Zwischenhirns. *Wien. klin. Wschr.* **1912 II**, 1042.
- Über die Funktion der Hypophyse. *Pflügers Arch.* **146**, 1 (1912).
- ASHER: Untersuchungen über die physiologische Permeabilität der Zellen. *Biochem. Z.* **14**, 1 (1908).

- ASHER: Neue Beweise für die Regulation der Schilddrüsenabsonderung durch sympathische Nerven. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 392.
- ATWELL: Effect of extracts of pars tuberalis of hypophysis on urine secretion. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, 864 (1927).
- BAAR: Beitrag zur Kenntnis der Beziehungen zwischen Tetanie und Wasserhaushalt. *Z. Kinderheilk.* **46**, 502 (1928).
- BAB: Die Hypophyse als Regulator der Diurese und des spezifischen Gewichtes des Harnes. *Münch. med. Wschr.* **1916 II**, 1685, 1721, 1758.
- BAILEY: Die Funktion der Hypophysis cerebri. *Erg. Physiol.* **20**, 162 (1922).
- et BREMER: Recherches expérimentales sur le Diabète insipide et le syndrome adiposogénitale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **86**, 925 (1912).
- — Experimental Diabetes insipidus. *Arch. int. Med.* **28**, 773 (1921).
- DAVIS, WHITMAN and SCOTT: The effect of Pituitrin on blood and on lymph and urine production. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 312 (1925).
- BANTING and GAIRNS: Suprarenal insufficiency. *Amer. J. Physiol.* **77**, 100 (1926).
- BARANSKI u. BUSSEL: Ein Beitrag zur Analyse der Intradermalwasserreaktion. *Jb. Kinderheilk.* **126**, 307 (1930).
- BARÁTH u. BORBÉLY: Über die rectale und pernasale Anwendbarkeit der Hypophysenpräparate in der Behandlung des Diabetes insipidus. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 623.
- BARBOUR: The use of insulin in undernourished non-diabetic children. *Arch. of Pediatr.* **41**, 707 (1924).
- BARDIER et FRAENKEL: Action de l'extrait capsulaire sur la diurèse et la circulation renale. *J. Physiol. et Path. gén.* **1**, 950 (1899).
- BARNES, REGAN and BUENO: Is there a specific diuretic hormon in the anterior pituitary? *Amer. J. Physiol.* **105**, 559 (1933).
- BASCH: Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Thymus. *Jb. Kinderheilk.* **64** (1906).
- BAUER, J.: Zur Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **107**, 38 (1912).
- Innere Sekretion, ihre Physiologie, Pathologie und Klinik. Berlin 1927.
- BAUER u. ASCHNER: Die Pathogenese des Diabetes insipidus. *Wien. Arch. inn. Med.* **1**, 297 (1920).
- — Über Austauschvorgänge zwischen Blut und Gewebe. *Z. exper. Med.* **27**, 191 (1922).
- u. BUTTU: Über einige Wirkungen von Nebennierenextrakten auf die Blutbeschaffenheit des Menschen. *Z. klin. Med.* **122**, 600 (1932).
- u. NYIRY: Über Mastkuren mit Insulin bei Nichtdiabetischen. *Med. Klin.* **1925 II**, 1456.
- BAUR u. LÖWE: Über die Wirkung des synthetischen Thyroxins beim Menschen mit normaler Schilddrüse. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **159**, 275 (1925).
- BAYER: Adrenalin. HIRSCH' Handbuch der Inneren Sekretion, Bd. 2, S. 625. Berlin 1929.
- BECCO: Zit. nach EISNER.
- BECKMANN: Leber und Mineralhaushalt. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **160**, 631 (1928).
- BECO et PLUMIER: Action cardio-vasculaire dérivés Xanthiques. *J. Physiol. et Path. gén.* **8**, 10 (1906).
- BELECHRADEK and HUXLEY: The effects of pituitrin and narcosis on water regulation in larval and metamorphosed *Amblystoma*. *Brit. J. of exper. Med.* **1927**, 89.
- BENSEN: Beitrag zur Kenntnis der Organveränderungen nach Schilddrüsenexstirpation. *Virchows Arch.* **170**, 229 (1902).
- BERBLINGER: Der Hypophysenvorderlappen bei Nierenkranken. *Virchows Arch.* **258**, 232 (1925).
- BERNADBEIG et SENDRAIL: Action de la Thyreoïdectomie sur Hydrophilie tissulaire. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 578 (1928).
- BERNHARDT: Ein Fall von isolierter Störung des Salzstoffwechsels. *Klin. Wschr.* **1925 I**, 472.
- BERTERELLI, FALTA u. SCHWEGLER: Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. *Z. klin. Med.* **71**, 23 (1910).
- BIANCARDI: Ricerche clinice sull'azione della pituitrina negli esperimenti idrico e salino. *Boll. Soc. Biol. sper.* **6**, 227 (1931).
- Ricerche clinice sul ricambio dell'acqua e del cloruro di sodio e sul meccanismo di azione della pituitrina negli esperimenti idrico e salino. *Endocrinologia* **7**, 127 (1932).
- L'azione della teofillina e dell'insulina sulla diuresi da flebolisi clorurata isotonic. *Fisiol. e Med.* **4**, 133 (1933).

- BIASOTTI: Influence de l'extrait d'Hypophyse sur l'imbibition des tissus. C. r. Soc. Biol. Paris 88, 361 (1923).
- BIBERFELD: Über die Wirkung des Suprarenins auf die Harnsekretion. Pflügers Arch. 119, 341 (1907).
- BICKENBACH: Über die Hypophysenhinterlappentheorie der Eklampsieentstehung.
- BIEDL: Innere Sekretion. Wien-Berlin 1910.
- BILJMSMA: Der Einfluß subcutan eingespritzten Hypophysenextraktes auf die Ausscheidung von Wasser und Kochsalz durch die Nieren. Vlaamsch. geneesk. Tijdschr. 7, 252 (1926).  
— Die Pharmakologie der Hypophysenhinterlappenextrakte. Verh. dtsh. pharmakol. Ges. 7.  
— Der Einfluß von subcutan eingespritztem Hinterlappenextrakt auf die Ausscheidung von Wasser und Kochsalz auf die Nieren. Klin. Wschr. 1926 II, 1352.
- BILLIGHEIMER: Über die Wirkungsweise der probatorischen Adrenalininjektion. Dtsch. Arch. klin. Med. 136, 1 (1921).
- BINGEL u. STRAUSS: Über die blutdrucksteigernde Substanz der Niere. Dtsch. Arch. klin. Med. 96, 477 (1909).  
— — Weitere Untersuchungen über die blutdrucksteigernde Substanz der Niere. Dtsch. Arch. klin. Med. 100, 412 (1910).
- BLOCK: Insulin in der Behandlung nicht diabetischer Zustände im Säuglings- und Kindesalter. Z. Kinderheilk. 44, 205 (1927).
- BLUM: Über Nierenveränderungen bei Ausfall der Schilddrüsentätigkeit. Virchows Arch. 166, 403 (1901).
- BÖCKHELER: Über Mastkur mit Insulin bei Nichtdiabetischen. Münch. med. Wschr. 1926 II, 1921.
- BOENHEIM: Über die diagnostische und therapeutische Bedeutung der Blutdrüsen für die Magenpathologie. Dtsch. med. Wschr. 1921 II, 1256.  
— Beitrag zur Kenntnis des Chlorstoffwechsels, III. Mitt. Über die Beeinflussung des Chlorstoffwechsels durch endokrine Drüsen. Z. exper. Med. 12, 317 (1921).
- BONSMANN: Verhalten des kolloid-osmotischen Druckes und der Eiweißfraktionen im Serum auf der Höhe der Tonephinwirkung beim Hunde. Arch. f. exper. Path. 164, 211 (1932).
- BORNSTEIN u. HOLM: Über die Ausfallserscheinungen nach Nebennierenexstirpation. Z. exper. Med. 37, 1 (1923).
- BOSSERT: Über die Auslöschbarkeit von Ödemen und Karpopedalspasmen bei Spasmophilen durch salzarme Ernährung. Jb. Kinderheilk. 92, 128 (1920).
- BOURQUIN: Studies on diabetes insipidus. II. The diuretic substance, preliminary observations. Amer. J. Physiol. 83, 125 (1927).  
— Further observations on the diuretic substance of diabetes insipidus. Amer. J. Physiol. 85, 354 (1928).  
— Studies on diabetes insipidus. III. The diuretic substance, further observations. Amer. J. Physiol. 88, 519 (1929).  
— Studies on diabetes insipidus. IV. Amer. J. Physiol. 96, 66 (1931).
- LEWIS, BENETH and LENDEN: Studies on diabetes insipidus. I. Amer. J. Physiol. 79, 362 (1927).
- BRATUSCH-MARRAIN: Zur Pathogenese und Behandlung der Säuglingstetanie. Arch. Kinderheilk. 75, 225 (1925).
- BRIEGER u. RAWACK: Über die Verwendung des Hypophysenextraktes zur Nierenfunktionsprüfung. Med. Klin. 1921 II, 1491.
- BRINGS u. MOLITOR: Über die Beziehungen zwischen onkometrisch verzeichneten Größenänderungen der Niere und Niere. Arch. f. exper. Med. 159, 711 (1931).
- BRITTON and SILVETTE: On the function of the adrenal cortex: General carbohydrate and circulatory theories. Amer. J. Physiol. 107, 190 (1934).
- BROERS: Experimentelle Polyurie. Acta neerl. Physiol. 2, 2 (1932).
- BROWN, CL.: The effects of complete exstirpation of the Hypophysis in the dog. (Prelim. report.). Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 20, 275 (1923).
- BROWN, W.: The treshold of the kidney. Proc. roy. Soc. Med. 15, 1 (1922).
- BRUGSCH, DRESEL u. LEWY: Beiträge zur Stoffwechselneurologie. I. Mitt. Zur Stoffwechselneurologie der Medulla oblongata. Z. exper. Path. u. Ther. 21, 358 (1921).

- BRULL: Polyurie experimentale. Rev. belg. Sci. med. **2**, 121 (1930).
- and EICHHOLZ: The secretion of inorganic Phosphate by the kidney. II. Influence of the pituitary gland and of the wall of the third ventricle. Proc. roy. Soc. B **99**, 694 (1925).
- BRUNN: Über diuresehemmende und diuretische Wirkung des Pituitrins. Zbl. inn. Med. **41**, 674 (1920).
- Beiträge zum Diabetes insipidus. Z. exper. Med. **25**, 176 (1921).
- Pituitrin zur Nierenfunktionsprüfung. Med. Klin. **1921 I**, 883.
- Beitrag zur Kenntnis der Wirkung von Hypophysenextrakten auf den Wasserhaushalt des Frosches. Z. exper. Med. **25**, 170 (1921).
- BUDELMANN: Über den Einfluß des Adrenalins auf die Harnsekretion. Z. exper. Med. **82**, 203 (1931).
- BUGBEE and SIMMOND: The diuretic-antidiuretic effect of the pressor principle of the posterior lobe of the pituitary gland. Amer. J. Physiol. **86**, 171 (1928).
- BURGESS, HARVEY and MARSHALL: The site of the antidiuretic action of pituitary. J. of Pharmacol. **49**, 237 (1933).
- BUSCHKE: Experimentelle Beiträge zum Wirkungsmechanismus des Hypophysins auf den Wasser- und Chloridstoffwechsel. I. Mitt. Einfluß der Narkose auf die kochsalzausschwemmende Wirkung des Hypophysins. Arch. f. exper. Path. **136**, 43 (1928).
- Experimentelle Beiträge zum Wirkungsmechanismus des Hypophysins auf den Wasser- und Chloridstoffwechsel. II. Mitt. Arch. f. exper. Path. **136**, 52 (1928).
- III. Mitteilung. Zum Mechanismus der chloridausschwemmenden Wirkung des Hypophysins. Arch. f. exper. Path. **136**, 63 (1928).
- BUTTENWIESER: Einfluß des Insulins auf den Wasserstoffwechsel und das Körpergewicht der Säuglinge. Med. Klin. **1925 I**, 663.
- CABRINI: Contributo allo studio delle epatiti croniche. (Sulla funzionalita epatica specialmente sul ricambio idrico) Arch. Path. e Clin. med. **13**, 279 (1933).
- CAMPANANAZZI: Die Thyreoidinbehandlung bei Nephrosen. Wien. klin. Wschr. **1924 I**, 257.
- CAMUS et GOURNAY: La polyurie tubérienne après enervation des reins. C. r. Soc. Biol. Paris **88**, 694 (1923).
- et ROUSSY: Hypophysectomie et polyurie expérimentale. C. r. Soc. Biol. Paris **75**, 483 (1913).
- — Hypophysectomie et glycosurie expérimentale. C. r. Soc. Biol. Paris **75**, 628 (1913).
- — Polyurie expérimentale par lésions de la base du cerveau. C. r. Soc. Biol. Paris **76**, 299 (1914).
- — et LEGRAND: Étude anatomo-pathologique des lésions expérimentale provoquant le syndrom polyurique et le syndrom adipo-génitale chez le chien. C. r. Soc. Biol. Paris **86**, 1070 (1922).
- CANTAROW and BURGESS, GORDON: The effect of parathyroid extract on certain factors underlying. The production of edema. Arch. int. med. **49**, 939 (1928).
- CHAUVEAU: Zit. nach NONNENBRUCH.
- CHOAY et CHOAY: Quelques cas de diabète insipide traités par la poudre hypophysaire (lobe postérieur) administrés par la voie nasale. Rev. franç. Endocrin. **6**, 434 (1928).
- — Traitement en diabète insipide par des prises nasales de poudres de lobe postérieur d'hypophyse. Presse méd. **1928 II**, 1155.
- CHROMETZKA: Die antidiuretische Wirkung des Hypophysins, Tonephins und Orasthins beim stoffwechselgesunden und kranken Menschen. Klin. Wschr. **1930 II**, 1651.
- u. UNGER: Untersuchungen über die Größe des Glomerulusfiltrates unter dem Einfluß von Diureticis und Hormone. Z. exper. Med. **80**, 261 (1931).
- COELHO: Action de l'extrait au lobe postérieur de l'hypophyse sur le métabolisme de l'eau chez l'homme normale, dans le diabète insipide et la sclérose renale. C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 469 (1928).
- COLLAZO u. DOBREFF: Die Beeinflussung der Harnausscheidung des normalen Organismus durch Insulin. Biochem. Z. **171**, 436 (1926).
- u. HAENDEL: Experimentelle Beiträge zur Insulinfrage. Dtsch. med. Wschr. **1923 II**, 1546.
- COLLIN: La neurocrinie hypophysaire. Rev. franç. Endocrin. **3**, 213 (1925).
- COMPÈRE: Transmission par voie sanguine de la polyurie et de l'hypochlorurie hypophysaire. C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 92 (1932).
- CORONEDI: Zit. nach EPPINGER.

- COW: Einige Studien über Diurese. Arch. f. exper. Path. **69**, 393 (1912).
- CRAIGH: The action of pituitary extract on urinary secretion. Quart. J. exper. Physiol. **15**, 119 (1925).
- CREFFELD u. v. DAMM: Zit. nach Ber. Physiol. **24**, 477 (1924).
- CURTIS: The production of experimental Diabetes insipidus. Arch. int. Med. **13**, 801 (1924).
- CUSHING: The Shattuck lecture. Concerning diabetes insipidus and the polyurias of hypophysial origin. Boston med. J. **168**, 901 (1918).
- CROVE and HOMANN: Experimental hypophysectomie. Bull. Hopkins Hosp. **2**, 1127 (1917).
- CUSHNY: Die Absonderung des Harnes. Jena: Gustav Fischer 1926.
- and LAMBIE: The action of diuresis. J. of Physiol. **55**, 276 (1921).
- DALE: The action of extracts of the pituitary body. Biochemic. J. **4**, 427 (1909).
- and LAIDLAW: A method of standerdising pituitary extracts. J. of Pharmacol. **4**, 75 (1912).
- DANIEL u. HÖGLER: Über Diuresehemmung durch Pituitrin infundibulare. Wien. Arch. inn. Med. **13**, 481 (1927).
- DANTONA: Fegato sali biliari e diuresi. Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **55**, 146 (1930).
- DEHNER: Klinische Untersuchungen über die Wirksamkeit des neuen Schilddrüsenpräparates „Elithyran“. Münch. med. Wschr. **1930 I**, 235.
- DENNIG: Über das Verhalten des Stoffwechsels bei der Schilddrüsentherapie. Münch. med. Wschr. **1895 I**, 389, 464.
- DEPISCH u. HÖGLER: Beitrag zur Klinik und Pathogenese des Diabetes insipidus. Wien. Arch. inn. Med. **13**, 509 (1927).
- DIEBALLA u. ILLYÉS: Stoffwechseluntersuchungen an Brightikern unter Schilddrüsen-einwirkung. Arch. f. exper. Path. **39**, 272 (1897).
- DIETEL: Über Vorkommen, Wirkungsweise und Schicksal des melanophoren Hormons im Warmblüterorganismus. Arch. Gynäk. **144**, 498 (1931).
- DONATH, J.: Über den Einfluß der Nebennierenexstirpation und des Suprarenins auf die Blutkonzentration bei Katzen. Arch. f. exper. Path. **77**, 2 (1914).
- DONATH, F. u. TANNE: Über die Resorption aus der Subcutis, zugleich ein Beitrag zum Studium der Gewebefunktion. Arch. f. exper. Path. **215**, 119 (1927).
- DOTT: An investigation in to the function of the pituitary. Quart. J. exper. Physiol. **13**, 241 (1923).
- DRABKIN: Further observation on the production of anhydraemia with Insulin. J. of Physiol. **60**, 155 (1925).
- and EDWARDS: The production of anhydraemia with Insulin. Amer. J. Physiol. **70**, 273 (1924).
- and SHILKRET: Insulinanhydraemia. Importance of the water reserve in a physiological crisis. Amer. J. Physiol. **83**, 141 (1927).
- DRAPER: The relative amounts of pressor and renal activity in vasopressin and oxytocin. Amer. J. Physiol. **89**, 273 (1929).
- Some evidents indicating the presence of a third or renal hormon in the posterior lobe of the pituitary gland. Amer. J. Physiol. **89**, 825 (1919).
- and HILL: Pituitary extract and the CO<sub>2</sub> combining power of the bloodplasma. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **27**, 33 (1929).
- DROUET, VERAÏN et COLESSON: Action de l'extrait posthypophysaire sur le Chlore sanguin. Rev. franç. Endocrin. **12**, 1 (1934).
- DURIG: Wassergehalt und Organfunktion. Pflügers Arch. **85**, 401 (1901).
- DUZÁR: Die Leber im Zentrum des Wasserhaushaltes. Orv. Hetil. (ung.) **1927 I**, 1058.
- EDERER: Adrenalin im Wasser- und Salzstoffwechsel. Arch. f. exper. Path. **122**, 211 (1927).
- ECKE, VER: Zit. nach SCHICKELE.
- EHRMANN: Diabetes und Nieren. Z. Urol. **25**, 19 (1931).
- EICHHOLZ: Die Urinsekretion vom pharmakologischen Standpunkte aus. Arch. f. exper. Path. **111**, 16 (1926).
- EISENHARDT u. SCHAEFER: Schwankungen des Chloridstoffwechsels unter dem Einfluß der menstruellen Vorgänge. Biochem. Z. **118**, 34 (1921).
- EISNER: Über die hemmende Beeinflussung der Polyurie beim Diabetes insipidus durch Hypophysenhinterlappenextrakte. Dtsch. Arch. klin. Med. **120**, 438 (1916).
- Über die Beziehungen des Diabetes insipidus zur Hypophyse und zum übrigen Zentralnervensystem. Ther. Gegenw. **1916 I**, 289.

- ELIAS u. GÜDDEEMANN: Zur Insulinwirkung auf die Zuckerdurchlässigkeit der menschlichen Niere. Arch. f. exper. Path. **119**, 119 (1927).
- — u. ROUBITSCHKEK: Insulin und Graviditätsglykosurie. Wien. Arch. inn. Med. **11**, 567 (1925).
- KORNFIELD u. WEISSBARTH: Zur Frage des Wasser- und Mineralstoffwechsels bei Tetanie. Klin. Wschr. **1922 II**, 2238.
- — — Beiträge zur Pathologie der Tetanie, IV. Wien. Arch. inn. Med. **6**, 282 (1923).
- ELLINGER, A.: Der Kolloidzustand der Körperflüssigkeiten und der Flüssigkeitsaustausch im Organismus. Verh. dtsch. pharmakol. Ges. **1921**.
- Die Angriffspunkte der Diuretica. Klin. Wschr. **1922 I**, 249.
- ELLINGER u. HEYMAN: Die treibenden Kräfte für den Flüssigkeitsstrom im Organismus. I. Osmotische Wirkungen und Quellungsdruck der Eiweißkörper. Arch. f. exper. Path. **90**, 336.
- u. NEUSCHLOSS: Vergleichende Untersuchungen über Viscosität und Ultrafiltrationsgeschwindigkeit von Serum. Biochem. Z. **127**, 241.
- ELLIS: Guanidine studies. III. Water content of certain tissues, during acute guanidine and parathyreoprivia tetanics. Biochemic. J. **22**, 937 (1928).
- ELMER, KEDZIERSKI u. SCHEPS: Ein Fall von Diabetes insipidus verursacht durch eine Metastase eines Hypernephrons im Zwischenhirn. Wien. klin. Wschr. **1928 I**, 951.
- u. SCHEPS: Die Behandlung des Diabetes insipidus mit Pituitrin und Vasopressin auf endonasalem und subcutanem Wege. Münch. med. Wschr. **1929 II**, 1917.
- — Funktionsstörungen der Nieren im diabetischen Coma. Klin. Wschr. **1930 II**, 1661.
- ENDERLEN u. BOHNENKAMP: Über die Denervierung von Herzen und ihre Folgen. Z. Chir. **200**, 129 (1927).
- EPPIINGER: Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Berlin 1917.
- u. HESS: Zur Pathologie des vegetativen Nervensystems. Z. klin. Med. **67**, 205—269, 231, 345—368 (1909).
- u. STEINER: Zur Ödemfrage. Wien. klin. Wschr. **1917**.
- EPSTEIN, A.: Concerning the causation of edema in chronic parenchymatous nephritis, method for its alleviation. Amer. J. med. Sci. **1917 I**, 115.
- Further observations on the nature and treatment of chronic nephrosis. Amer. J. med. Sci. **1922 I**, 28.
- Thyreoid therapy and thyreoid tolerance in chronic nephrosis. J. amer. med. Assoc. **1926 I**, 87.
- EPSTEIN, Z.: Über die Beeinflussung der Thyroxindiurese durch Schlafmittel und andere Pharmaka. Arch. f. exper. Path. **142**, 214 (1929).
- ERB: Über den Einfluß von Blutdruckschwankungen auf die Konzentration des arteriellen und venösen Blutes. Dtsch. Arch. klin. Med. **88**, 36 (1907).
- ERLANDSEN: Experimentelle Untersuchungen über den Phlorrhizindiabetes. Biochem. Z. **24**, 1 (1910).
- FALTA: Ein Beitrag zum diabetischen Ödem. Wien. Arch. inn. Med. **5**, 581 (1923).
- Über Mastkuren mit Insulin und über insulinäre Fettsucht. Wien. klin. Wschr. **1925 I**, 757.
- Die Erkrankungen der Blutdrüsen. MOHR-STAEHELIN'S Handbuch der inneren Medizin, Bd. 4, S. 1035. 1926.
- Über Mastkuren. Ther. Gegenw. **69**, 97 (1928).
- u. HÖGLER: Studien über den Wasserstoffwechsel beim Myxödem und bei Basedowscher Krankheit. Wien. Arch. inn. Med. **13**, 546 (1927).
- u. KAHN: Klinische Studien über Tetanie mit besonderer Berücksichtigung des vegetativen Nervensystems. Z. klin. Med. **74**, 408 (1912).
- NEWBOURGH u. NOBEL: Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Z. klin. Med. **72**, 97 (1910).
- FARINI: Zit. nach TRENDELENBURG.
- FAUVET: Hypophysenhinterlappenhormone und Schwangerschaftstoxikosen. Klin. Wschr. **1921 II**, 2125.
- FEE: Studies on water diuresis. I. The effect of decerebration, anaesthesia and morphia upon water-diuresis. J. of Physiol. **68**, 39 (1929).
- II. The excretion of urine after hypophysectomie and decerebration. J. of Physiol. **68**, 305—312 (1929).

- FERRARI: Influenza della tiroide sull'edema da perfusione con soluzioni saline. Arch. di Fisiol. **29**, 191 (1930).
- FILISSOPOW u. ROMANENKO: Zur Pathogenese des Diabetes insipidus. Russk. Klin. **1924 I**, 447.
- FINKELNBURG: Klinische und experimentelle Untersuchungen über Diabetes insipidus. Dtsch. Arch. klin. Med. **91**, 347 (1907).
- FINKELSTEIN: Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. Berlin 1924.
- FISCHER u. ROGATZ: Insulin in malnutrition. Amer. J. Dis. Childr. **1926 I**, 363.
- FLECKSEDER: Über die Bedingungen der hypophysären Polyurie beim Menschen. Wien. med. Wschr. **1916 I**, 1007.
- FORSCHBACH u. WEBER: Harn- und Salzausscheidung und Diabetes insipidus. Z. klin. Med. **73**, 221 (1911).
- FRANK: Über die Beziehungen der Hypophyse zum Diabetes insipidus. Berl. klin. Wschr. **1912 I**, 393.
- Diabetes insipidus und Infundibularregion. Klin. Wschr. **1924 I**, 847, 895.
- Über die Entstehung von akuten Wasserretentionen und Ödemen bei der Behandlung von Diabetikern. Ther. Gegenw. **65**, 289 (1924).
- Mastkuren mit Insulin. Dtsch. med. Wschr. **1927 I**, 259.
- Über die Beziehungen der Hypophyse und Hypothalamus zum Wasserhaushalt. Med. Klin. **1929 I**, 699.
- FREUND, H.: Untersuchungen über einen Fall von gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus und insipidus. Klin. Wschr. **1922 II**, 1780.
- FREUND, W.: Wasser und Salze in ihren Beziehungen zu den Körpergewichtsschwankungen der Säuglinge. Jb. Kinderheilk. **59**, 421 (1904).
- FREY, E.: Die Wirkung von Hypophysin und Thyreoidin auf die Diurese. Arch. f. exper. Path. **110**, 329 (1926).
- FREY, W., BULKE und WELLS: Die Hemmung der Kochsalzausscheidung im Harn durch Adrenalin. Dtsch. Arch. klin. Med. **123**, 163 (1917).
- u. KUMPIESS: Zit. nach TRENDELENBURG.
- u. STAHNKE: Untersuchungen über die Verwertbarkeit des Viscositätsfaktors zur funktionellen Schilddrüsendiagnostik. Klin. Wschr. **1923 II**, 1272.
- FRÖHLICH u. ZAK: Über medikamentöse Beeinflussung der Gewebedurchlässigkeit. Wien. klin. Wschr. **1926 I**, 493.
- KLINGER u. ZAK: Über Fernwirkung von Leber und Nieren auf die Gewebe. Arch. f. exper. Path. **164**, 105 (1932).
- FROMHERZ: Über die Wirkung der Hypophysenextrakte auf die Nierenfunktion. Arch. f. exper. Path. **100**, 1 (1923).
- Hypophysenextrakt und Nierenfunktion. Arch. f. exper. Path. **112**, 359 (1926).
- FROWEIN: Einfluß des Thyreoidins auf Blutviscosität und Serumkonzentration beim Gesunden. Z. exper. Med. **24**, 162 (1921).
- FUJEMAKI u. HILDEBRANDT: Über den Einfluß von Thyroxin auf die Diurese. Arch. f. exper. Path. **102**, 226.
- FUJIMOTO: Über den Angriffspunkt des Pituitrins auf die Diuresehemmung, sowie auf die Kochsalzausschüttung. Fol. jap. pharmacol. **15**, 19 (1933).
- FULL: Beitrag zur Frage der spontanen Arterienrhythmik, sowie zur Frage des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blutgefäßen und Geweben. Z. klin. Med. **91**, 291 (1921).
- GARGLE, GILLIGAN and BLUMGART: The antidiuretic effect of the oxytoxic and pressor principle of the extract of the posterior lobe of the pituitary. The New-England J. of Med. **198**, 169 (1928).
- GASPARINI: Azione diuretica dell'opoterapia epatica. Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **53**, 23 (1929).
- GAUPP: Diabetes insipidus und Zwischenhirn. Klin. Wschr. **1934 II**, 1012.
- GEDDA el CHIESA: Intorno all'azione antagonista dell'estratto ipofisario e della diatermia sulla diuresi. Endocrinologia **7**, 256 (1932).
- GELLHORN u. GELLHORN: Über den Einfluß von Inkreten und Giften auf die Permeabilität tierischer Membranen. Pflügers Arch. **221**, 247 (1928).
- GERÉB u. LÁSZLÓ: Über die Bedeutung der Haut für den Salz- und Wasserstoffwechsel. Klin. Wschr. **1930 I**, 775.



- GIBBS: A practical test for the antidiuretic action of pituitary. *J. of Pharmacol.* **40**, 129 (1930).
- GIGON: Beitrag zur Kenntnis der Insulinwirkung. *Schweiz. med. Wschr.* **1925 I**, 968.
- GISELT: Einfluß des Darmextraktes und Peptonkette auf die Harnsekretion. *Pflügers Arch.* **123**, 540 (1908).
- GIUSTI et HOUSSAY: Alterations cutanées chez les crapauds hypophysectomisés. *C. r. Soc. Biol. Paris* **85**, 597 (1921).
- GLASSNER: Wirkung von Hypophysenextrakten auf nephritische Prozesse. *Wien. klin. Wschr.* **1917 II**, 1228.
- GLAUBACH u. MOLITOR: Untersuchungen über die hormonal-diureseerregende Tätigkeit der Leber. *Arch. f. exper. Path.* **132**, 31 (1928).
- GODLOWSKI: Diureseversuche an decortizierten und decerebrierten Tieren. *Arch. f. exper. Path.* **156**, 85 (1930).
- GOLDBERG and SUTHERLAND-SIMPSON: Certain pathological tissue change in thyroidectomized sip. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 567 (1924).
- GOLDBERGER u. GOLDBERGER: Beiträge zur Wirkung der Zuckerrzufuhr und des Insulins auf den Wasserhaushalt des Diabetikers. *Klin. Wschr.* **1930 II**, 1249.
- GOLDZIEHER u. KÁLDOR: Experimentelle Beiträge zur Rolle der Hypophyse im Wasserstoffwechsel. *Z. exper. Med.* **76**, 819 (1931).
- GOLLWITZER-MEYER u. BRÖCKER: Untersuchungen über den Wasserhaushalt. III. Mitt. Über die diuretische Wirkung des Thyroxins. *Z. exper. Med.* **62**, 105 (1928).
- u. RABL: I. Der Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe nach Wasser- und Salzzufuhr und seine Abhängigkeit vom Mineralhaushalt. *Z. exper. Med.* **53**, 525 (1926).
- — II. *Z. exper. Med.* **62**, 97 (1926).
- GÖMÖRI u. MOLNÁR: Die Störung der Osmoregulation der Gewebe bei der Wasservergiftung. *Arch. f. exper. Path.* **167**, 458 (1932).
- GORKE: Zur Frage der Pathogenese und der Stoffwechselvorgänge beim Diabetes insipidus mit besonderer Berücksichtigung des Blutes. *Arch. Verdgskrkh.* **26**, 365 (1920).
- GOTTSCHALK u. MÜLLER: Funktionsstörungen der Niere im diabetischen Coma. *Klin. Wschr.* **1930 I**, 1204.
- GRADINESCU: Der Einfluß der Nebennieren auf den Blutkreislauf und auf den Stoffwechsel. *Pflügers Arch.* **152**, 187 (1913).
- GRASSHEIM: Wasser- und Kochsalzstoffwechsel beeinflussende Stoffe im Liquor bei Erkrankungen des hypophysären Systems. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1257.
- GRAUL: Über einen mit Hypophysin höchst erfolgreich behandelten Fall von Diabetes insipidus. *Dtsch. med. Wschr.* **1915 II**, 1095.
- GREENE, LEONARD, ROWNTREE, SWINGLE and PFIFFNER: Metabolic studies in ADDISON'S disease the effect of treatment with the cortical hormone of the suprarenal gland. *Amer. J. med. Sci.* **183**, 1 (1932).
- GREK: Über den Einfluß der Durchtrennung und Reizung des Nervus splanchnicus auf die Ausscheidung der Chloride durch die Nieren und das Auftreten von Glykosurie bei Reizung des Nervus splanchnicus. *Arch. f. exper. Path.* **68**, 305 (1912).
- GREMELS: Über die Wirkung einiger Diuretica am STARLINGSchen Herz-Lungen-Nierenpräparat. *Arch. f. exper. Path.* **130**, 61 (1928).
- Über den Einfluß von Diureticis auf den Sauerstoffverbrauch am STARLINGSchen Präparat. *Arch. f. exper. Path.* **140**, 204 (1929).
- GREPPI u. PARINO: Blut-Plethora-Azidosis und Diurese bei der Adrenalinreaktion. *Z. exper. Med.* **80**, 141 (1931).
- GREVING: Beiträge zur Anatomie der Hypophyse und ihre Funktion. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **89**, 179 (1926).
- Das Zwischenhirn-Hypophysensystem. *Klin. Wschr.* **1928 I**, 735.
- GROSSMANN: Ein neues Gebiet der Lebertherapie. Die genuine Lipoidnephrose. *Wien. klin. Wschr.* **1928 I**, 450.
- GROTE: Über die Funktion der Niere bei Diabetes insipidus. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **122**, 223 (1917).
- GUALDI e BAZZICALUVO: Sulle variazioni del metabolismo dell'acqua determinate dell'insulina nell'organismo normale. *Riv. Pat. sper.* **5**, 407 (1930).

- GUNN: Anatomical change following total adrenalectomie in cats, with special referency to the kidney. *Bull. Buffalo gen. Hosp.* **5**, 13 (1927).
- GUTTMANN: Über die Wirkung des Hypophyseinkretes auf den Wasser- und Kochsalzhaushalt von Nierengesunden und Nierenkranken. *Arch. Verdgskrkh.* **42**, 551 (1928).
- GYÖRGY: Die Behandlung und Verhütung der Rachitis und Tetanie. Berlin 1929.
- HAFFNER: Pharmakologische Untersuchungen mit einem deutschen Thyroxin. *Klin. Wschr.* **1927 II**, 1932.
- HAGEDORN: Erfahrungen mit Insulin in der Diabetesbehandlung. *Dtsch. med. Wschr.* **1923 II**, 1005.
- HAGENBACH: Zit. nach WEGELIN.
- HAINISS: Über die Behandlung der Atrophie im Säuglingsalter. *Orvosképzés (ung.)* **21**, 36 (1931).
- HALDANE, KAY and SMITH: The effect of insulin on Blood volume. *J. of Physiol.* **9**, 193 (1924).
- HAMMETT: Studies of the thyreoid apparatus. XLIX. Water-balance in conditions of thyroid and parathyroid deficiency. *Endocrinology* **11**, 297 (1927).
- HANN: Über die Bedeutung der Hypophysenveränderungen bei Diabetes insipidus. *Frankf. Z. Path.* **21**, 337 (1918).
- HARROP, SOFTER, ELLSWORTH and TREACHER: Studies on the suprarenal cortex. III. Plasma electrolyte excretion during suprarenal insufficiency in the dog. *J. of exper. Med.* **58**, 17 (1933).
- and WEINSTEIN: Studies on the suprarenal cortex I. Cortical suprarenal insufficiency and the action of the cortical hormone upon the normal and suprarenal ectomized dog. *J. of exper. Med.* **57**, 305 (1933).
- — SOFTER and TREACHER: II. Metabolism, circulation and blood concentration during suprarenal insufficiency in the dog. *J. of exper. Med.* **58**, 1 (1933).
- HARTMANN, F. A.: Cortin vital hormone of the adrenal cortex. *Endocrinology* **14**, 229 (1930).
- MACARTHUR, GUNN, W. E. HARTMANN and MACDONALD: Kidney function in adrenal-insufficiency. *Amer. J. Physiol.* **81**, 244 (1927).
- HARTWICH: Die Wirkung von Hypophysenextrakt auf die überlebende, isoliert durchströmte Froschniere. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1925**.
- HASHIMOTO: Zur Frage aus dem Verdauungstrakt darstellbaren diuretisch wirkenden Substanz. *Arch. f. exper. Path.* **76**, 367 (1914).
- Zur Kenntnis der Wärmeregulation. *Arch. f. exper. Path.* **101**, 218 (1924).
- HASSENCAMP: Zur Frage der Adrenalinwirkung beim Menschen. *Dtsch. med. Wschr.* **1924 I**, 31.
- HATAFUKU u. TAKAHASHI: Einfluß von Thyroxin auf die Harnabsonderung. *Tohoku J. exper. Med.* **21**, 102 (1933).
- HAUPTFELD: Über den Angriffspunkt des Pituitrins in der Niere. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 839.
- HECHT: Zum Wesen des Diabetes insipidus. *Z. klin. Med.* **90**, 126 (1920).
- HEILIG: Menstruationsstudien. I. Zuckerstoffwechsel. *Klin. Wschr.* **1924 I**, 576.
- Menstruationsstudien. II. Wasser- und Kochsalzhaushalt. *Klin. Wschr.* **1924 I**, 1117.
- HEINSHEIMER: Entwicklung und jetziger Stand der Schilddrüsenbehandlung, 1895.
- HELLER: Über die Wasserabgabe der Froschgewebe durch Austrocknung und ihre Abhängigkeit vom Nervensystem. *Arch. f. exper. Path.* **157**, 287 (1930).
- Über die Einwirkung von Hypophysenhinterlappenextrakten auf den Wasserhaushalt des Frosches. *Arch. f. exper. Path.* **157**, 298 (1930).
- Über die Wirkung der getrennten Hypophysenhinterlappenhormone auf die Wasseraufnahme beim Frosch. *Arch. f. exper. Path.* **157**, 323 (1930).
- HELLER, H. and SMIRK: Studies concerning the alimentary absorption of water and tissue hydration in relation to diuresis. III. The influence of posterior pituitary hormone on the absorption and distribution of water. *J. of Physiol.* **76**, 283 (1932).
- HELLFORS: Beitrag zur systematischen Entfettungskur mittels Thyroxin. *Münch. med. Wschr.* **1931 I**, 826.
- HELLWIG u. NEUSCHLOSS: Zur funktionellen Schilddrüsendiagnostik. *Klin. Wschr.* **1922 II**, 1988.
- HEMMINGWAY u. PETERS: Zit. nach ROBERT:
- — The antidiuretic effect of the separated principles of the pituitary body. *J. of Physiol.* **68**, 238 (1929).

- HERRING, P. T.: The histological appearances of the mammalian pituitary body. *Quart. J. exper. Physiol.* **1**, 121 (1918).
- HERTMANNI: Zur Therapie des Diabetes insipidus. Schnupfen vom Pituitigan sicc. Dr. HENNING. *Münch. med. Wschr.* **1929 II**, 1377.
- HESS: Über die Beeinflussung des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Geweben durch Schwankungen des Blutdruckes. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **79**, 128 (1904).
- HEYMANN, BOUCKERT et BROHUA: Perfusion de la tête isolée alternativement par un chien. A et un chien B. Influence hormonale d'origine cephalique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **112**, 720 (1930).
- HILDEBRANDT: Über den Einfluß von Thyroxin auf die Diurese. *Klin. Wschr.* **1924 I**, 279.
- HITZENBERGER u. MERCKLER: Über die Beeinflussung der Salyrgandiurese durch Hypophysenhinterlappenextrakt (Pituisan). *Wien. Arch. inn. Med.* **19**, 327 (1929).
- HÖBER: Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. Leipzig 1924.
- HÖGLER u. ZELL: Über den Einfluß des Zentralnervensystems auf die Insulin- und Adrenalinwirkung. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1719.
- HOFBAUER: Die Ätiologie der Eklampsie. *Zbl. Gynäk.* **43**, 745 (1918).
- Ergänzungen zu meinen Arbeiten über Ursache und Behandlung von Eklampsie und Hyperemesis. *Zbl. Gynäk.* **44**, 144 (1920).
- HOFF u. WERMER: Untersuchungen über den Mechanismus der Diuresehemmung durch Pituitrin am Menschen. *Arch. f. exper. Path.* **119**, 153 (1926).
- — Untersuchungen über den Mechanismus der Diuresehemmung durch Pituitrin am Menschen. II. *Mitt. Arch. f. exper. Path.* **125**, 140 (1927).
- — Untersuchungen über die Beeinflussung der Pituitrinsekretion durch Diuretica. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 1180.
- — Über psychische Beeinflussung des Hypophysenhinterlappens. *Arch. f. exper. Path.* **133**, 97 (1928).
- HOFFMANN u. ANSELMINO: Über die Entstehung der Nephropathie und Eklampsie der Schwangeren durch Überfunktion des Hypophysenhinterlappens. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 1442.
- HOFHAUSER u. SCHÖN: Über die Behandlung von nichtdiabetischen Lungenkranken mit Insulin. *Beitr. Klin. Tbk.* **1926**, Nr 63.
- HONORATO: Action diuretique des extraits renaux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **108**, 113 (1931).
- HOPPE-SEYLER: Über die Beziehungen des Diabetes insipidus zur Hypophyse. *Münch. med. Wschr.* **1915 II**, 1633.
- HOUSSAY: Acción fisiol. d. l. extr. hipofizis. Buenos Aires 1922.
- et CARULLA: Polyurie par piqure cerebrale chez les chiens à reins énérvés. *C. r. Soc. Biol. Paris* **83**, 1252 (1920).
- GIUSTI et GONA LON: La polyurie par exstirpation de l'hypophyse ou lésions cerebrale chez le crapaud. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 969 (1926).
- et HUG: La diurese normale et provoquée des chiens sans hypophyse. *C. r. Soc. Biol. Paris* **83**, 315 (1921).
- et MAZZOCCO: Composition de l'urine et au sang des chiens privés d'hypophyse. *C. r. Soc. Biol. Paris* **86**, 409 (1922).
- et RUBIO: Polyurie par exstirpation de l'hypophyse chez des chiens. *C. r. Soc. Biol. Paris* **88**, 315, 358 (1923).
- HUEPER: The diuretic action of the parathyroid extract. *Arch. int. Med.* **44**, 374 (1929).
- INTYRE and SIEVERS: Some effects of posterior lobe pituitary extract upon serum and urine of normal dog. *J. of Pharmacol.* **49**, 229 (1933).
- ISAAC u. SIEGEL: Therapeutische Versuche mit einer besonderen Fraktion des Hinterlappens nebst Bemerkungen über ihren Wirkungsmechanismus. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 1700.
- JÁNOSY: Über die Wirkung der intracysternös verabreichten Hypophysenpräparate. *Z. klin. Med.* **103**, 714 (1926).
- JANSSEN: Über zentrale Wasserregulation und Hypophyseantidiurese. *Arch. f. exper. Path.* **135**, 1 (1928).
- u. REIN: Über die Zirkulation und Wärmebildung der Niere unter Einfluß von Giften. *Arch. f. exper. Path.* **127**, 107 (1928).
- JEHLE: Das Problem der gesunden und kranken Niere. *Verh. Ges. inn. Med. Wien.* **1926**.

- JOSEPH, DON: Untersuchungen über die Herz- und Gefäßwirkungen kleiner Digitalisgaben bei intravenöser Injektion. Arch. f. exper. Path. **81**, 73 (1913).
- JUNGMANN: Über eine isolierte Störung des Salzstoffwechsels. Ein klinischer Beitrag zur Frage der Abhängigkeit der Salzausscheidung vom Nervensystem. Klin. Wschr. **1922 II**, 1546.
- Zur Pathologie des Salzstoffwechsels. Klin. Wschr. **1923 I**, 19.
- u. BERNHARDT: Experimentelle Untersuchungen über die Abhängigkeit der Osmoregulation vom Nervensystem. Z. klin. Med. **99**, 84 (1924).
- u. MEYER: Experimentelle Untersuchungen über die Abhängigkeit der Nierenfunktion vom Nervensystem. Arch. f. exper. Path. **73**, 49 (1913).
- KÄGI: Studien und Kritik der Blutveränderungen nach Adrenalin. Fol. haemat. (Lpz.) **25**, 107 (1925).
- KAMM, ALDRICH, ROWE and BUGBEE: The active principles of the posterior lobe of the pituitary gland. J. amer. Cam. Soc. **50**, 573 (1928).
- KARLICK: Zur Lehre der hypophysären Ausfallserscheinungen. Z. exper. Med. **61**, 5 (1928).
- KARLUS u. PECZENIK: Über die Beeinflussung der Hypophysentätigkeit durch die Erregung des Hypothalamus. Pflügers Arch. **225**, 654 (1930).
- — Über die Beeinflussung der Hypophysentätigkeit durch die Erregung des Hypothalamus. II. Mitt. Pflügers Arch. **232**, 402 (1933).
- KATSU: Effect of insulin upon the body weighed of immature and premature infants. Jap. J. Obstetr. **13**, 567 (1930).
- KEIN: Zum heutigen Stand der Frage der Nierenschwelle für Zucker bei Normalen und Diabetikern. Med. Klin. **1929 II**, 1593.
- KEITEL: Über den Einfluß der experimentellen Säurevergiftung und der Nebennierenexstirpation auf die anorganischen Kationen des Blutes. Biochem. Z. **175**, 86 (1926).
- KEMPMANN u. CLAUDITZ: Niere, Wasserhaushalt, Zuckerstoffwechsel. Klin. Wschr. **1929 I**, 586.
- KESTRANEK, MOLITOR u. PICK: Über die Wirkungsstärke von Hypophysenextrakten gemessen an ihren antidiuretischen Eigenschaften. Biochem. Z. **164**, 34 (1925).
- KIMURA: The influence of the cellcomponents of the kidney and of nephrotoxin on the diuretic function. Zit. nach Ber. Physiol. **30**, 296 (1925).
- KING and STOLAND: The effect of pituitary extract upon renal activity. Amer. J. Physiol. **32**, 405 (1913).
- KISCH: Experimentelle Untersuchungen über die Funktion der Nebennieren. Klin. Wschr. **1924 I**, 1661.
- KISHI: Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. Virchows Arch. **176**, 260 (1904).
- KISS, A.: Über örtlich beschränkte Wirkung von Hormonen speziell des Pituitrins auf den Wasserwechsel. Klin. Wschr. **1931 I**, 162.
- KISS, J.: Über Veränderungen des Blutwasserghaltes auf Grund von Trockensubstanzbestimmungen, Leberkranken und hypophysären Erkrankungen. Dtsch. Arch. klin. Med. **157**, 202 (1927).
- KIYONO: Zwischenhirnveränderungen bei Diabetes insipidus. Virchows Arch. **257**, 477 (1925).
- KLEIN, O.: Studien über den Wasserwechsel beim Diabetes mellitus, sowie über die Einwirkung des Insulins auf denselben. Z. exper. Med. **43**, 665 (1924).
- Über den Ablauf der Pituitrindiurese bei Nierenkranken. Wien. Arch. inn. Med. **5**, 429 (1924).
- Zur hormonalen Beeinflussung des Wasserhaushaltes beim Diabetes mellitus durch Insulin und Pituitrin. Z. klin. Med. **104**, 158 (1924).
- Studien über den Wasserwechsel beim Diabetes mellitus, sowie über die Einwirkung des Insulins auf denselben. Z. exper. Med. **47**, 309 (1925).
- Weitere Studien über Insulin- und Wasserhaushalt sowie über die Insulinwirkung bei Leberkranken. Med. Klin. **1925 II**, 1028.
- Über die latente Ödembereitschaft bei schweren Diabetesfällen. Münch. med. Wschr. **1925 I**, 506.
- Über die Nierenfunktion bei schweren Diabetesfällen. Wien. Arch. inn. Med. **10**, 507 (1925).
- Über Insulin und Wasserhaushalt. Klin. Wschr. **1926 II**, 2364, 2414.
- Veränderungen der Blutbeschaffenheit schwerer Diabetiker nach längerer Insulinwirkung. Biochem. Z. **171**, 176 (1926).

- KLEIN, O.: Insulin und Lebererkrankungen. Z. klin. Med. **102**, 229 (1926).  
 — Niere und Coma diabeticum. Med. Klin. **1927 II**, 1896.  
 — Über die Resorptionsdauer gleichzeitig angelegter Quaddeln von physiologischer Kochsalzlösung und solcher von isotonischer Traubenzuckerlösung. Med. Klin. **1930 II**, 1356.  
 — u. HOLZER: Über einen Fall von Stoffwechselstörung mit periodischer Oligurie und Ödemtendenz nach Grippeencephalitis. Med. Klin. **1927 I**, 8.  
 — — Über die Einwirkung des Insulins auf die Polyurie beim Diabetes insipidus, sowie zur Frage der kombinierten Einwirkung von Insulin und Pituitrin auf den Wasserwechsel. Dtsch. Arch. klin. Med. **156**, 111 (1927).  
 — — Weitere Beiträge zur Diabetes insipidus-Frage. Z. exper. Med. **58**, 475 (1928).  
 — u. RICHAVY: Über Insulin und Diurese. Z. exper. Med. **51**, 652 (1926).  
 KLISSIUNIS: Über die antagonistische Beeinflussung der Hypophysindiurese durch Insulin. Biochem. Z. **160**, 245 (1925).  
 KLOSE u. VOGT: Klinik und Biologie der Thymusdrüse. Tübingen 1910.  
 KNOWLTON and SILVERMAN: The action of the pituitary extract on the kidney. Amer. J. Physiol. **47**, 1 (1918).  
 KOCH: Nierenfunktionsstörungen und Nierenveränderungen bei Lebererkrankungen. Zbl. inn. Med. **1932 I**, 679.  
 KÖNIG u. SÁNDOR: Die Wirkung von Pituitrin auf die Diurese von Säuglingen. Orvosképzés (ung.) **22**, 101 (1933).  
 KOLLS and GEILING: Contribution to the Pharmacology of the posterior lobe of the pituitary gland. J. of Pharmacol. **24**, 67 (1924).  
 KONSCHEGG: Über die Zuckerdichtigkeit der Nieren nach wiederholten Adrenalininjektionen. Arch. f. exper. Med. **70**, 311 (1912).  
 — u. SCHUSTER: Über die Beeinflussung der Diurese durch Hypophysenextrakte. Dtsch. med. Wschr. **1915 I**, 1091.  
 KORÁNYI: Vorlesungen über funktionelle Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1929.  
 KOREFF u. MAUTHNER: Antagonistische Wirkung von Pituitrin und Insulin auf die Diurese. Arch. f. exper. Med. **113**, 124 (1926).  
 — — Über die Wirkung des Insulins und des Pituitrins auf den Wasserhaushalt. Arch. f. exper. Med. **113**, 151 (1926).  
 — — Weitere Beiträge zur Resorptionssteigerung durch Insulin. Arch. f. exper. Med. **113**, 163 (1926).  
 KOSTER: Experimenteller Beitrag zur Kenntnis der Hypophysenfunktion. Z. exper. Med. **60**, 135 (1928).  
 — u. GEESING: Experimentelle Untersuchung der Hypophysenfunktion beim Hunde. Pflügers Arch. **222**, 293 (1929).  
 KRAUS: Die morphologischen Veränderungen der menschlichen Hypophyse nach Zerstörung der Zwischenhirnbasis bzw. des Hypophysenstiels und deren Folgen. Virchows Arch. **286**, 656 (1932).  
 — Über Veränderungen der Hypophyse bei chronischem Hirndruck. Z. Neur. **146**, 548 (1933).  
 — u. SELLYE: Über die Veränderungen der Niere beim insulinbehandelten Coma diabeticum mit Ausgang in Urämie. Klin. Wschr. **1928 II**, 1667.  
 KRISS u. POLLAK: Über die Chlorausscheidung bei Leberkranken nach Belastung mit verschiedenen Chloriden. Wien. klin. Wschr. **1927 II**, 1251.  
 KROGH: The anatomy and physiology of capillaries. Newhaven.  
 KUCHARSKI: L'influence diuretique de l'extrait de lobe posterieur de l'hypophyse chez l'homme. Presse méd. **1927 II**, 1342.  
 KÜSTNER u. BIEHLE: Die Bedeutung des Hypophysenhinterlappens für Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. Arch. Gynäk. **131**, 274 (1927).  
 KUGEL: Hypnotika und Diurese. Arch. f. exper. Path. **142**, 166 (1929).  
 KUNDE: Studies on metabolism. VI. Experimental hyperthyroidism. Amer. J. Physiol. **82**, 195 (1927).  
 KUNZ u. MOLITOR: Über den Einfluß von Kreislaufstörungen in der Leber auf die Diurese. Arch. f. exper. Path. **121**, 357 (1927).  
 KUROSE: Über die Beziehung der Hypophyse zum Diabetes insipidus. Über die antidiuretische Wirkung des Hypophysenextraktes, insbesondere dieselbe des Pituitrins beim

- Diabetes insipidus-Kranken. I. Über die Einflüsse der Hypophysenextrakte auf die Gefäße der Kröte (*Bufo Jap.*) im Vergleich mit der Wirkung des Adrenalins. *Zit. nach Ber. Physiol.* **45**, 92 (1928).
- KUSAKARI u. TAKEDA: Über die Wasserverteilung im tierischen Körper. I. Wasserverteilung im Kaninchen mit Funktionsstörung der Schilddrüse. *Tohoku J. exper. Med.* **16**, 329 (1930).
- KYLIN: Studien über die Ödemausschwemmung. VI. Über den kolloid-osmotischen Druck des Blutserums während der Ödemausschwemmung in einem Fall von Myxödem. *Z. klin. Med.* **113**, 317 (1930).
- Studien über den kolloid-osmotischen Druck. *Z. exper. Med.* **72**, 650 (1930).
- LABBÉ, VIOLLE et AZÉRAD: L'action sur la diurese de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse et ses modifications sous l'influence du sommeil. *Presse méd.* **1926 I**, 529.
- — — Action de pituitrine sur la diurèse de l'homme normale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **12**, 845 (1926).
- — et DREYFUSS: La courbe du poids et le taux de la diurèse dans le diabète insipide. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 1293 (1928).
- — — Sur le mécanisme physiologique de la polyurie au cours du diabète insipide. *Presse méd.* **1928 II**, 1609.
- LAMPE: Die Beeinflussung der Diurese durch Leberextrakte. *Arch. f. exper. Path.* **119**, 83 (1926).
- LAMSON: Certain aspects of the part played by the liver in the regulation of the blood volume. *J. of Pharmacol.* **19**, 267 (1922).
- HINES, LEESE and JACOBS: The effect of Pituitrin administration upon the distribution of injected fluid. *Amer. J. Physiol.* **83**, 269 (1927).
- LANDAU u. PAPP: Über den Einfluß der Leber auf den Wasserhaushalt. *Klin. Wschr.* **1923 II**, 1399.
- LARSON, WEIR and ROWNTREE: Clinical and experimental studies in diabetes insipidus. *J. of Pharmacol.* **17**, 333 (1921).
- LASSILA: Über die Einwirkung einiger Gehirnanhangspräparate auf den Diabetes insipidus. *Duodecim. Zit. nach Ber. Physiol.* **52**, 507 (1930).
- LEBERMANN: Hypophyse und Wasserdiurese. *Z. exper. Med.* **61**, 228 (1928).
- Über die Verwendung von Hypophysenpräparaten in der Nierendiagnostik. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 II**, 1879.
- Der Wasserversuch und seine klinische Bedeutung. *Erg. inn. Med.* **38**, 425 (1930).
- Über die Hypophysenantidiurese. *Klin. Wschr.* **1931 I**, 491.
- LEICHTENSTERN: Über Myxödem und über Entfettungskuren mit Schilddrüsenfütterung. *Dtsch. med. Wschr.* **1894 I**, 932.
- LEPSKAJA u. RACHLIN: Zur Insulinmastkur bei Tuberkulose. *Dtsch. med. Wschr.* **1927 I**, 527.
- LEREBOUILLET et BAIZE: Le traitement des hypotrophies de la première enfance par l'insuline. *Nourison* **21**, 1 (1933).
- LESCHKE: Die Wirkung des Hypophysenextraktes insbesondere eines aus dem Hinterlappen isolierten Polypeptides auf die Harnabsonderung. *Biochem. Z.* **95**, 50 (1919).
- Beiträge zur klinischen Pathologie des Zwischenhirnes. *Z. klin. Med.* **87**, 201 (1919).
- Zur klinischen Pathologie des Zwischenhirns. *Dtsch. med. Wschr.* **1920 I**, 959.
- LESNÉ, LIEVRE et BOUQUIEN: Accident oedemateux provoqué par la prise nasale de poudre de lobe postérieur d'hypophyse chez un enfant atteint de diabète insipide par xanthomatose cranio-hypophysaire. *C. r. Soc. Biol. Paris* **110**, 887 (1932).
- LEWIS and SCRIVER: The response of chronic nephrosis to parathyroid and thyroid medication. *Ann. int. Med.* **2**, 66 (1928).
- LEX: Vergleich pathologisch-physiologischer und pathologisch-histologischer Befunde bei der durch Hypophysenexstirpation bedingten Polyurie. *Arch. f. exper. Path.* **157**, 200 (1930).
- LICHTWITZ: Drei Fälle von SIMMONDScher Krankheit. *Klin. Wschr.* **1922 II**, 1877.
- Hypophysäre Symptome und Hypophysenkrankheiten. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1930**.
- Schwangerschaftsnieren. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 168.
- u. STROHMAYER: Die Funktion der Niere im Diabetes insipidus. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **116**, 127 (1914).

- LINDBERG: Über die diuresefördernde Wirkung von Nierenextrakten. Arch. f. exper. Path. **159**, 285 (1931).
- LIPSCHITZ et WILCKENS: Folliculine et diurèse. C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 553 (1929).
- LIVINGSTONE: Further experiments on the effects of small doses of vaso-constrictor substances on the kidney. J. of Pharmacol. **32**, 181 (1928).
- LÖHR: Über die Wirkung des Thyroxins auf den menschlichen Organismus. Z. exper. Med. **53**, 599 (1926).
- LOMKOWSKAJA: Einfluß des Pituitrins auf den Wasser- und Salzstoffwechsel und den Blutdruck. Arch. f. exper. Path. **144**, 123 (1929).
- LUCAS: Blood and urine findings in the suprarenalised dogs. Amer. J. Physiol. **77**, 114 (1926).
- LUCKHARDT and COMPÈRE: Increased gastrointestinal permeability as a possible factor in parathyroid tetany. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **21**, 523 (1928).
- LUST: Die Pathogenese der Tetanie im Kindesalter. Dtsch. med. Wschr. **1913 I**, 1087.
- LYON and DUNLOP: The treatment of obesity. A comparison of the effect of diet and of thyroid extract. Quart. J. med. **1**, 331 (1932).
- MACARTHUR, DEAN and HARTMANN: Lipoids in the Kidney of adrenalinsufficiency. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 855 (1927).
- MCCANN: Diuretic action of parathyroid extract-Collip in oedematous patients. J. amer. med. Assoc. **1928 I**, 249.
- MACLENDON: Thyroid extract in the treatment of nephrosis. Report of three cases. J. amer. med. Assoc. **94**, 1202 (1930).
- MACDONALD: The action of pituitary extract on the kidney. Quart. J. exper. Physiol. **23**, 319 (1933).
- MACFARLANE: The diuretic action of pituitary. J. of Pharmacol. **28**, 177 (1926).
- MACKERSIE: The diuretic and antidiuretic effect of pituitary extract and suggestion for a subsidiary test. J. of Pharmacol. **24**, 83 (1924).
- MACMAHON and ZWEEMER: Pathologic histology of adrenalectomised cats. Amer. J. Path. **5**, 491 (1929).
- MAGNUS u. SCHÄFER: The action of pituitary extracts upon kidney. J. of Physiol. **9**, 27 (1900).
- MAHNERT: Über den Einfluß des Insulins auf die Körpergewichtskurve von frühgeborenen und lebensschwachen Kindern. Mschr. Geburtsh. **74**, 347 (1926).
- MALKIN: Über den Einfluß einiger Hormone auf den osmotischen Druck der Blutproteine. Klin. Wschr. **1930 I**, 551.
- MARINESCO, KAUFMANN, COSTA et DRAGONESCO: Action de l'insuline et de l'hypophysine sur l'élimination urinaire et spécialement sur l'élimination sur la carbonurie dans le diabète insipide. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 911 (1928).
- MARINI: Glucosio ed insulina nei lattanti atrofici ereditativi. Clin. ed Igiene infant. **6**, 549 (1931).
- MARRIOTT and KIM: The food requirements of malnourished infants, with a note on the use of insulin. J. amer. med. Assoc. **83**, 600 (1924).
- MARX: Blutzuckerregulation und Wasserhaushalt. Klin. Wschr. **1927 II**, 1750.
- Die Störungen des Wasserhaushaltes bei Erkrankungen der Hypophyse. Dtsch. Arch. klin. Med. **158**, 149 (1928).
- Zur Theorie der Diurese. Klin. Wschr. **1930 I**, 2385.
- MATTI: Physiologie und Pathologie der Thymusdrüse. Erg. inn. Med. **10**, 1 (1913).
- MAUTHNER: Die Bedeutung der Venen und deren Sperrvorrichtungen für den Wasserhaushalt. Wien. Arch. inn. Med. **7**, 251 (1923).
- MÉHES u. MOLITOR: Zur Lokalisation des Diuresezentrums. Arch. f. exper. Path. **127**, 319 (1924).
- MENDEL: Ein Fall von Myxödem. Dtsch. med. Wschr. **1893 I**, 26.
- MEYER, E.: Über Diabetes insipidus und andere Polyurien. Dtsch. Arch. klin. Med. **83**, 1 (1905).
- u. R. MEYER-BRSCH: Beitrag zur Lehre vom Diabetes insipidus. Dtsch. Arch. klin. Med. **137**, 225 (1921).
- — Weitere Mitteilungen über Diabetes insipidus. Z. klin. Med. **96**, 469 (1923).
- — Weitere Mitteilungen über die Pathogenese des Diabetes insipidus. Klin. Wschr. **1923 II**, 1796.

- MEYER, L. F.: Idiopathische Ödeme im Säuglingsalter. *Erg. inn. Med.* **17**, 563 (1919).
- MEYER-BISCH, R.: Über den Einfluß des Thyreoidins auf den Wasserhaushalt und auf den Schwefelsäuregehalt der Ödemflüssigkeit. *Z. exper. Med.* **34**, 424 (1923).
- Über isolierte Störungen des intermediären Salzstoffwechsels und ihre klinische Bedeutung. *Klin. Wschr.* **1925 I**, Nr 13.
- Mineral- und Wasserstoffwechsel beim Diabetes mellitus. *Erg. inn. Med.* **32**, 271 (1927).
- u. GÜNTHER: Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel bei Zuckerkranken. *Biochem. Z.* **152**, 286 (1924).
- — u. DOROTHEA BOCK: Untersuchungen an der Brustganglymphe des Hundes. *Pflügers Arch.* **211**, 341.
- u. WOHLNBERG: Untersuchungen über den Wasserhaushalt. VI. Die Beeinflussung des normalen Wasser- und Kochsalzhaushaltes durch perorale Zuckerbelastung und Adrenalin. *Z. exper. Med.* **50**, 728 (1926).
- MEYER, SECKEL u. KALLNER: Insulin und Wasser-Salzhaushalt bei nichtdiabetischen Säuglingen und Erwachsenen. *Z. klin. Med.* **105**, 552 (1927).
- MINDER: Über die Wirkung des Pituitrins auf die Diurese. *Z. urol. Chir.* **24**, 301 (1928).
- MIURA: Versuche über die Wirkung der Hypophysenauszüge auf die Harnsekretion. *Arch. f. exper. Path.* **107**, 1 (1925).
- MODRAKOWSKI u. HALTER: Über den Einfluß des Pituitrins auf die Konzentration und den Chlorgehalt des menschlichen Bluteserums. *Z. exper. Path.* **20**, 331 (1919).
- MOLITOR: Über die Einwirkung corticaler Erregung auf die Wasserdiurese bei Tieren. *Arch. f. exper. Path.* **113**, 170 (1926).
- Hormone und Wasserhaushalt. *Wien. med. Wschr.* **1930 I**, 430—466.
- u. NIKOLOFF: Untersuchungen über den Angriffspunkt diuresebeeinflussender Mittel mit Hilfe der intrarenalen Injektion und der Nierenverkleinerung. *Arch. f. exper. Path.* **145**, 331 (1929).
- u. PICK: Über zentrale Regulation des Wasserstoffwechsels. I. Der Einfluß des Großhirns auf die Pituitrinhemmung. *Arch. f. exper. Path.* **107**, 180—185 (1921).
- — Zur Kenntnis der Pituitrinwirkung auf die Diurese. *Arch. f. exper. Path.* **101**, 169 (1924).
- — Über zentrale Regulation des Wasserstoffwechsels. II. Die antagonistische Wirkung der Paraldehyd- und der Chloräthannarkose auf die Diurese. *Arch. f. exper. Path.* **112**, 113 (1926).
- — Über zentrale Regulation des Wasserstoffwechsels. III. Über den zentralen Angriffspunkt der Diuresehemmung durch die Hypophysenextrakte. *Arch. f. exper. Path.* **112**, 113 (1926).
- — Über die Bedeutung des Gewebswassers für die Wirkung diuresebeeinflussender Arzneimittel. I. Der Einfluß von Flüssigkeitsanreicherung auf die Stärke der Pituitrinwirkung. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **38**, 279 (1930).
- MOLNÁR, B.: Ödembehandlung mit Schilddrüsenpräparaten. *Wien. klin. Wschr.* **1920 II**, 1111.
- MOLNÁR, ST. u. GRUBER: Mit der Menstruation zusammenhängendes Ödem unklarer Genese. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 369.
- MOMOSE: Beiträge zur experimentellen Untersuchung über den Wasser- und Chloraustausch zwischen Gewebe und Blut. *Zit. nach Trendelenburg.*
- MONAUNI: Untersuchungen am quergestreiften Muskel epinephrektomierter Tiere. *Arch. f. exper. Path.* **40**, 307 (1929).
- MOTZFELD: Experimental studies on the relation of the pituitary body to renal function. *J. of exper. Med.* **25**, 153 (1917).
- MUNK: Pathologie und Klinik der Nephrosen, Nephritiden und Schrumpfnieren. Berlin u. Wien 1918.
- MUSSIO-FOURNIER: Forme pseudo-nephretique de l'insuffisance thyroïdienne et alteration renale de meme origine. *Ann. Méd.* **32**, 440 (1932).
- NAKAMURA: Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Hypophysenfunktion. *Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med.* **67**, 431 (1931).
- NAPIER: Diuresis and increased excretion of urea in the thyroid treatment of myxoedema. *Lancet* **1893 I**, 805.
- NIEMANN: Über den Einfluß der Nahrung insbesondere des Kohlehydrats auf die Harnsekretion beim Säugling. *Jb. Kinderheilk.* **82**, 21 (1917).



- NISHIMOTO: The change in the urinary constituents caused by the administration or removal of the thyroid gland. *Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med.* **55**, 349 (1930).
- NOGUCHI: Giftwirkungen an der überlebenden Froschniere. Hypophysenextrakt Novasurol. *Arch. f. exper. Path.* **112**, 343 (1926).
- NONNENBRUCH: Über Diurese. *Erg. inn. Med.* **26**, 120 (1924).  
— Diurese. *Neue deutsche Klinik*, Bd. 11.
- NOORDEN u. ISAAC: Allgemeine Erfahrungen über 50 mit Insulin behandelten Diabetesfällen. *Klin. Wschr.* **1923 II**, 1698.
- NOTHMANN: Zur Behandlung des Diabetes insipidus. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 185.
- OEHLMER: Hormonale Beeinflussung des kolloid-osmotischen Druckes. *Arch. f. exper. Path.* **160**, 18 (1931).
- OEHME: Die Regulation der renalen Wasserausscheidung im Rahmen des ganzen Wasserhaushaltes. *Arch. f. exper. Path.* **89**, 301 (1921).  
— Grundzüge der Ödempathogenese mit besonderer Berücksichtigung der neueren Arbeiten dargestellt. *Erg. inn. Med.* **30**, 1 (1926).  
— u. OEHME: Zur Lehre vom Diabetes insipidus. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **124**, 261 (1918).  
— u. SCHULZ: Die Rolle der Blutkolloide bei der Regulation der Diurese. *Kongr. inn. Med.* **1922**.
- OGAWA: Beiträge zur Gefäßwirkung des Adrenalins. *Arch. f. exper. Path.* **67**, 89 (1912).
- OHGURI: The effect of the removal of the suprarenals and accessory cortical tissues to gather upon some blood constituents of rabbits. *Tohoku J. exper. Med.* **17**, 390 (1931).
- OHLIGMACHER: Die Bedeutung des Hypophysenhinterlappens für die Entstehung der Ek-lampsie **1933 II**, S. 1404.
- OKADA: On the action of adrenalin and pituitrin upon the glomerular capillaries and on their diuretic action. *Zit. nach Ber. Physiol.* **46**, 440 (1928).
- ORD and WHITE: On certain change observed in the urine in myxoedema after the administration of glycerine extract of thyroid gland. *Brit. med. J.* **1893 I**, 217.
- OSAKI: Pharmakologie der Nierengefäße. *Arch. f. exper. Path.* **123**, 305 (1927).
- PARHON: Sur le syndrome hyperhydropexique. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **49**, 768 (1933).
- PÁRTOS u. KATZ-KLEIN: Über den Einfluß des Pituitrins auf den Blutzucker. *Z. exper. Med.* **25**, 98 (1921).
- PENTIMALLI e QUERCIA: Azione della adrenaline e della ipofisina sul rene. *Sperimentale* **66**, 123 (1912).
- PETERSEN and HUGHES: Mineral metabolism of the lymph following injections of levo and dextro suprarenin, pituitrin and pilocarpine. *J. of biol. Chem.* **66**, 223 (1925).
- PETRÉN: Zur Behandlung schwerer Diabetesfälle. *Erg. inn. Med.* **28**, 92 (1925).
- PICO-ESTRADA: Le volume sanguine dans l'insuffisance surrénale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **95**, 37, 506 (1926).
- PICK u. PINELES: Beziehung der Schilddrüse zur physiologischen Wirkung des Adrenalins. *Biochem. Z.* **12**, 473 (1908).  
— u. WAGNER: Über die hormonale Wirkung der Leber auf die Diurese. *Wien. med. Wschr.* **1923 I**, 695.
- PIETFIELD: *Zit. nach BLOCK.*
- PLATT: An Inquiry into the fate of thyroxin the in the treatment of nephrosis. *Quart. J. Med.* **23**, 129 (1929).
- PLATZ: Über die Wirkung des Adrenalins. *Z. exper. Med.* **30**, 43 (1922).
- POHLE: Der Einfluß des Nervensystems auf die Osmoregulation der Amphibien. *Pflügers Arch.* **182**, 215 (1920).
- POLLAK: Über Insulinbehandlung. *Wien. klin. Wschr.* **1924 I**, 55.
- POLLITZER u. SCHOLZ: Über eine „Novasurolprobe“ zum Nachweis des Einflusses der Leber auf die Wasserausscheidung. *Wien. Arch. inn. Med.* **8**, 192 (1924).
- PORGES: Heilung der genuinen Lipoidnephrose durch Leberdiät. *Wien. klin. Wschr.* **1927 II**, 1640.
- POULSSON: Über die Wirkung des Pituitrins auf die Wasserausscheidung durch die Nieren. *Z. exper. Med.* **71**, 577 (1930).  
— Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Pituitrins auf die Ionenausscheidung. *Z. exper. Med.* **72**, 232 (1930).

- POZZI: La proba dell'aqua nella diagnostica funzionale del fegato. *Policlinico, sez. med.*, **38**, 435 (1931).
- PRIESEL u. WAGNER: Über Insulin-Mastbehandlung im Kindesalter. *Klin. Wschr.* **1925 I**, 11.  
— — Die Insulinbehandlung des toxischen Exsikkationssyndroms bei akuten Ernährungsstörungen. *Klin. Wschr.* **1926 I**, 57.
- PUTSCHKOW u. KIBJAKOW: Über toxische Substanzen des Blutes nach Exstirpation der Nebennieren. *Pflügers Arch.* **218**, 83 (1927).
- RAAB: Beziehungen zwischen Diurese und Wassergehalt des Blutes unter Einwirkung von Pituitrin, Salyrgan und Harnstoff. *Münch. med. Wschr.* **1928 II**, 2207.  
— Zur Frage: Pituitrin und Wasserhaushalt bzw. Blutwasser und Diurese. *Wien. Arch. inn. Med.* **17**, 472 (1929).
- RADNAI: Untersuchung der Nebenschilddrüsen bei Nierenkranken. *Frankf. Z. Path.* **46**, 97 (1933).
- RAMIREZ-CORRIA: Étude des lésions de la region infundibulo-tubérienne chez des chiens polyuriques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 593 (1927).
- RAPOPORT: Die Wasserbelastung als diagnostische Funktionsprobe der Leber. *Z. exper. Med.* **79**, 87 (1931).
- RAU: Die Bedeutung des Insulins für nichtdiabetische Erkrankungen im Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **55**, 165 (1933).
- RICHARDS and PLANT: The action of minute doses of adrenalin and pituitrin on the kidney. *Amer. J. Physiol.* **59**, 144, 184, 191 (1922).  
— BARNWELL and BRADLEY: The effect of small amounts for adrenalin upon the glomerular blood vessels of the frogs kidney perfused at constant rate. *Amer. J. Physiol.* **79**, 2, (1927).
- RICHET FILS: Pouvoir diuretique du liquide de perfusion renale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **91**, 200 (1924).  
— Pouvoir diuretique du liquide de perfusion renale. *Arch. internat. Physiol.* **24**, 265 (1925).  
— et MINET: Precipitation par la chlorure de sodium a saturation de la substance diuretique du liquide de perfusion renale; sa redissolution dans une solution alcaline. *C. r. Soc. Biol. Paris* **92**, 488 (1925).
- RICHTER: Über Insulintherapie bei Nichtdiabetischen. *Ther. Gegenw.* **68**, 10 (1927).
- RIETSCHEL: Über Mehle und Mehlfütterungen bei Säuglingen und ihre Beziehungen zum Stoffwechsel. *Münch. med. Wschr.* **1918 I**.
- ROBERT: Über die Einwirkung von Hypophysin und seinen Fraktionen auf den Wasser- und Salzstoffwechsel. *Arch. f. exper. Path.* **164**, 367 (1932).
- ROBOZ: Die Wirkung des Insulins und Adrenalins auf die Diurese. *Gyógyászat (ung.)* **1926**, 470.  
— Über die Wirkung des Hypophysins auf den Wasserstoffwechsel. *Arch. f. exper. Path.* **159**, 562 (1931).  
— Die Wirkung des Tonephins auf die Diurese und Hydrämie in der Narkose. *Arch. f. exper. Path.* **163**, 534 (1931).  
— Beiträge zur Hormontherapie der Säuglingsatrophie. *Kongr. ung. Kinderärzte Budapest 1934*.
- RÖMER: Die Beziehungen zwischen der Funktion der Hypophysis cerebri und dem Diabetes insipidus. *Dtsch. med. Wschr.* **1914 I**, 108.
- ROGOFF and STEWART: Studies on adrenalininsufficiency in dogs. *Amer. J. Physiol.* **78**, 683 (1926).
- ROHAČEK: Die Therapie der Nephrose mit Leberextrakten. *Zbl. inn. Med.* **1929 I**, 337.
- ROSENBERG: Zur Schnupfpulvertherapie des Diabetes insipidus mit verschiedenen Hypophysenhinterlappenpräparaten. *Klin. Wschr.* **1930 I**, 152.
- ROSENBLATT: Zit. nach WEGELIN.
- ROSENDAHL: Die Nierenfunktion bei schwerem Diabetes und Coma diabeticum. *Med. Klin.* **1930 I**, 337.
- ROSENFELD: Zur Behandlung des Diabetes insipidus mit Hypophysenpräparaten. *Berl. klin. Wschr.* **1916 I**, 552.
- ROTH: Niereninsuffizienz als Ursache des Coma diabeticum. *Wien. klin. Wschr.* **1929 II**, 1190.

- ROUSSY et MOSINGER: Sur l'excretion intravasculaire des produits hypophysaires. C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 775 (1933).
- — Rapports anatomiques et physiologiques de l'hypothalamus et de l'hypophyse. Ann. Méd. **33**, 301 (1933).
- ROWNTREE: Waterintoxication. Amer. J. Physiol. **59**, 451 (1922).
- The effects on mammals of the administration of excessive quantities of water. J. of Pharmacol. **29**, 135 (1926).
- RUBIO: Polyurie et atrophie génitale par lésion tubérienne ou hypophysectomie chez des chiens normaux ou sans innervation sympathique de l'abdomen. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 24, 589 (1927).
- SATO, CH.: Untersuchungen über die Ödembildung. I. Über die Ödembildung der isolierten Schenkelpräparate von Kaninchen mit gestörter Schilddrüsenfunktion. Tohoku J. exper. Med. **11**, 36 (1928).
- Untersuchungen über die Ödembildung. V. Über die wechselseitigen Beziehungen zwischen dem Hormon der Thyreoidea, der Hypophyse und des Pankreas beim intermediären Wasseraustausch. Tohoku J. exper. Med. **11**, 468 (1928).
- SATO, G.: Über die Beziehungen des Diabetes insipidus zum Hypophysenhinterlappen und zum Tuber cinereum. Arch. f. exper. Path. **131**, 45 (1928).
- SATO, T.: Studien über die Gewebsquellung. V. Quellung der Gewebe bei Hyper- und Athyreoidismus. Tohoku J. exper. Med. **19**, 61 (1932).
- SAXL u. DONATH: Über Exsudationshemmung durch Pituitrin und einige andere, auf das reticulo-endotheliale System wirkende Substanzen. Klin. Wschr. **1925 II**, 1866.
- SCHAAL: Schilddrüse und Flüssigkeitsaustausch. Biochem. Z. **132**, 295 (1922).
- SCHADE: Über Quellungsphysiologie und Ödementstehung. Erg. inn. Med. **32** (1927).
- SCHÄFER, E. A.: The action of Pituitary extracts upon the kidney. Proc. roy. Soc. B **81**, 442 (1909).
- and HERRING: The action of Pituitary extracts upon the kidney. Philos. trans. roy. Soc. Lond. B **199**, 1 (1908).
- SCHÄFER, W.: Die Nierenfunktion nach Nebennierenexstirpation. Z. exper. Med. **90**, 552 (1933).
- SCHATILOFF: Zit. nach BIBERFELD.
- SCHAEER: Hormone und Vitamine. Jb. Kinderheilk. **108**, 79 (1925).
- SCHELLONG u. HUFSCHEMID: Über die Wirkungsweise der Insulininjektionen bei Mastkuren und über eine dabei zu beobachtende scheinbare Gewöhnung an Insulin. Klin. Wschr. **1927 II**, 1887.
- SCHENK: Die Adrenalinwirkung auf das Blut des Menschen und ihre Beziehung zur Milzfunktion. Med. Klin. **1920 I**, 283, 319.
- SCHERINGER: Untersuchungen über die Wirkungen des Hypophysenvorderlappenhormons Prolan auf den Wasser- und Salzstoffwechsel. Z. exper. Med. **74**, 629 (1930).
- SCHICKELE: Beziehungen der Menstruation zu allgemeinen und organischen Erkrankungen. Erg. inn. Med. **12**, 385 (1913).
- SCHITTENHELM: Beobachtungen über Insulinwirkung im diabetischen Coma. Münch. med. Wschr. **1926 I**, 1641.
- u. EISLER: Untersuchungen über die Wirkungen des Thyroxins auf den Eiweiß-, Wasser- und Mineralstoffwechsel. Z. exper. Med. **61**, 239 (1928).
- — Über die Therapie der Fettsucht mit besonderer Berücksichtigung der Thyroxinbehandlung. Klin. Wschr. **1931 I**, 680.
- — Thyroxin und Zentralnervensystem. Klin. Wschr. **1932 I**, 9.
- — Thyroxin-Prolanbehandlung der Fettsucht frühzeitig amenorrhöischer Frauen. Klin. Wschr. **1932 I**, 446.
- SCHLAYER: Zur Frage der blutdrucksteigernden Substanzen im Blute bei Nephritis. Münch. med. Wschr. **1908 II**, 2604.
- SCHMIDT: Über Diureseversuche an der überlebenden Froschniere. Arch. f. exper. Path. **95**, 267 (1922).
- SCHRETZENMAYR: Über kreislaufregulatorische Vorgänge bei der Nierentätigkeit. Z. exper. Med. **92**, 367 (1933).
- SCHÜRMEYER: Über die Innervation der Pars intermedia der Hypophyse der Amphibien, 1926, II. S. 2311.

- SECKEL: Thymusextrakt und Wasserhaushalt im frühen Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **44**, 473 (1927).
- SEE: L'insuline en dehors du diabète. *Rev. Méd.* **48**, 320 (1931).
- SEELIG u. VOIGT: Experimentell-klinische Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Nierenfunktion unter dem Einfluß des Hypophysenhinterlappenhormons. *Z. exper. Med.* **80**, 362 (1932).
- SEREBRIJSKI u. VOLLMER: Die antagonistische Wirkung des Insulins und des Hypophysenhormons auf den Wasserhaushalt. *Biochem. Z.* **164**, 1 (1925).
- SILBERMANN: Über die Pituitrinreaktion bei Rückenmarkserkrankungen. *Arch. f. exper. Path.* **167**, 573 (1933).
- SILVETTE: Renal function and water balance in adrenalsufficiency and after cortical extract treatment. *Amer. J. Physiol.* **105**, 88 (1933).
- and BRITTON: Effects of adrenalectomy and cortico-adrenal extract on renal excretion and tissue fluids. *Amer. J. Physiol.* **104**, 399 (1933).
- SIMON: Insulinmastkuren. *Dtsch. med. Wschr.* **1927 II**, 1694.
- SKUBISZEWSKI: Die Mikrophysiologie der Hypophysis cerebri und ihr Einfluß auf die übermäßige Harnsekretion bei der genuinen Schrumpfniere. *Virchows Arch.* **286**, 402 (1925).
- SMIRK: The influence of posterior pituitary hormone on the absorption and distribution of water in man. *J. of Physiol.* **78**, 147 (1933).
- SMITH: Studies on experimental shock with especial reference to its treatment. *J. of Pharmacol.* **32**, 405 (1928).
- and CLOSKY: Studies on the bio-assay of pituitary extracts. *Zit. nach TRENDELENBURG.*
- — Some factors concerned in the deterioration of pituitary extracts. *J. of Pharmacol.* **23**, 138 (1924).
- SNAPPER: Niere und Coma diabeticum. *Med. Klin.* **1927 I**, 871.
- SOCIN: Über Diabetes insipidus. *Z. klin. Med.* **78**, 295 (1913).
- SOLOMONOFF: Die Behandlung der Dystrophie mit dem Hypophysenextrakt Pituglandol. *Z. Kinderheilk.* **24**, 93 (1931).
- SPIEGEL: Die Zentren des autonomen Nervensystems. Berlin: Julius Springer 1928.
- STAEMMLER: Ein Beitrag zur Lehre vom hypophysären Diabetes insipidus. *Klin. Wschr.* **1924 I**, 1799.
- STAHL u. SCHUTE: Über den Einfluß des vegetativen Nervensystems auf die Nierenfunktion beim Menschen. *Z. exper. Med.* **35**, 312 (1923).
- STARLING and VERNEY: The secretion of urine as studied on the isolated kidney. *Proc. roy. Soc. Lond. B* **97**, 321 (1925).
- STEGGERDA: The relation of the pitrescin to water interchange in frogs. *Amer. J. Physiol.* **98**, 255 (1931).
- STEHLE: The diuretic-antidiuretic action of pituitary extract. *Amer. J. Physiol.* **79**, 289 (1927).
- and BOURNE: The effect of pituitary extract on the secretion and composition of urine. *J. of Physiol.* **60**, 229 (1925).
- STRAUSS: Die Nephritiden. Berlin 1916.
- STÜHLERN, AGULOWA u. BABKOWA: Über den Einfluß des Pilocarpins und Insulins bei der Gangraena spontanea. *Med. Klin.* **1925 I**, 1761.
- SUNDER-PLASMAN: Die Neuroregulation der menschlichen Schilddrüse und ihre Störungen beim Morbus Basedow. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 364.
- SULZBERGER: The pituitary hormone Intermedin as the active antidiuretic in the treatment of Diabetes insipidus. *J. amer. med. Assoc.* **1933 I**, 17.
- SVEHLA: Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der inneren Sekretion des Thymus, der Schilddrüse und der Nebennieren von Embryonen und Kindern. *Arch. f. exper. Path.* **43**, 321 (1900).
- SWINGLE: Blood change following bilateral epinephrectomy in cats. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, 208 (1926).
- and EISENMANN: The acid-base equilibrium of epinephrectomized cats. *Amer. J. Physiol.* **79**, 679 (1927).
- PFIFFNER, VASS and PERKINS: The relation between blood pressure, blood urea, nitrogen and fluid balance of the adrenalectomized dog. *Amer. J. Physiol.* **108**, 428 (1934).

- SZONDI: Studien zur Theorie und Klinik endokriner Korrelationen. *Endokrinol.* **9**, 321 (1931).
- Diagnostische und therapeutische Irrtümer am Grenzgebiet der Endokrinologie und Neurologie. *Gyógyászat* (ung. **1933 II**).
- TAKUCHI: Pankreashormon und Mineralstoffwechsel. *Tohoku J. exper. Med.* **10**, 388 (1928).
- TANGL u. HAZAY: Über den Angriffspunkt der Hypophysenauszüge. *Biochem. Z.* **191**, 337 (1927).
- — Neue experimentelle Beiträge zur Effektsmechanik des Hypophysenextraktes. *Magy. orv. Arch.* **1930**.
- TEEL: Diuresis in dogs from neutralized alkaline extracts of the anterior hypophysis. *J. amer. med. Assoc.* **93**, 760 (1929).
- TEZNER u. EBEL: Insulin bei chronischen Ernährungsstörungen des Säuglings. *Med. Klin.* **1926 I**, 56.
- THANNHAUSER: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. München 1929.
- THÖRNER: Diabetes insipidus nach Trauma, erfolgreich mit Pituglandol behandelt. *Dtsch. med. Wschr.* **1922 I**, 280.
- TISDALL, BROWN, DRAKE and CODY: Insulin in the treatment of malnourished infants. *Amer. J. Dis. Childr.* **30**, 1 (1925).
- TÖRÖK u. NEUFELD: Geschlechtshormone und Chlorhaushalt. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1250.
- TOWNE: The so-called permanent polyuria of experimental diabetes insipidus. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **19**, 306 (1922).
- Experimental diabetes insipidus. *Arch. Surg.* **18**, 1665 (1929).
- TRENDELENBURG: Über die AdrenalinKonzentration im Blute. *Arch. f. exper. Path.* **79**, 154 (1916).
- Pharmakologie und Physiologie des Hypophysenhinterlappens. *Erg. Physiol.* **25**, 364 (1926).
- Anteil der Hypophyse und des Hypothalamus am experimentellen Diabetes insipidus. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 1678.
- Die Hormone. Berlin 1929.
- u. SATO: Über den Einfluß von Hypophyse und Tuber cinereum auf den Wasserhaushalt. *Arch. f. exper. Path.* **128**, 114 (1928).
- TSCHERNIKOFF: Zur Physiologie der Hypophysis cerebri des Frosches. *Pflügers Arch.* **212**, 187 (1926).
- TSUKUDA: Über die Wirkung der Großhirnrinde auf den Wasserhaushalt. *Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med.* **72**, 354 (1933).
- TUCHMANN: Über die Wirkung von Chloreton, Paraldehyd und Pituitrin auf die Diurese der entnervten Niere. *Arch. f. exper. Path.* **160**, 269 (1931).
- TYRNI: Über den Einfluß des Adrenalins auf die Wasser- und Kochsalzausscheidung der Nieren. *Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med.* **55**, 362 (1930).
- ULLMER: Zur Spasmophiliefrage. I. Spasmophilie und elektrische Erregbarkeit. *Z. Kinderheilk.* **39**, 132 (1925).
- UMBER: Über Pankreas, Insulin und seine Anwendung bei Diabetikern. *Med. Klin.* **1923 II**, 1103.
- Stoffwechselerkrankungen. V. Diabetes insipidus. *Münch. med. Wschr.* **1925 I**, 525, 569.
- UNDERHILL and PACK: The influence of various diuretics on the concentration of the blood. *Amer. J. Physiol.* **66**, 520 (1923).
- UNVERICHT: Insulinmastkuren und Insulinempfindlichkeit beim Tuberkulösen. *Münch. med. Wschr.* **1926 II**, 1473.
- VELL: Über intermediäre Vorgänge beim Diabetes insipidus und ihre Bedeutung für die Kenntnis vom Wesen dieses Leidens. *Biochem. Z.* **91**, 317 (1918).
- Über primäre Oligurie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **139**, 192 (1922).
- Die Physiologie und Pathologie des Wasserhaushaltes. *Erg. inn. Med.* **23**, 648 (1923).
- u. BOHN: Beobachtungen des Wasser- und Salzstoffwechsels bei Thyreoidin und Ovarial-extraktbehandlung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **139**, 212 (1922).
- VELDEN, v. D.: Die Nierenwirkung von Hypophysenextrakten beim Menschen. *Berl. klin. Wschr.* **1913 II**, 1156.

- VERMEHREN: Stoffwechseluntersuchungen nach Behandlung mit Glandula Thyreidea an Individuen mit und ohne Myxödem. Dtsch. med. Wschr. **1893 II**, 1038.
- VERNEY: The secretion of pituitrin in mammals, as shown by perfusion of the isolated kidney of the dog. Proc. roy. Soc. Lond. B **99**, 487 (1927).
- Polyuria with pituitary disfunction. Lancet **1929 I**, 539.
- VIALE et BRUNO: Le sang dans l'insuffisance surrénale. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 261 (1927).
- VILLA: Über die Wirkungsweise des Insulins. Klin. Wschr. **1924 II**, 1949.
- Ancora sulla insulina nel diabete insipido quale possibile criterio differenziale delle varietà di esso. Endocrinologia **2**, 127 (1927).
- In tema di diabete insipido. Riforma med. **1930 I**, 159.
- VOGT: Über die Einwirkungen des Insulins auf die physiologische Gewichtsabnahme der Neugeborenen und auf den Wasserstoffwechsel in der ersten Lebenszeit. Zbl. Gynäk. **49**, 2124 (1925).
- Über Mastkuren mit Insulin. Münch. med. Wschr. **1926 I**, 7.
- VOIGT: Zur Frage der hypophysären Steuerung der Nierenfunktion. Dtsch. med. Wschr. **1933 II**, 1693.
- VOLHARD: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. MOHR-STAEHELIN, Handbuch der inneren Medizin, Bd. 6.
- VOLLMER u. SEREBELJSKI: Einfluß des Insulins auf den Wasser-Salzhaushalt des nicht-diabetischen Organismus. Biochem. Z. **158**, 366 (1925).
- WAGNER: Über manifesten latenten Diabetes insipidus. Klin. Wschr. **1924 I**, 444.
- WATEFF: Behandlung der Dystrophie mit Hormonen der Hypophyse. Dtsch. med. Wschr. **1929 I**, 649.
- WEGELIN: Schilddrüse. In HENKE-LUBARSCH, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, 1926.
- WEIR, LARSON and ROWNTREE: Studies in diabetes insipidus. Water balance and water intoxication. Arch. int. Med. **29**, 306 (1922).
- WEISS: Über die Reaktion des kindlichen Diabetes insipidus auf Hypophysenpräparate. Mschr. Kinderheilk. **40**, 428 (1928).
- WEISZ u. TELBISZ: Untersuchungen über die Wirkung des Hypophysenhinterlappens. Magy. orv. Arch. **25**, 380 (1924).
- WENDELSTATT: Über Entfettungskuren mit Schilddrüsenfütterung. Dtsch. med. Wschr. **1894 I**, 934.
- WERTHEIMER: Untersuchungen am intakten Kreislauf verschiedener Organe beim Frosch. Pflügers Arch. **196**, 412 (1922).
- WIECHMANN: Insulin und Zellpermeabilität. Münch. med. Wschr. **1927 II**, 1447.
- Über Mastkuren mit Insulin. Münch. med. Wschr. **1927 II**, 2207.
- u. SHUWEN LIANG: Der Wasserhaushalt der Diabetiker und seine Beeinflussung durch Insulin. Dtsch. Arch. klin. Med. **163**, 282 (1929).
- WILL: Die Beeinflussung des Restnitrogenspiegels im Organismus durch Nebennieren. Arch. f. exper. Path. **160**, 317 (1931).
- WINTER, C. and F. A. HARTMANN: Water shift in the muscle of adrenalectomized rats. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 201 (1933).
- WINTER, F.: Über den Einfluß des Insulins auf den Wasserstoffwechsel des Gesunden und Diabetikers. Acta med. scand. (Stockh.) **80**, 136 (1933).
- ZADEK: Die Beziehungen zwischen Anatomie und Klinik des Diabetes insipidus. Z. klin. Med. **105**, 602 (1927).
- ZAK: Die Stellung der Leber im Wasserstoffwechsel der Herzkranken. Z. ärztl. Fortbildg **1932**, 164.
- ZONDEK u. BERNHARDT: Zur Frage des inkretorischen Antagonismus. (Zugleich ein Beitrag zur Wirkung des Thymus.) Klin. Wschr. **1925 II**, 1488.
- ZUNZ: Sur l'action antidiurétique de l'extrait retro-hypophysaire. C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 795 (1930).
- WESSELOWSKI et JAGNOV: Recherches a propos de l'action de l'Ephedrin et de l'adrenaline sur la diurese par l'eau, par la solution chlorurée sodique et par l'urée. Arch. internat. Pharmacodynamie **46**, 315 (1933).
- ZWEEMER and SULLIVAN: A blood-chemical test for adrenal cortex extracts. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 723 (1931).

## Vorwort.

Zweck dieser Arbeit ist es, ein übersichtliches Bild über die Beziehungen zwischen Wasserstoffwechsel und innerer Sekretion zu geben. Der Schwerpunkt wurde auf die Physiologie gelegt, auf dieser Klinik und Pathologie aufgebaut. Wir haben uns bemüht, unbewiesene Theorien auszuschalten und den Stoff so einzuteilen, daß unsere Erklärungen der Wirkung der einzelnen Hormone sich ungezwungen aus den Tatsachen ergeben. Bei der Einteilung des Stoffes waren nicht die anatomischen Verhältnisse maßgebend, sondern die Bedeutung der einzelnen Drüsen für die Regulation des Wasserstoffwechsels.

Bei der Zusammenstellung der Literatur wurden vorwiegend diejenigen Arbeiten berücksichtigt, die Neues brachten; eine in jeder Hinsicht vollkommene Literaturangabe hätte den Rahmen dieser Arbeit überschritten. Auf zusammenfassende Darstellungen wurde an den entsprechenden Stellen hingewiesen.

## Hypophysenhinterlappen.

### I. Geschichtliche Bemerkungen über die Erforschung der Hypophysenhinterlappenextraktwirkung auf den Wasserstoffwechsel.

Die Untersuchungen von MAGNUS und SCHÄFER lenkten zuerst die Aufmerksamkeit der Forscher auf die Beeinflussung des Wasserstoffwechsels durch den Hypophysenhinterlappenextrakt (H.H.E.). Auf Grund dieser Versuche, die im Jahre 1900 an narkotisierten Tieren vorgenommen wurden, glaubte man durch längere Zeit, daß der H.H.E. ein diureseförderndes Mittel sei. Auf die Bedeutung des Hypophysenhinterlappenhormons für die Pathologie des Wasserstoffwechsels hat FRANK als erster hingewiesen, indem er auf Grund der MAGNUSschen Versuche die Entstehung des Diabetes insipidus durch die Hyperfunktion der Hypophyse erklärte. Die wichtigste Wendung in der Geschichte der Erforschung des Hypophysenhinterlappenhormons bedeutete die Entdeckung von VAN VELDEN und FARINI. Nachdem VAN VELDEN im Jahre 1913 gezeigt hatte, daß der H.H.E. beim Gesunden und beim Diabetes insipidus-Kranken die Diurese mächtig hemmt und die Molendiurese fördert, wurde die Wirkung des H.H.E. von einer anderen Seite beleuchtet und gewann von nun an für die Physiologie, Pathologie und Klinik ein erhöhtes Interesse. Die Entstehung des Diabetes insipidus wird seitdem nicht mit der Hyper-, sondern mit der Hypofunktion der Hypophyse erklärt. Die einander entgegengesetzten Wirkungen des H.H.E., die Diureseförderung und die Diuresehemmung blieben aber Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Diese Frage wurde nun durch die Arbeit von FROMHERZ zu einem gewissen Abschluß gebracht. FROMHERZ bewies, daß unter gewissen Versuchsbedingungen der H.H.E. unabhängig von Tierart und Narkose diuresehemmend wirkt.

Die Untersuchungen von CAMUS und ROUSSY, die im Jahre 1912 durch einen Stich in die Gegend hinter dem Hypophysenstiel eine Polyurie erzeugten, eröffneten einen neuen Abschnitt in der Entwicklung der Hypophysenforschung; die Frage über die Wechselbeziehungen zwischen Hypophyse und Hypothalamus. Die Klärung dieser Frage wurde durch die Untersuchungen der TRENDELENBURGSchen Schule wesentlich gefördert. TRENDELENBURG und SATO führten den Beweis, daß auch das Tuber cinereum ein hormonbildendes Organ ist.

Nach der Entdeckung der den Wasserstoffwechsel beeinflussenden Wirkung des H.H.E. erhob sich die Frage über die Wirkungsweise dieses Hormons. MAGNUS und SCHÄFER dachten an eine Wirkung auf die Niere selbst. Auch OEHME nahm an, daß der H.H.E. eine rein periphere renale Wirkung besitze. Über das Wesen dieser renalen Wirkung des H.H.E. haben die Forschungen der STARLINGSchen Schule wichtige Erkenntnisse gebracht. RÖMER hatte einen zentralen Angriffspunkt angenommen. Diese Auffassung wurde neuerdings durch die Untersuchungen der Wiener pharmakologischen Schule wiederum in den Vordergrund gestellt. VEIL dagegen hatte auf Grund seiner Untersuchungen an Diabetes insipidus-Kranken im Jahre 1918 die Ansicht geäußert, daß das Hypophysenhormon an den Geweben angreift. Das Wesen der Gewebswirkung des H.H.E. beleuchten die Versuche von MIURA.

Die Wirkungsweise des H.H.E. auf den Wasserstoffwechsel ist eine der schwierigsten Fragen der Physiologie. Wenn hier versucht wird, ein einheitliches Bild über die Wirkung des H.H.E. unter den verschiedenen Versuchsbedingungen und über seine physiologische Bedeutung zu geben, so sind wir uns darüber klar, daß dieses Bild nicht vollkommen sein kann. Eine kritische Sichtung und Zusammenfassung des bisherigen Versuchsmaterials ist aber notwendig und entschuldigt die Unvollkommenheiten einer Arbeitshypothese.

## II. Kaltblüter.

An der überlebenden, künstlich durchströmten Froschniere wurde teils eine Diureseförderung (HARTWICH), teils eine Diuresehemmung beobachtet (NOGUCHI, TANGL und HAZAY). Obwohl H.H.E. an der Froschniere deutlich gefäßverengernd wirken, kann die Hemmung der Diurese nicht durch Gefäßverengerung erklärt werden, da die Beeinflussung der Wasserausscheidung von der der Gefäße weitgehend unabhängig ist. Es muß daher eine direkte Wirkung auf die Nierenzellen angenommen werden (NOGUCHI).

Am ganzen Frosch verursacht die subcutane Injektion eines H.H.E. keine deutliche Änderung der Harnmenge (OEHME, BRUNN, BURGESS, BELECHRADEK und HUXLEY, HARVEY und MARSHALL). FROMHERZ, TANGL und HAZAY fanden zwar eine Einschränkung der Harnabsonderung, aber entweder nur durch kurze Zeit (FROMHERZ), oder nur nach größeren Dosen (1,5 ccm), wie es aus den Tabellen von TANGL und HAZAY ersichtlich ist. Es fehlt beim Frosch auch die für den Warmblüter charakteristische Beeinflussung der Chlorausscheidung. Nach BURGESS, HARVEY und MARSHALL ist dies darauf zurückzuführen, daß in der Froschniere keine HENLESchen Schleifen vorhanden sind.

Die Einspritzung des H.H.E. in den Lymphsack verursacht bei Fröschen Gewichtszunahme. Diese, zuerst von BRUNN festgestellte Tatsache wurde von zahlreichen späteren Untersuchungen bestätigt (OEHME, BIASOTTI, HELLER, STEGGERDA). Die Gewichtszunahme hält 7—12 Stunden an und kann 29% des Anfangsgewichtes erreichen und tritt auch nach der Entfernung der Nieren auf (BRUNN). Diese Befunde sprechen zweifellos für eine extrarenale Wirkung des Auszuges am Frosch.

Über die Veränderungen des Wasserstoffwechsels beim Frosch nach der Entfernung der ganzen Hypophyse und der einzelnen Teile derselben berichten die Untersuchungen von POHLE, JUNGMANN und BERNHARDT, TSCHERNIKOFF, TANGL und HAZAY, HOUSSAY, GIUSTI und GONALON. Nach der Entfernung der



ganzen Hypophyse treten Ödeme auf. Die Harnabgabe vermindert sich, sie kann aber durch Einspritzung eines Auszuges wieder in Gang gesetzt werden. Die Entfernung der Pars anterior ist ohne Einfluß. Die Verletzung des Infundibular- teiles verursacht Polyurie, aber keine Gewichtszunahme. Die Entfernung der Pars intermedia ruft Ödeme hervor, die der Pars neuralis führt zu Gewichtszunahme und in der Hälfte der Fälle zur Polyurie.

Es fragt sich, auf welchem Wege das Hypophysenhormon diese Wirkungen verursacht.

Mit einer Nierenwirkung des H.H.E. können wir die Veränderungen im Wasserhaushalt des Frosches nicht erklären. Nach HELLER fördert das Hypophysenhormon den Quellungszustand der Gewebeskolloide. Einen solchen quellungfördernden Einfluß konnte aber OEHME bei Versuchen in vitro nicht nachweisen. STEGGERDA zeigte, daß der H.H.E. das Gewicht des isolierten Froschgastrocnemius nicht beeinflußt. Wenn man aber den H.H.E. dem Frosch einspritzt, dann nimmt das Gewicht des Gastrocnemius zu. STEGGERDA nimmt daher an, daß die Gewichtszunahme der verschiedenen Organe durch eine Wasserretention verursacht wird, die, analog der Nierensperre beim Warmblütler, beim Frosch durch eine Hautsperrbarriere bedingt ist. Wir wissen seit den Untersuchungen von DURIG, daß in der Regulation des Wasserstoffwechsels beim Frosch die Haut die wichtigste Rolle spielt. Es gelang auch GELLHORN, die Permeabilität der Forschhaut mit durch verschiedene Hormone zu beeinflussen.

Nun ist es aber keineswegs berechtigt, auf Grund der Wirkungen des Hypophysenauszuges am Frosch anzunehmen, daß der H.H.E. die Wasserbindungsfähigkeit auch der Gewebe des Warmblüters erhöht, denn der Wasserstoffwechsel des Frosches ist anders reguliert als der der Warmblüter. So zeigt das Hypophysenhormon Wirkungen auf den Wasserhaushalt der Kaltblüter (Ödeme nach Hypophysektomie), die beim Warmblüter fehlen, andererseits fehlen beim Frosch solche Wirkungen des H.H.E. (Förderung der Molendiurese), die am Warmblüter immer vorhanden sind.

### III. Die Wirkung des Hypophysenhinterlappenauszuges auf den Wasserstoffwechsel des Warmblüters und des Menschen.

#### 1. Harnausscheidung.

**a) Spontandiurese.** Beim Kaninchen und Hund ist die Harnausscheidung nach kleineren H.H.E.-Mengen oft vermehrt. Die ausgeschiedene Harnmenge beträgt in einer Stunde manchmal das Fünffache der Kontrollversuche. Nach der Diureseförderung wurde eine sekundäre Wassereinsparung beobachtet (BUSCHKE, BILJSMÄ, ROBOZ). Große Extraktdosen können aber bei Kaninchen auch die Spontandiurese einschränken. Nach der Periode der Diuresehemmung setzt dann eine Harnflut ein (ROBOZ). Die Wirkung der verschiedenen Dosen von H.H.E. auf die Wasserausscheidung und auf den Blutwassergehalt wird in Abb. 1, 2, 3 gezeigt.

Auch beim Menschen wurde in älteren Versuchen nach Einwirkung von H.H.E. eine vermehrte Harnausscheidung beobachtet. Die Veränderungen der Harnmengen sind in diesen Untersuchungen allerdings nicht beträchtlich. Eine Diureseförderung fanden BECCO, ferner FARINI und CECCARINI bei Myokard- erkrankungen, FALTA, NEWBOURG und NOBEL an Zuckerkranken, MODRAKOWSKI

und HALTER bei kochsalzreich ernährten Menschen, GLASNER bei Nierenkranken, BAUER und ASCHNER in einem Fall von Icterus catarrhalis. Neuerdings konnte POULSSON in sorgfältigen

Tabelle 1.

| Zeit    | Urinmenge<br>ccm | Spezifisches<br>Gewicht | NaCl<br>% | Bemerkung                  |
|---------|------------------|-------------------------|-----------|----------------------------|
| Fall 1  |                  |                         |           |                            |
| 8—9 Uhr | 110              | 1015                    | 0,8       | 9 Uhr 5 ccm<br>Pituglandol |
| 9—10 „  | 30               | 1035                    | 2,57      |                            |
| 10—11 „ | 20               | 1037                    | 2,89      |                            |
| Fall 2  |                  |                         |           |                            |
| 8—9 Uhr | 60               | 1016                    | 0,88      | 9 Uhr 5 ccm<br>Pituglandol |
| 9—10 „  | 50               | 1019                    | 0,97      |                            |
| 10—11 „ | 12               | 1036                    | 1,84      |                            |
| 11—12 „ | 7                | 1039                    | 2,60      |                            |
| 12—1 „  | 17               | 1028                    | 1,35      |                            |
| 1—2 „   | 30               | 1023                    | 0,92      |                            |

Tabelle nach FRANK.

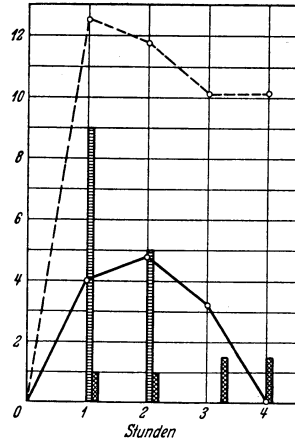


Abb. 1. Versuche 76, 85. Kaninchen 9. 2250 g Gewicht. Spontandiurese 2½ ccm. — Hämoglobinverdünnung in % nach 0,2 ccm Hypophysin. - - - Hämoglobinverdünnung in % nach 0,5 ccm Hypophysin. ▨ Diurese nach 0,5 ccm Hypophysin. ▩ Diurese nach 0,2 ccm Hypophysin.

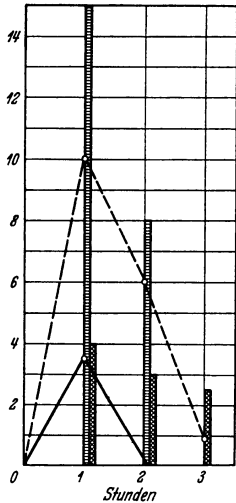


Abb. 2. Versuche 79, 92. Kaninchen 15. 1760 g Gewicht. Spontandiurese 3 ccm. — Hämoglobinverdünnung nach Einspritzung von 0,2 ccm Hypophysin. - - - Hämoglobinverdünnung nach Einspritzung von 0,5 ccm Hypophysin. ▨ Diurese nach 0,2 ccm Hypophysin. ▩ Diurese nach 0,5 ccm Hypophysin.

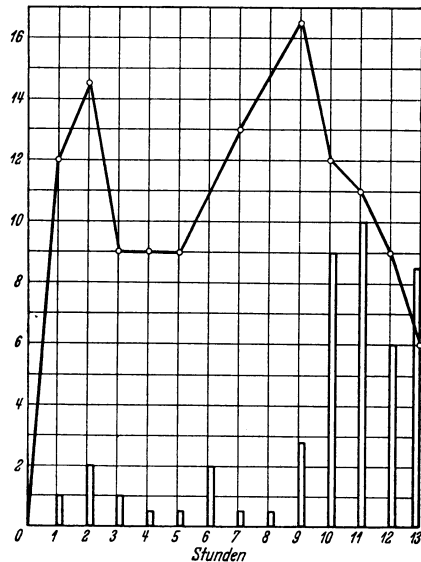


Abb. 3. Versuch 109. Kaninchen 19. 1250 g Gewicht. 0,5 ccm Hypophysin. Spontandiurese 7 ccm. ▨ Diurese nach Hypophysineinspritzung. — Hämoglobinverdünnung nach Hypophysineinspritzung in %.

[Aus ROBOZ: Arch. f. exper. Path. 159, 562 (1931).]

Versuchen am Gesunden bei Nahrungsenthaltung keinen merkbaren Einfluß auf die Spontandiurese feststellen. Nach der Einführung großer Extrakt Dosen wird aber auch die Spontandiurese unterdrückt. Eine Tabelle, die einer Arbeit

von FRANK entnommen wurde, zeigt die Verringerung der Harnmengen und die Zunahmen der Urinkonzentration nach Einspritzung von 5 ccm Pitoglandol.

Während einer Narkose intravenös eingespritzt wirkt der H.H.E. auch in größeren Mengen harnvermehrend (MAGNUS und SCHÄFER, SCHÄFER und HERRING, CUSHNY und LAMBIE, KNOWLTON und SILBERMANN, CRAIGH, MAC FARLANE, MACDONALD u. a.), subcutan und vor der Narkose eingespritzt aber auch in der Narkose hemmend auf die Urinausscheidung.

**b) Einfluß des H.H.E. auf die Urinausscheidung nach Flüssigkeitszufuhr.** Die Zufuhr von Flüssigkeit auf peroralem, intravenösem, subcutanem oder intraperitonealem Wege verändert die Wirkung des H.H.E. in charakteristischer Weise. Es tritt nämlich eine mächtige, stundenlang anhaltende Diuresehemmung ein. Wir möchten hierzu bemerken, daß sich eben bei den Wirkungen des H.H.E. auf den Wasserstoffwechsel keine allgemeingültigen Regeln aufstellen lassen. Veränderung der Versuchsbedingungen kann den Effekt des Extraktes in das Gegenteil umkehren.

Nach Flüssigkeitszufuhr wirken selbst diejenigen kleinen Dosen diuresehemmend, welche an sich die Harnausscheidung fördern. Es macht in dieser Beziehung keinen Unterschied, ob die Flüssigkeit peroral (BUSCHKE) oder subcutan (ROBOZ) eingeführt wird.

Bei intravenöser Infusion einer Ringerlösung ist die Wirkung von der Konzentration der Extraktlösung und der Geschwindigkeit des Einlaufes abhängig (CRAIGH, OEHME). Bei dem Dauereinlauf unterschwelliger Pituitrindosen mit konstanter Geschwindigkeit wurde nur eine geringe, rasch aufgehörende Diureseförderung und eine nachhaltende Hemmung beobachtet, während dieselbe Menge, in einer konzentrierten Lösung rasch eingespritzt, nach einer anfänglichen Hemmung eine ausgiebige Vermehrung der Diurese verursacht (OEHME). Eine kurz dauernde Diuresehemmung mit einer nachfolgenden Diureseförderung fand auch PENTMALLI bei einer Hündin, als er 50 ccm 0,85 bzw. 2%ige NaCl-Lösung infundierte und 10 Minuten später 1,5 ccm Pituitrin intravenös injizierte. In der Narkose wirkt der H.H.E., wenn er mit gleichmäßiger Geschwindigkeit infundiert wird, meist, aber nicht immer, hemmend auf die Diurese (FROMHERZ).

Nach subcutaner Infusion einer Ringerlösung bei Kaninchen (ROBOZ) oder intraperitonealer Injektion von Wasser bei Ratten (GIBBS) wirkt der H.H.E. diuresehemmend. Die antidiuretische Wirkung ist also hier von der Einführungsart der Flüssigkeit unabhängig.

Am schönsten zeigt sich die diuresehemmende Wirkung des H.H.E. nach peroraler Wasserzufuhr. Die Wirkungsstärke hängt von der Einführungsart und Menge des Extraktes und von der Flüssigkeitsmenge ab. Der Hinterlappenextrakt wurde im Tierversuch intravenös, intralumbal, intrarenal, in den Gehirnv ventrikel, beim Menschen intravenös, subcutan oder intracisternal eingespritzt, ferner intranasal in Form eines Tampons oder Schnupfpulvers dargereicht. Eine starke, anhaltende Wirkung zeigt sich sowohl im Tierversuch, wie bei gesunden und Diabetes insipiduskranken Menschen nach subcutaner Einspritzung des Extraktes (VAN VELDEN, RÖMER, MOTZFELD, LESCHKE, THÖRNER, EISNER, HOPPE-SEYLER, GRAUL, GORKE, VEIL, DANIEL und HÖGLER, ISAAC und SIEGEL, OEHME, FROMHERZ, MOLITOR und PICK, LEBERMANN, POULSSON u. a.). Intravenös wirkt der H.H.E. beim Menschen schwächer als subcutan

(JÁNOSY). Intracisternal eingeführt wird die Harnabgabe manchmal, aber nicht immer, stärker unterdrückt als nach subcutaner Einführung (JÁNOSY). JÁNOSY beobachtete nach intracisternaler Einspritzung eine stundenlang anhaltende Anurie. Intranasal, besonders in Schnupfpulverform, ist die anti-diuretische Wirkung des H.H.E. ebenso stark wie nach subcutaner Einführung. (Ausführliches siehe später.)

Nach Injektion des Auszuges in den Gehirnvtrikel hatte OEHME bei Kaninchen keinen merklichen Einfluß auf die Wasserausscheidung beobachtet. Intralumbal eingeführt wirkt der H.H.E. nach MOLITOR und PICK stärker auf die Diurese als subcutan. JANSSEN lehnt jedoch die Ergebnisse von MOLITOR und PICK auf Grund sehr eingehender Untersuchungen ab. Intrarenal injiziert verursacht der H.H.E. keine stärkere Antidiurese als nach subcutaner Einspritzung (MOLITOR und NIKOLOFF). Auch die Diathermie der Hypophysengegend ruft bei Menschen eine Diuresehemmung hervor (BENTZ und MARX).

Für die Wirkungsweise des H.H.E. im

Wasserversuch ist nicht nur der Weg der Zufuhr, sondern auch der Zeitpunkt der Injektion wichtig (FROMHERZ). Die Wasserdiurese wird nach FROMHERZ bei Hunden durch eine mit der Wasserbelastung gleichzeitig durchgeführte Injektion verzögert, durch eine vorhergehende subcutane Injektion deutlich, durch die gleichzeitige intravenöse Injektion aber wesentlich beschleunigt. Eine kurz dauernde Diureseförderung nach intravenöser Einspritzung eines Auszuges hat auch MACFARLANE an nicht narkotisierten Kaninchen im Wasserversuch beobachtet.

In der Wirkung des H.H.E. auf die Wasserdiurese beim Menschen unterscheiden MODRAKOWSKY und HALTER zwei Perioden. In der ersten Periode wird die Diurese 4 Stunden lang gehemmt, in der zweiten wird das zurückgehaltene Wasser ausgeschwemmt. Die in der zweiten Periode zu beobachtende Polyurie kann so hohe Grade erreichen, daß die Tagesmenge des Harnes größer werden kann als ohne Darreichung des H.H.E. Auch die Beobachtungen von BRUNN, OEHME, VEIL, FROMHERZ, LABBÉ, VIOLLE und AZÉRAD u. a. sprechen dafür, daß die Tagesmenge des Urins selten vermindert, manchmal vermehrt wird.

FROMHERZ meint, daß die Wirkung des H.H.E. zweiphasisch ist. Er nimmt an, daß der H.H.E. in der ersten Phase diuresehemmend, in der zweiten Phase aber diuresefördernd wirkt. Die Auffassung dieses verdienstvollen Forschers ist aber, worauf wir noch später zurückkommen werden, mit verschiedenen experimentellen Beobachtungen nicht in Einklang zu bringen. Auf Tabelle 2 sieht man die starke Wirkung des H.H.E. auf die Wasserdiurese.

Tabelle 2.

| Zeit             | Urinmenge<br>ccm | Spezifi-<br>sches<br>Gewicht | NaCl<br>% | NaCl<br>g | Bemerkung                               |
|------------------|------------------|------------------------------|-----------|-----------|---|
| I. Versuchstag.  |                  |                              |           |           |   |
| 8 Uhr            | 330              | 1005                         | 0,37      | 1,22      | Zufuhr von<br>1500 ccm H <sub>2</sub> O |
| 9 „              | 800              | 1002                         | 0,06      | 0,48      |   |
| 10 „             | 540              | 1004                         | 0,20      | 1,8       |   |
| II. Versuchstag. |                  |                              |           |           |   |
| 8 Uhr            | 40               | 1015                         | 0,98      | 0,39      | id. plus 1 ccm<br>Pituglandol           |
| 9 „              | 22               | 1030                         | 2,13      | 0,46      |   |
| 10 „             | 130              | 1003                         | 0,05      | 0,07      |   |

Tabelle nach FRANK.

Nach der Zufuhr von abundanten Wassermengen entwickelt sich bei Tieren das Bild der Wasservergiftung (WEIR, LARSSON und ROWNTREE, FROMHERZ, GÖMÖRI und MOLNÁR). Die Tiere werden hypotonisch, ataktisch, bekommen klonische Zuckungen und verfallen in ein Koma, das zum Tode führen kann. Die Tiere gehen nicht etwa infolge des erhöhten intrakraniellen Druckes, sondern an schweren Störungen der Osmoregulationen zugrunde. Das zugeführte Wasser wird vor allem in der Muskulatur, dann auch in der Leber und schließlich auch im Zentralnervensystem retiniert (GÖMÖRI und MOLNÁR). Das Bild der Wasservergiftung wurde auch beim Menschen beobachtet (ROWNTREE, PARHON, LESNE, LIÈVRE und BOUQUIEN). PARHON berichtet von einem an Diabetes insipidus leidenden 3<sup>1</sup>/<sub>2</sub>-jährigen Kind, bei dem nach nasaler Zufuhr von Pituitrin Schwellungen der Subcutis, Hydrothorax, Ascites, sowie eine tiefe Benommenheit gleichzeitig mit der typischen Wirkung auf die Diurese auftraten.

Gewisse Narkotica (Paraldehyd) heben manchmal auch nach Wasserzufuhr und subcutaner Injektion des Auszuges die Antidiurese auf (MOLITOR und PICK, BUSCHKE, KUGEL). Es spielt aber dabei, wie es die älteren Versuche von KONSCHEGG und SCHUSTER an mit Urethan narkotisierten Kaninchen beweisen, die Menge des Extraktes eine nicht unwesentliche Rolle. Die genannten Forscher haben per os Wasser zugeführt und 2 Stunden später H.H.E. intravenös eingespritzt. Unter diesen Bedingungen haben sie nach kleineren Dosen eine vorübergehende Beschleunigung der Diurese, nach größeren aber immer eine Hemmung gefunden.

Innerhalb kurzer Frist wiederholt intravenös eingespritzt, wirkt der H.H.E. beim narkotisierten Tiere schwächer diuretisch (SCHÄFER und HERRING, DAHLE und LAIDLAW, OEHME), wenn auch diese Wirkung nicht so schnell erlischt wie der blutdrucksteigernde Effekt. Dagegen wird beim Diabetes insipidus-Kranken auch nach jahrelang anhaltender Behandlung oder im Tierversuch nach Wasserzufuhr und subcutaner Einspritzung des Auszuges die Diuresehemmung nicht schwächer. Die diuresehemmende Wirkung des H.H.E. ist im Gegenteil so beständig, daß sie sich zur Standardisierung der verschiedenen Präparate eignet. Ein solches Verfahren wurde nach peroraler Wasserzufuhr an Blasenfistelhunden (KESTRANEK, MOLITOR und PICK) oder nach intraperitonealer Injektion von 1 ccm Wasser an Ratten (GIBBS) empfohlen. Nach den Untersuchungen von GLAUBACH und MOLITOR liefert die Wertbestimmung von Hinterlappenpräparaten mittels der Uterusmethode und der Diuresehemmung die gleichen Ergebnisse. Für die Prüfung der diuresehemmenden Wirkung eignen sich Hund, Ratte und Maus.

Als Maß der Wirkungsstärke der verschiedenen Hinterlappenpräparate kann die Wirksamkeit der VOEGTLINSchen Trockenpulver dienen (Bereitung s. bei TRENDELENBURG). Bei Hunden und Kaninchen rufen 0,003 VOEGTLIN-Pulver = 0,02 mg frische Hinterlappensubstanz eine Diuresehemmung hervor (BILJSMA). Beim gesunden Menschen erweist sich die subcutane Zufuhr eines Auszuges von 6,4 mg frischer Hinterlappensubstanz noch unwirksam, während 10 mg schon diuresehemmend wirken.

**e) Beeinflussung der Antidiurese durch verschiedene Pharmaca und durch die Vorperiode.** Es wurde versucht, die Wirkung des H.H.E. auf die Nierentätigkeit mit verschiedenen, auf die Harnabsonderung wirkenden Mitteln zu beeinflussen. Hypertonische Salzlösungen können, intravenös eingespritzt, im

Tierversuch die Diuresehemmung durchbrechen (MOLITOR und PICK, ADOLPH und ERICSON, MACFARLANE). MACKERSIE fand jedoch, daß in Narkose nach peroraler Wasserzufuhr durch Injektion von 1—2 ccm 20%iger  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -Lösung die Diurese nicht in Gang gesetzt werden kann. Gefäßerweiternde Mittel (Amylnitrit, Papaverin, Nitroglycerin) beeinflussen die Diuresehemmung nicht. Nach experimentellen Nierenschädigungen (Cantharidinnephritis) bleibt die Wirkung des H.H.E. auf die Diurese aus. (MOLITOR und PICK). Gefäßverengernde Mittel (Adrenalin, Gynergen) rufen mit H.H.E. kombiniert eine verstärkte Antidiurese hervor. (LEBERMANN). Mit dem Einfluß der verschiedenen Hormone auf die Antidiurese beim Menschen hat sich LEBERMANN beschäftigt. Thyroxin ist einflußlos. Sexualhormone, ferner kleine Dosen von Insulin verstärken die Diuresehemmung, kleine Dosen von Insulin schwächen sie ab. Thymusextrakt und nicht spezifische Eiweißspritzen verstärken die Antidiurese (GRAF-PANCSOVA).

Die Wirkung der diuresefördernden Mittel auf die Antidiurese am Menschen haben FRANK, HITZENBERGER und MERCKLER, RAAB geprüft. Nach intramuskulärer Einspritzung von 1,5 ccm Novasurol oder Salyrgan war der Auszug bei Ödemen wirkungslos (RAAB). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten HITZENBERGER und MERCKLER an kardial dekompensierten Patienten. In einer Versuchsreihe an Stoffwechselgesunden Menschen hatte RAAB die Salyrgan- bzw. Harnstoffverabreichung mit Wasserzufuhr kombiniert. Nach vorangehender Wasserbelastung wurde die Salyrgandiurese um etwa 30% vermindert. Auch bei der Kombination von Wasseraufnahme, Pituisan und Harnstoff zeigte sich eine deutliche Abschwächung der Antidiurese, die je nach der Menge des per os aufgenommenen Harnstoffes mehr oder weniger stark zur Geltung kommt. Nach FRANK wird die Novasuroidiurese durch Pituglandol vollkommen hintangehalten. Die genauere Betrachtung der Versuchsdaten von FRANK zeigt, daß es sich weder um eine vollkommene Unterdrückung der Novasurol- oder Pituglandolwirkung handelt, sondern um eine gegenseitige Abschwächung der Effekte beider Mittel. Wenn die Versuchspersonen eine nicht zu konzentrierte Lösung von  $\text{NaCl}$ ,  $\text{Na}_2\text{HCO}_3$ ,  $\text{NaHPO}_4$ ,  $\text{KCl}$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{MgCl}$ , Harnstoff oder Traubenzucker zu sich nehmen, wird die Diuresehemmung nicht beeinflusst (DANIEL und HÖGLER).

Die oben besprochenen Versuche beweisen, daß sich die Wirkungen des H.H.E. einerseits und osmotisch wirksamer sowie diuresefördernder Pharmaca andererseits je nach der entsprechenden Wirkungsstärke und Dosierung gegenseitig abschwächen können.

Die Bedeutung der Vorperiode für die Pituitrindiurese hatten an Hunden BILJSMA und FROMHERZ, an Menschen DANIEL und HÖGLER untersucht. Nach BILJSMA tritt nach kochsalzärmer Ernährung die Diuresehemmung nur nach größeren Extrakt Dosen auf. FROMHERZ fand, daß weder kochsalzfreie, noch kochsalzreiche Ernährung die Hypophysinwirkung beeinflusst. Ähnlich wie FROMHERZ an Hunden, hatten DANIEL und HÖGLER an Menschen keinen Einfluß der Vorperiode auf die Antidiurese finden können. Wenn aber dem Hunde täglich sehr große Mengen Kochsalz (10 g pro Tag) verabreicht werden, dann kehrt sich die diuresehemmende Wirkung des Extraktes in eine diuresefördernde um. Wie erwähnt, fanden MODRAKOWSKY und HALTER, ebenso wie FROMHERZ in Tierversuchen, bei kochsalzreich ernährten Menschen, daß der

H.H.E. diuresefördernd wirkt. FROMHERZ folgert daraus, daß die Vorperiode nur unter den extremsten Bedingungen, bei Überlastung der Niere mit Kochsalz die Extraktwirkung beeinflußt.

## 2. Molendiurese.

Die zweite charakteristische Wirkung des H.H.E. besteht in der Förderung der Molendiurese. Gleichzeitig mit der Hemmung der Wasserdiurese steigt die Konzentration des Harnes bei Tieren und bei Gesunden und bei Diabetes insipidus-Kranken an (VAN VELDEN, GRAUL, LICHTWITZ und STROHMEYER, RÖMER, THÖRNER, EISNER, BAB, GORKE, MODRAKOWSKY und HALTER, LABBE und VIOLLE, POULSSON u. a.). Die Konzentrationszunahme läßt sich auch mittels Farbstoffeinspritzungen feststellen. Bei intakten Tieren tritt die Hemmung der Wasserdiurese parallel mit der Ausscheidung eines gleichzeitig eingespritzten Farbstoffes auf (FUJIMOTO).

Es fragt sich, ob diese Konzentrationszunahme des Harnes dadurch zustande kommt, daß die Wasserausscheidung eingeschränkt, die Kochsalzausscheidung aber nicht beeinflußt wird, oder aber dadurch, daß der H.H.E. eine aktive Chloridausschüttung bewirkt. Einige Forscher vertreten die Auffassung, daß das Hypophysenhormon nur den Wasserstoffwechsel, aber nicht die Salzausscheidung beeinflußt (OEHME, VEIL, LICHTWITZ, BIANCARDI u. a.). Diesen Eindruck kann man tatsächlich gewinnen, wenn man bei gesunden Menschen und Tieren im Wasserversuch oder bei konstanter Wasser- und Trockensubstanzzufuhr die absoluten Mengen der ausgeschiedenen Kochsalzmengen mit und ohne H.H.E. vergleicht. So z. B. wurde in einem Selbstversuch von OEHME während der Pituitrinperiode 0,912 g (1,3%), in einem anderen Versuch 0,812 g (1,09%) NaCl ausgeschieden; ohne Pituitrin betrug der Kochsalzgehalt des Urins 0,820 g (0,258%).

Es gibt aber Bedingungen, unter denen die chloridausschwemmende Wirkung des H.H.E. deutlich zutage tritt. Sehr lehrreich sind hierfür die Versuche von FROMHERZ an kochsalzarm und kochsalzreich ernährten Hunden. Das kochsalzreich ernährte Tier schied im Wasserversuch in 6 Stunden 2,74 g mit Hypophysin 2,94 g Kochsalz aus. Der Unterschied ist also nicht wesentlich. Ganz anders bei kochsalzarm ernährten Hunden. In diesem Versuch wurde ohne Hypophysin 0,047 g, mit Hypophysin 2,76 g NaCl, also die 50fache Menge ausgeschieden. Es ergibt sich also, wie FROMHERZ hervorhebt, „daß das Tier bei Kochsalzmangel imstande ist, sich auch bei starker Wasserdiurese fast absolut vor Kochsalzverlust zu schützen. Diese Fähigkeit geht während der ersten (diuresehemmenden) Phase der Hypophysinwirkung verloren, und die Kochsalzausschüttung tritt fast in der gleichen Stärke auf wie bei kochsalzreicher Ernährung, obwohl hier ein Verlust entsteht, den der Organismus ohne diese Giftwirkung mit fast quantitativem Erfolg zu vermeiden bestrebt ist.“

Einen Anstieg des absoluten und relativen Kochsalzgehaltes des Urins haben FREY und KUMPIESS, GOLLWITZER-MEYER und RABL auch beim Menschen gefunden. Eine mächtige chloridausschüttende Wirkung beim nicht narkotisierten Hund haben STEHLE und BOURNE beobachtet.

Es gibt auch noch andere Beweise dafür, daß das Hypophysenhormon nicht nur den Wasserstoffwechsel, sondern auch den Salzstoffwechsel beeinflußt. Die Chloridausscheidung wird nicht nur während der Antidiurese gesteigert, sondern

auch nach Injektion kleiner Dosen oder nach intravenöser Einspritzung des Auszuges, wenn eine vermehrte Harnausscheidung eintritt (BUSCHKE, MACFARLANE). Diese Wirkung bleibt auch in der Narkose nicht aus (BUSCHKE). Nach intravenöser Injektion hypertonischer Kochsalzlösung erscheint im Harn unter Pituitrin bedeutend mehr Kochsalz als im Kontrollversuch (GERÉB und LÁSZLÓ). Außer der Chlorabgabe steigt auch der Na-, K-, Mg-, Ca- und P-Gehalt des Urins (STEHLE). Nach INTYRE und SIEVERS dagegen nimmt im Urin vorwiegend die Kaliumausscheidung zu (10—100%), während die Kalkabgabe etwas vermindert ist. Beim Menschen nehmen nach Pituitrin die totalen fixen Basen und das Natrium des Harnes zu, das Ammoniak und die Acidität des Harnes jedoch ab (POULSSON).

### 3. Blutwassergehalt.

Die Wirkung des H.H.E. auf den Wassergehalt des Blutes wurde bei verschiedenen Tierrassen unter den verschiedensten Versuchsbedingungen untersucht.

An Hunden haben UNDERHILL und PACK, MOLITOR und PICK, FROMHERZ, KOLLS und GEILING entsprechende Versuche durchgeführt. Am narkotisierten Tier tritt nach Einspritzung des Pituitrins eine kurzdauernde Erhöhung des Bluthämoglobingehaltes auf (KOLLS und GEILING). FROMHERZ untersuchte in 3 Fällen den *Eiweißgehalt* des Blutes refraktometrisch. In einem Fall war eine wesentliche Verminderung der Eiweißwerte festzustellen (von 8,6—7,02%), in 2 Fällen wurden keine ausgeprägten Schwankungen beobachtet. Die eingespritzten Hypophysinmengen waren ziemlich hoch (1,5—2,0 und 3,0 ccm). Bei gleichzeitiger Zufuhr von Wasser und Hypophysin hatte FROMHERZ eine bedeutende Blutverdünnung beobachtet. UNDERHILL und PACK untersuchten den Wassergehalt des Blutes mittels Hämoglobinbestimmungen nach COHEN und SMITH (Fehlergrenze 5%). Nach intravenöser Injektion von 2 ccm Pituitrin wurde eine ausgeprägte Blutverdünnung festgestellt. Die Verminderung des Hämoglobingehaltes betrug ungefähr 20% und hielt 3 Stunden an.

An Kaninchen wurden von MIURA, BUSCHKE, PARTOS und KATZ-KLEIN, ROBOZ Untersuchungen durchgeführt. Der H.H.E. ruft bei Kaninchen immer eine starke Blutverdünnung hervor. Die Blutverdünnung tritt mit besonderer Klarheit bei wasserreich ernährten Tieren auf (PARTOS und KATZ-KLEIN). Sie ist desto größer, je größer die eingeführten Extraktmengen sind (Abb. 1, 2). Nach peroraler Wasserbelastung (BUSCHKE) oder nach subcutaner Ringerzufuhr ist die Hydrämie bedeutend größer, wenn H.H.E. gegeben wird. Die Vermehrung des Blutwassergehaltes durch H.H.E. ist bei Kaninchen auch nach Nephrektomie zu beobachten (MIURA, BUSCHKE). Schon die Nephrektomie allein verursacht eine Blutverdünnung, die Hydrämie wird aber durch H.H.E. wesentlich verstärkt.

Beim nüchternen Menschen haben MODRAKOWSKY und HALTER eine beträchtliche Blutverdünnung gefunden. Am Normaltage kam bei der nüchternen Versuchsperson ein mäßiger Anstieg des Serumeiweißes zur Geltung, während die Hämoglobinkurve eine angedeutete Tendenz zur Abnahme zeigte. Nach Pituitrininjektion trat eine starke Senkung der Eiweiß- und Hämoglobinwerte zutage. In 1½ Stunden sanken die Eiweißwerte von 7,5 auf 6,8%. Zu



ähnlichen Ergebnissen kam O. STEUDING. Nach der Einspritzung von 5 ccm Pituglandol trat eine deutliche Senkung der Eiweißwerte ein.

Tabelle 3.

| Zeit     | NaCl<br>%         | Eiweiß<br>% |
|----------|-------------------|-------------|
|          | 0,58              | 8,6         |
|          | 0,58              | 8,6         |
|          | 5 ccm Pituglandol |             |
| 10 Min.  | 0,59              | 8,7         |
| 30 „     | 0,60              | 8,6         |
| 40 „     | 0,55              | 8,3         |
| 50 „     | 0,51              | 7,9         |
| 1 Stunde | 0,54              | 7,8         |

Tabelle nach OLGA STEUDING.

RAAB hat den Wassergehalt des arteriellen und venösen Blutes nach Pituisaninjektionen untersucht. (*Methode:* Bestimmung des Bluttrockensubstanzgehaltes.) Es zeigte sich, daß von 10 Versuchen 9mal 1 Stunde nach der Injektion das Venenblut einen höheren Wassergehalt besitzt. Nach BAUER und ASCHNER kommen im Blute hungernder Menschen nach Injektion von H.H.E. keine regelmäßigen Veränderungen im Blutwassergehalt vor. Von 5 Fällen war 3mal refraktometrisch keine Senkung des Eiweißgehaltes festzustellen. In einem Fall trat eine geringe, in einem zweiten eine beträchtliche Verminderung des Bluteiweißgehaltes ein. Neuerdings hat POULSSON Untersuchungen an fastenden gesunden Menschen vorgenommen. Die Untersuchung des Blutwassergehaltes wurde mittels der Bestimmung der Plasmaproteine und des Hämoglobingehaltes des Blutes nach BÜRCKER vorgenommen. Zur Bestimmung der Plasmaproteine beschreibt POULSSON ein eigenes, sehr genaues Verfahren. In 11 von 25 Fällen war ein Sinken der Hämoglobin- und Eiweißwerte eingetreten. In 6 Fällen betrug diese Senkung mehr als 5%. In den anderen Fällen handelte es sich höchstens um 2—3%.

Im Pituitrin-Wasserversuch ist beim Menschen die Blutverdünnung wesentlich größer als im Kontrollversuch ohne Pituitrin (MODRAKOWSKY und HALTER, BRUNN, BRIEGER und RAWACK, LEBERMANN, POULSSON, KUCHARSKY u. a.). Nach KUCHARSKY befindet sich 40% des eingeführten Wassers im Blut.

Nach intravenöser Infusion von 1,5 Liter physiologischer Kochsalzlösung verlaufen nach BAUER und ASCHNER die Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben mit und ohne Pituitrin in der gleichen Weise. RAAB teilt zwei Versuche mit, die an stoffwechselgesunden Menschen nach der intravenösen Infusion von 1 Liter Normosallösung durchgeführt wurden. Es zeigte sich, daß unmittelbar nach der Infusion abgenommenes Blut bei Anwendung von Pituisan einen etwas höheren Wassergehalt aufweist als ohne dasselbe, auch klingt die Hydrämie in den Pituisanversuchen verzögert ab. In den Kaninchenversuchen von FREY verschwindet eine Thyrodelösung unter Pituitrin anfangs langsamer, in einem späteren Stadium etwas rascher als dem Blut als in den Kontrollversuchen. Über das Schicksal der intravenös infundierten Salzlösungen verdanken wir die eingehendsten Untersuchungen LAMSON, HINES, LEESE und JACOBS. Die Versuche wurden am nicht narkotisierten Hunde vorgenommen. Es wurden in die Vena saphena 15—25 ccm Ringerlösung pro Kilogramm Körpergewicht infundiert und die Harnmenge, der Blutwassergehalt (Hämoglobin und Eiweißbestimmungen) während und 3 Stunden lang nach der Infusionsperiode bestimmt. Es ergab sich, daß unter Pituitrin die Ringerlösung aus dem Blute viel langsamer verschwindet als ohne Pituitrin. Der Unterschied tritt besonders bei nephrektomierten Hunden deutlich hervor. Diese Reaktion verschwindet in der Äthernarkose.

RAAB hatte eine endogene Hydrämie beim Kaninchen durch intravenöse Einspritzung einer Glykogenlösung hervorgerufen und den Ablauf dieser Glykogenhydrämie mit und ohne Pituisan beobachtet. Die Glykogenhydrämie zeigt starke Schwankungen (maximale Steigerung des Blutwassers 2—6%), erreicht ihren Höhepunkt 3—9 Stunden nach der Injektion und wird durch Einströmen von Wasser ins Gewebe verursacht. Bei Anwendung von Pituisan waren zwar die erreichten Blutverdünnungsmaxima im Durchschnitt etwas niedriger als die der Kontrolltiere, der Verfasser betont aber, daß diesem Unterschied keine wesentliche Bedeutung beizumessen ist, da die spontanen Variationen auch große Schwankungen aufweisen. In weiteren Untersuchungen hatte RAAB die Wirkung der Kombination von diuresefördernden Mitteln und Pituisan auf den Wassergehalt des Blutes untersucht. Die Ergebnisse dieser Versuche lassen sich in folgendem zusammenfassen: Wasseraufnahme + Salyrgan führt zu einer starken Bluteindickung; bei Anwendung von Pituisan ist diese Bluteindickung geringer. Nach Wasseraufnahme + Harnstoff per os (40—100 g) ist auch eine Bluteindickung festzustellen, die aber wesentlich geringer ist als in den Salyrgan-Wasserversuchen; nach Wasseraufnahme + Harnstoff + Pituisan aber wird die bluteindickende Wirkung des Harnstoffes durch die Pituitrinhydrämie überdeckt.

Unsere Kenntnisse über die Wirkung des H.H.E. auf den Blutwassergehalt lassen sich dahin zusammenfassen, daß der H.H.E. eine deutliche Blutverwässerung verursacht. Diese Blutverdünnung kommt nicht unter jeder Versuchsbedingung eindeutig zum Vorschein. Gesunde Menschen zeigen nur geringe Veränderungen. Das geeignetste Versuchsobjekt für diese Wirkung des H.H.E. scheint das Kaninchen zu sein. Nach Eingriffen, die Veränderungen im Wassergehalt des Blutes hervorrufen (Blutverdünnung, Bluteindickung), tritt diese Wirkung des H.H.E. am deutlichsten zutage. Die Wirkung des H.H.E. auf den Blutwassergehalt läßt sich, wie wir es später noch ausführlicher besprechen werden, auch beim Diabetes insipidus-Kranken deutlich demonstrieren.

#### 4. Blutchlorgehalt.

Veränderungen des Blutchlorgehaltes durch Anwendung von H.H.E. untersuchten beim Menschen ohne gleichzeitige Wasserzufuhr MODRAKOWSKY und HALTER, BAUER und ASCHNER, FRANK, POULSSON, DROUET, VERAİN und COLESON, nach Wasserzufuhr BRUNN, BRIEGER und RAWACK, MODRAKOWSKY und HALTER, GOLLWITZER-MEYER und RABL, an Hunden mit und ohne Wasserzufuhr FROMHERZ, an Kaninchen GOLLWITZER-MEYER (Natriumbestimmungen), BUSCHKE, an nephrektomierten Kaninchen MIURA und BUSCHKE. Auch beim Diabetes insipidus ist unter verschiedenen Bedingungen (Durstversuch, Aderlaß) (VEIL, E. MEYER und R. MEYER-BISCH, GORKE, BAUER und ASCHNER, ISAAC und SIEGEL) der Chlorgehalt des Blutes untersucht worden.

Vergleicht man die Veränderungen des Blutchlors unter H.H.E. ohne Berücksichtigung der Hydrämie, die teils durch den H.H.E., teils durch die Wasserzufuhr bedingt ist, so erhält man stark auseinandergehende Ergebnisse.

**a) Versuche beim Menschen ohne Wasserzufuhr.** Bei der gleichen konstanten Diät und Zulage von 10 g Kochsalz nimmt der Chlorgehalt des Blutes nach H.H.E. zu. Bei kochsalzärmer Diät tritt statt des Anstieges ein Abfall ein (MODRAKOWSKY und HALTER). Unter 8 Fällen von BAUER und ASCHNER blieb

bei 7 der Blutchlorgehalt unverändert, in 1 Fall stieg das Chlor an. FRANK hatte in 1 Fall eine Senkung, POULSSON keine wesentlichen Veränderungen, DROUET, VERAÏN und COLESSON in 12 Fällen Vermehrung, in 6 Fällen Verminderung des Chlorgehaltes im Serum bzw. Plasma festgestellt.

**b) Versuche beim Menschen mit Wasserzufuhr.** Nach MODRAKOWSKY und HALTER nimmt das Blutchlor zu; GOLLWITZER-MEYER und RABL, ROBERT fanden eine Abnahme, BRUNN keine Veränderungen.

**c) Versuche bei Diabetes insipidus-Kranken.** Bei hyperchlorämischen Fällen findet sich nach Anwendung von H.H.E. meist ein Sinken des Blutchlorspiegels (GORKE), bei Hypochlorämikern ein Anstieg (ISAAC und SIEGEL). Die Wirkungen des H.H.E. auf den Blutchlorgehalt im Durstversuch und nach Aderlassen wird S. 512 ausführlich besprochen (s. Kapitel 5). Es sei hier nur so viel vorweggenommen, daß unter diesen Bedingungen der Blutchlorspiegel ansteigt.

**d) Versuche am Hunde und am Kaninchen.** FROMHERZ berichtet über drei Versuche am Hunde mit und über drei Versuche ohne Wasserzufuhr. Er fand in diesen Versuchen eine Senkung des Blutchlorspiegels nach Anwendung von H.H.E. Aus seinen Tabellen nach Wasserzufuhr ergibt sich eine beträchtliche Senkung des Blutchlorspiegels, die Ergebnisse ohne Wasserzufuhr scheinen der Einheitlichkeit zu entbehren. Nach KL. GOLLWITZER-MEYER nimmt beim nüchternen Kaninchen der Na-Gehalt des Blutes zu. Wenn der Chlorgehalt des Blutes durch intravenöse Injektion einer hypertonen Kochsalzlösung künstlich emporgetrieben wird, steigt unter H.H.E. das Blutchlor zunächst steiler an, um in einer zweiten Phase schneller abzusinken. In dieser letzteren Phase nimmt der Chlorgehalt des Harnes, wie erwähnt, stark zu (GERÉB und LÁSZLÓ).

Diese Arbeiten berichten über jede erdenkliche Möglichkeit in den Veränderungen des Blutchlorgehaltes. Ein ganz anderes Bild ergibt sich, wenn man die Hydrämie und die übrigen Versuchsbedingungen berücksichtigt. Dann stellt es sich heraus, daß der H.H.E. den Chlorgehalt des Blutes erhöht. Eine Senkung des Blutchlorgehaltes hatten MODRAKOWSKY und HALTER am kochsalzarm ernährten Menschen, FROMHERZ in Versuchen am Hunde mit und ohne Wasserzufuhr, DROUET und VERAÏN und COLESSON bei nüchternen Personen, KL. GOLLWITZER-MEYER und RABL, ROBERT nach Wasserzufuhr festgestellt. Im Falle von MODRAKOWSKY und HALTER (kochsalzarm ernährter Mensch), wo der Kochsalzgehalt des Blutes von 0,70 auf 0,675% abfiel, sanken die Eiweißwerte von 7,9 auf 7,2%, es war also eine deutliche Blutverdünnung vorhanden. Die Abnahme des Serumalbumingehaltes betrug 10%, die des Blutchlorgehaltes nur 4%. Man könnte also in diesem Fall eher von einem Anstieg, als von einer Senkung der Blutchlorwerte reden. FROMHERZ hebt unter seinen Versuchen besonders Nr. 66 hervor und betont, daß bei diesem sehr kochsalzreich gefütterten Tier unter der Wirkung des Hypophysins eine beträchtliche Senkung des Blutkochsalzes zu beobachten ist. Nun hatte aber FROMHERZ die Möglichkeit einer Blutverdünnung nicht in Betracht gezogen. Die Durchrechnung seiner Versuchsdaten von diesem Gesichtspunkt aus führt dann auch zu ganz anderen Ergebnissen. Die Berechnung wurde in folgender Weise durchgeführt: Es muß zunächst aus der prozentualen Verminderung der Eiweißwerte die Größe der Blutverdünnung berechnet werden, dann aber aus dem prozentuellen Blutkochsalzgehalt die Gesamtmenge des Blutkochsalzgehaltes. In Tabelle 4, wo die Endresultate zusammengestellt sind, wurde die Gesamtblutmenge mit 7%

des Körpergewichtes angesetzt. Berechnungen dieser Art dienen sicher nur zur groben Orientierung; unterläßt man aber diese Korrektur, so können sich bei der Beurteilung der Ergebnisse Irrtümer einschleichen.

Laut Tabelle 4 ergibt es sich, daß 2 Stunden nach der Einspritzung des H.H.E. das Blut mehr Kochsalz enthielt als vor der Einspritzung, und selbst nach 4 Stunden zeigt der Blutkochsalzgehalt nur eine unwesentliche Verminderung. Auch aus einer Tabelle, die FRANK mitteilt, sowie aus den Ergebnissen von ROBERT ist ersichtlich, daß der Blutkochsalzgehalt nur scheinbar vermindert ist. ROBERT hebt hervor, daß die Erniedrigung der Milliäquivalentkonzentration

Tabelle 4.

| Zeit  | Serum-<br>eiweiß | Kochsalz             |            | Gewicht<br>des<br>Hundes<br>kg | Blut-<br>verdünnung<br>% | Gesamt-<br>blut-<br>menge | Kochsalz<br>in g<br>Gesamt-<br>blut |
|-------|------------------|----------------------|------------|--------------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
|       |                  | Gesamt-<br>blut<br>% | Serum<br>% |                                |                          |                           |                                     |
| 8 Uhr | 8,8              | 0,657                | 0,727      | 13500                          |                          | 945                       | 6,21                                |
| 10 „  | 6,85             | 0,612                | 0,654      |                                | 22,1                     | 1154                      | 7,06                                |
| 12 „  | 7,4              | 0,553                | 0,626      |                                | 16                       | 1096                      | 6,06                                |

in keinem Fall die des Trockengehaltes erreicht. In den Versuchen von KL. GOLLWITZER-MEYER und RABL an Menschen nach Wasserzufuhr wurde der Wassergehalt des Blutes nicht bestimmt. BRUNN hat zwar den Chlorgehalt des Blutes unverändert gefunden, teilt aber mit (ohne zahlenmäßige Angaben), daß der Wassergehalt des Blutes in den Hypophysen-Wasserversuchen bedeutend größer sei als in den Versuchen ohne Hypophysin. Dies spricht dafür, daß der Chlorgehalt des Blutes auch in diesen Versuchen zugenommen hat. Von den 8 Fällen von BAUER und ASCHNER änderte sich in 7 Fällen der Blutchlorgehalt nicht. In 3 Fällen war eine deutliche Verminderung der Eiweißwerte zu beobachten, in weiteren 3 Fällen waren die Eiweißwerte nicht angegeben.

Die bisherigen Ausführungen lassen sich dahin zusammenfassen, daß unter H.H.E. beim stoffwechselgesunden Menschen und Tier der Blutchlorgehalt mit und ohne Wasserzufuhr nie abnimmt, im Gegenteil eine Tendenz zur Zunahme zeigt. Diese Vermehrung des Kochsalzgehaltes wird durch die gleichzeitige Hydrämie oft verdeckt. Die nur scheinbare chlorsenkende Wirkung des H.H.E. beim hyperchlorämischen Diabetes insipidus wird in Kapitel 8 besprochen, wo wir den Einfluß des H.H.E. auf den Wasser- und Chlorgehalt des Blutes bei Diabetes insipidus-Kranken zusammenfassend darstellen werden.

Die blutchlorerhöhende Wirkung des H.H.E. konnte MIURA in einwandfreien Versuchen am nephrektomierten Kaninchen feststellen. Seine Untersuchungen wurden von BUSCHKE an größerem Tiermaterial nachgeprüft und bestätigt. Durch diese Versuche konnte der Beweis erbracht werden, daß der Chlorgehalt des Blutes nach der subcutanen Einspritzung von 0,3—0,5 Hypophysin in die Höhe geht. Die gleichzeitige Hydrämie (die in geringerem Grade bei nephrektomierten Tieren auch ohne Einspritzung des H.H.E. festzustellen ist), verdeckt zwar manchmal die Hyperchlorämie, rechnerisch läßt sich aber die Zunahme des Chlorgehaltes immer ermitteln (BUSCHKE). Am gesunden Kaninchen erreicht die Zunahme der Kochsalzkonzentration 1½ Stunden nach der Injektion den Höhepunkt. Die Senkung der Hämoglobinwerte erreicht ihr

Maximum  $2\frac{1}{2}$  Stunden nach der Injektion. Es scheint also, als ob die Hydrämie sekundär der Kochsalzausschüttung folgte (BUSCHKE).

##### 5. Über den Angriffspunkt des Hypophysenhinterlappenhormons

Von den Wirkungen des H.H.E. ist die Einschränkung der Wasserdiuresis die weitaus auffallendste. Für die Erklärung dieser Wirkung des H.H.E. bieten sich folgende Möglichkeiten.

**a) Die Resorption aus dem Magen-Darmkanal wird verzögert.** Die Versuche von KOREFF und MAUTHNER, die die Resorption von Milch, 1%iger Kochsalzlösung, 3—8% Magnesiumsulfatlösung und von Alkohol bei Ratten nach Einspritzung von 0,1—0,3 Pituitrin untersuchten, sprechen dafür, daß die Resorption dieser Stoffe verzögert wird. KOREFF und MAUTHNER führen die verzögerte Resorption auf den Krampf der Pylorusmuskulatur zurück. Die Untersuchungen von BUSCHKE zeigen dagegen, daß beim Hund der Krampf der Pylorusmuskulatur an der durch Pituitrin bedingten Diuresehemmung nicht beteiligt ist, denn auch bei den Hunden, die eine Gastro-enteroanastomose erhalten hatten, war die Einschränkung der Harnabgabe ungeschwächt deutlich sichtbar. Die Wasserresorption aus dem Magen-Darmkanal hatte SMIRK an Ratten nach Einspritzung von 0,1 cem Pituitrin und am Menschen mit einer Methode, die später besprochen wird, studiert. Er fand, daß die Resorption von Flüssigkeiten weder beim Menschen noch bei der Ratte eine Veränderung erleidet. In diesem Sinne sprechen auch die Versuche von CRAIGH, der bei Hunden und Katzen unter H.H.E. die Resorptionsänderung peroral zugeführter, gefärbter Flüssigkeiten untersuchte.

**b) Die Einschränkung der Wasserdiuresis könnte durch eine vermehrte extrarenale Wasserabgabe entstehen.** Nach der Einspritzung des Hinterlappenextraktes und Wasserzufuhr, wird die extrarenale Wasserabgabe erhöht (VEIL LICHTWITZ, BARANSKY, BUSSEL u. a. Diese Vermehrung der extrarenalen Wasserabgabe erreicht aber, wie es z. B. aus den Tabellen von BARANSKY und BUSSEL oder VEIL klar ersichtlich ist, nie einen solchen Grad, daß man durch sie die Hemmung der Harnabgabe erklären könnte.

**c) Der Extrakt greift am Zentralnervensystem an.** Unter physiologischen Bedingungen würde das Hormon durch den Hypophysenstiel in den 4. Ventrikel gelangen und auf die vegetativen Zentren einwirken (BIEDL, RÖMER, EISNER, MOLITOR und PICK) und könnte so indirekt auf dem Umwege des Zentralnervensystems den Wasser- und Salzstoffwechsel beeinflussen.

Es gibt einwandfreie Beweise dafür, daß das Hypophysensekret in den Liquor gelangt. Und zwar ist durch die histologischen Untersuchungen von HERRING erwiesen worden, daß Granula und Kolloidschollen aus dem Mittelhirn durch den Stiel ins Tuber cinereum wandern. Nach den histologischen Untersuchungen von COLLIN wandern die Kolloidtröpfchen teils längs perivaskulärer Lymphscheiden, teils längs der Interstitien zwischen Nervenfasern und Neuroglia durch das Infundibulum.

Für den Fall, daß der H.H.E. den Wasserstoffwechsel durch eine zentrale Angriffsweise beeinflussen würde, könnte man mit zwei Möglichkeiten rechnen. Die erste wäre, daß das Hypophysenhormon den zentralen Tonus des sympathischen Nervensystems erhöhen und auf diesem Wege, wie es GROTE annimmt

eine Diuresehemmung verursachen würde. Es ist ja bekannt, daß die Reizung des N. splanchnicus eine Oligurie hervorruft. Nun hat aber diese Wirkungsart keine Wahrscheinlichkeit für sich. Die zentrale Reizung des Sympathicus müßte nämlich eine gewaltige Blutdruckerhöhung hervorrufen, was aber bei denjenigen kleinen subcutanen Dosen, die die Diurese bereits mächtig hemmen, niemals vorkommt. Andererseits wissen wir auch, daß durch den H.H.E. unter physiologischen Bedingungen die Nierenzirkulation nicht wesentlich beeinflußt wird.

Eine andere Auffassung vertreten MOLITOR und PICK, die annehmen, daß der Wasserstoffwechsel zentral reguliert wird. Das Wasserzentrum befindet sich im Hypothalamus. Die Zufuhr großer unphysiologischer Wassermengen versetzt das Wasserzentrum in den Zustand der Übererregbarkeit, analog dem Zustande des Wärmezentrums im Fieber. Der H.H.E. übt nun auf das Wasserzentrum eine hemmende Wirkung aus. Die Beweisführung der Wiener Forscher stützt sich darauf, daß in der Paraldehydnarkose die Hypophysinantidiurese in den meisten Fällen ausbleibt. Als Erklärung nehmen die Autoren an, daß Paraldehyd das Großhirn narkotisiert, hierdurch die tiefer gelegenen Wasserzentren enthemmt, sie für die auf dem Blutweg wirksamen Reize ansprechbarer und für die Wirkung des Hypophysins unempfindlich macht.

Hierzu ist folgendes zu bemerken. Ort und Wirkungsmechanismus des Wasserzentrums sind noch bei weitem nicht klargestellt. Was die „Übererregbarkeit“ der Wasserzentren bedeutet, darüber wissen wir nichts. Verletzungen des Tubercinereum und des Bodens des vierten Ventrikels sind eher mit einer Zerstörung als mit einer Reizung gleichzusetzen; sie führen zu einer Polyurie.

JANSSEN hat in einer schönen Versuchsreihe die Annahme von MOLITOR und PICK entkräftet. Er bewies, daß bei Kaninchen, die für Diureseversuche durch wiederholte Wasserbelastungen sorgfältig geeicht wurden, der H.H.E. auch dann mit unverminderter Stärke wirksam ist, wenn das untere Halsmark oder das obere Brustmark durchtrennt oder wenn eine doppelseitige Vagotomie durchgeführt wurde. Gegen die Beweisführung von MOLITOR und PICK, daß der H.H.E. nach intralumbaler Einführung stärker wirkt als subcutan, wendet JANSSEN ein, daß der H.H.E. auch dann seine volle antidiuretische Wirkung ausübt, wenn das Rückenmark oberhalb der Injektionsstelle durchgetrennt worden war. JANSSENS Befunde werden durch die Untersuchungen von FEE und GODLOWSKY ergänzt. Nach FEE wirkt das Pituitrin bei decerebrierten Hunden antidiuretisch, wenn die Narkosewirkung vorüber ist. An der Aufhebung der H.H.E.-Wirkung ist also nicht die Enthemmung der Wasserzentren, sondern das Narkosemittel schuldig. GODLOWSKY hat zwar an Kaninchen, die nach MORITA decerebriert waren, eine Polyurie gefunden, aber die Wirkung des H.H.E. war nicht geschwächt.

Einen zentralen Angriffspunkt nehmen auf Grund klinischer Beobachtungen HOFF und WERMER, SILBERMANN an.

Es ist verschiedentlich gezeigt worden, daß die Diuresehemmung im Schlaf und in der Hypnose ausbleibt (HOFF und WERMER, LABBÉ, VIOLE und AZÉRAD). Die Extraktwirkung fehlt auch bei zentralen Schädigungen des Gehirns (Hirntumoren, postencephalitisches Gehirnveränderungen). In den Untersuchungen von HOFF und WERMER bei postencephalitischem Parkinsonismus waren die encephalitischen Herde im Corpus subthalamicum zu finden. Die von HOFF beschriebenen Hirntumoren drückten auf den Hypothalamus. BERINGER hatte

postencephalitische Diabetes insipidus-Kranke gegen Pituitrinwirkung resistent gefunden. Über interessante Beobachtungen berichtet neuerdings SILBERMANN. Er untersuchte 9 Fälle von Querschnittsunterbrechung des Rückenmarkes. In allen Fällen betraf die Läsion die Segmente bis  $C_4$ . In einem Fall saß die Läsion unterhalb von  $C_5$ . In den erstgenannten 9 Fällen fehlte die diuresehemmende Wirkung des Pituisans vollkommen. Besonders beweisend ist Fall 9, wo in  $C_2$ — $C_4$  eine meningitische Schwarte festgestellt wurde. Die Schwarte wurde durch eine Operation entfernt. Vor der Operation war Pituisan vollkommen unwirksam, nach derselben zeigte sich eine ausgeprägte, wenn auch nicht besonders starke Diuresehemmung. ADLERSBERG und PERUTZ fanden in einigen Fällen von Zwischenhirnerkrankungen eine deutliche Abschwächung der Antidiurese und starke Verkürzung der Quaddelzeit. Ähnlicherweise hatten MÉHES und MOLITOR im Tierversuch nach der Zerstörung des medialen Teiles des Hypothalamus eine Oligurie beobachtet. Die Wasserdurese wird nach diesem Eingriff durch den H.H.E. nicht mehr beeinflusst.

Es fragt sich, ob diese Ergebnisse unbedingt für den zentralen Angriff des H.H.E. sprechen. Wir glauben, daß eine andere Annahme, die wir in der Folge kurz besprechen werden, eine größere Wahrscheinlichkeit für sich hat.

HÖGLER und ZELL haben bewiesen, daß nach Zerstörung des Mittel- und Zwischenhirnes über die Vierhügelplatte hinaus die Wirkung des Insulins auf den Blutzucker bedeutend abgeschwächt wird, oder es tritt sogar eine paradoxe Reaktion auf. Zerstörung des Großhirns und der großen grauen Kerne bleibt wirkungslos. Es wird daraus geschlossen, daß ein Regulationsmechanismus im Mittelhirn die Empfindlichkeit der Gewebe gegenüber den Hormonen bestimmt. Durch entsprechende Versuchsanordnungen konnte der Beweis erbracht werden, daß die Nervenbahnen, welche diese regulatorischen Impulse in die Peripherie leiten, das Rückenmark vor dem 6. Halssegment verlassen. Die Annahme eines ähnlichen Regulationsmechanismus, der die Empfindlichkeit der Nieren und Gewebe gegen die Wirkung des H.H.E. bestimmen würde, ist mit den oben besprochenen klinischen Beobachtungen gut in Einklang zu bringen. Die experimentellen Ergebnisse stimmen mit den Befunden SILBERMANNs vollkommen überein, da nach SILBERMANN der H.H.E. nur bei denjenigen Segmentläsionen unwirksam wird, welche oberhalb von  $C_5$  liegen.

d) Über die Gewebswirkung des H.H.E. Als erster hat VEIL die Meinung geäußert, daß der H.H.E. die Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe erhöht. E. MEYER und R. MEYER-BISCH schlossen sich dieser Auffassung VEILs an. UMBER nimmt zwar eine Nierenwirkung an, mißt aber der Gewebswirkung des H.H.E. im Sinne VEILs eine große Bedeutung zu. Auch ZADEK, MOLITOR und PICK, DONATH und TANNER, LABBÉ, VIOLLE, GILBERT u. a. treten für eine solche Gewebswirkung des H.H.E. ein.

Versuche an kaltblütigen Tieren werden vielfach für Beweise einer extrarenalen Gewebswirkung des H.H.E. gehalten. Wir haben aber bereits darauf hingewiesen, daß es keineswegs entschieden ist, ob diese extrarenale Wirkung eine „Gewebswirkung“ ist. Im folgenden werden zunächst diejenigen Versuche besprochen, die für eine durch den H.H.E. bedingte erhöhte Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe verwertet worden sind.

Sehr wichtig in dieser Beziehung sind Untersuchungen über die Wirkung des H.H.E. auf den Lymphabfluß. An narkotisierten Tieren, bei denen eine

Ductus thoracicus-Fistel gemacht worden war, fanden E. MEYER und R. MEYER-BISCH Verminderung des Lymphabflusses. Diese Befunde wurden auch von MOMOSE, PETERSEN und HUGHES, BAILEY, DAVIS, WITTMAN und SCOTT bestätigt. Unter dem Einfluß von H.H.E. versiegt der Lymphabfluß für einige Minuten, nachher wird die Lymphströmung lange gehemmt. Der Übertritt der Farbstoffe in die Lymphe ist während der Hemmungszeit erschwert (SCHMIDT).

Es fragt sich, ob diese Versuche eine vermehrte Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe — wie es E. MEYER und R. MEYER-BISCH annehmen — beweisen?

BAUER und ASCHNER, FROMHERZ lehnen diese Folgerung entschieden ab. FROMHERZ erklärt die Verlangsamung des Lymphflusses mit den Drüsen- und Gefäßwirkungen des H.H.E. Vor allem kann hier an die Leberwirkung des H.H.E. gedacht werden. Wie bekannt, verschließt der H.H.E. gleichzeitig Lebervenen und Pfortadergebiet und verkleinert dadurch das Lebervolumen. Er verengt ferner, wie KROGH zeigte, die Capillaren und beeinflusst ihre Permeabilität. Nach POULSSON und TAINTER hemmt Pituitrin Exsudationsprozesse und die Entstehung von toxischen Ödemen beim Kaninchen. Diese Wirkungen des Pituitrins können bei der Hemmung des Lymphflusses eine ausschlaggebende Rolle spielen. Auch die Versuchsergebnisse von DONATH und TANNE, ferner FRÖHLICH und ZACK können eher mit einer Capillarwirkung, als mit einer erhöhten Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe erklärt werden (POULSSON, TRENDELENBURG). Nach DONATH und TANNE wird die Resorption des Fluorescins nach Pituitrineinspritzung verzögert. Dagegen haben WEISS und TELBISZ gefunden, daß eine subcutan eingespritzte Jodnatriumlösung im Speichel nach Einspritzung eines H.H.E. früher erscheint als in den Kontrollversuchen. Nach FRÖHLICH und ZAK ist der Austritt der Farbstoffe aus den Capillaren der Froschzunge durch Pituitrin verzögert.

Sehr interessant ist die Wirkung des H.H.E. auf die Resorptionszeit der intradermal eingespritzten physiologischen Kochsalzlösung (MACCLURE-ALDRICH-Reaktion). Es wurde in zahlreichen Versuchen festgestellt, daß unter H.H.E. die Resorptionszeit bedeutend verkürzt wird (O. KLEIN, ADLERSBERG und PERUTZ, BARANSKY und BUSSEL, KISS). Vorderlappenextrakte und die uteruswirksame Fraktion des Hinterlappenextraktes üben diese Wirkung nicht aus (ADLERSBERG und PAUL). Der Entstehungsmechanismus dieser Reaktion ist noch nicht geklärt; diese Versuche besagen aber unseres Erachtens nur, daß die Flüssigkeit unter H.H.E. schneller in die Haut eindringt; über die Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe sagen sie aber gar nichts aus.

Über die Wirkung des H.H.E. auf die Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe können wichtige Aufschlüsse erhalten werden durch Untersuchung der Verteilung einer größeren Flüssigkeitsmenge im Organismus mit und ohne Anwendung von H.H.E. Solche Versuche wurden nach peroraler, intravenöser und subcutaner Flüssigkeitszufuhr durchgeführt. Im Falle einer Gewebswirkung im Sinne einer erhöhten Wasserbindungsfähigkeit könnte man erwarten, daß die Verdünnung des Blutes gebremst wird. Das ist aber keineswegs der Fall. Nach Flüssigkeitszufuhr per os und Einspritzung eines H.H.E. ist, wie schon erwähnt, der Wassergehalt des Blutes immer höher als nach Wasserbelastung allein. In einem Versuch von MODRAKOWSKY und HALTER ließ sich rechnerisch ermitteln, daß von 2000 ccm Flüssigkeit 1300 ccm im Blute blieben und nur 700 ccm in die Gewebe übertraten. Die Verteilung des peroral eingeführten Wassers unter



Pituitrin hat neuerdings SMIRK beim Menschen mittels einer Methode untersucht, die es ermöglicht, Gewichtsveränderungen des Abdomens und der Extremitäten festzustellen. Durch diese Gewichtsbestimmungen konnte er über die Resorptionszeit und über die Verteilung der Flüssigkeit im Körper Anhaltspunkte gewinnen. Die Verteilung der Flüssigkeit im Organismus unter Pitressin ist nicht gleichmäßig. Die Blutverdünnung ist abnormal groß, und Gewichtszunahme der Extremitäten bleibt länger bestehen. Es handelt sich weder um eine Verzögerung der Resorption noch um eine übermäßig große Einströmung des Blutwassers in die Gewebe, aber auch nicht um eine Störung der Blut-Gewebsschranke, weil sich auch in den Geweben ein Wasserüberschuß vorfindet.

Nach intravenöser Infusion einer Salzlösung verschwindet die eingeführte Flüssigkeit aus dem Blute unter H.H.E. langsamer, wie die schon besprochenen, diesbezüglichen Untersuchungen von BAUER und ASCHNER, RAAB, FREY, LAMSON, HINES, LEESE und JACOBS bezeugen. Diese Reaktion könnte aber, worauf auch POULSSON hinweist, durch die Capillarwirkung des H.H.E. verursacht werden.

Dieser Einwand ist nun gegenüber meiner Versuchsanordnung hinfällig. Um die Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe zu prüfen, habe ich bei Kaninchen mit und ohne Hypophysin 50 ccm Ringerlösung subcutan infundiert, die ausgeschiedene Harnmenge und den Hämoglobingehalt des Blutes nach BÜRCKER bestimmt. Es ergab sich, daß nach Hypophysininjektion die Hydrämie immer größer ist als nach Infusion von Ringerlösung allein, und in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle auch größer als die Hypophysinhydrämie. Diese Befunde waren nun insofern nicht eindeutig, als das Hypophysin selbst eine Hydrämie hervorruft. Um diese Fehlerquelle zu vermeiden, habe ich Versuche mit Einspritzungen solcher Hypophysismengen durchgeführt, welche an sich nur eine unwesentliche Hydrämie verursachen. Über die Verteilung der Flüssigkeit gibt folgende Tabelle Aufschluß:

Tabelle 5.

| Stunden  | Hämoglobin<br>g | Verdünnung<br>% | Blutmenge<br>in ccm nach<br>Ringerinfusion | Blut-<br>verdünnung<br>ccm | Urinmenge<br>ccm | Rest-<br>wasser<br>ccm |
|--|-----------------|-----------------|--|----------------------------|------------------|------------------------|
| Versuch 63. 50 ccm Ringerlösung.                       |                 |                 |  |                            |                  |                        |
| —  | 11,6            | —               | 101,0                                      | —                          | —                | —                      |
| 1  | 11,0            | 5,2             | 106,2                                      | 5,2                        | 18               | 26,8                   |
| 2  | 11,3            | 2,6             | 103,6                                      | 2,6                        | 6                | 23,4                   |
| 3  | 11,6            | —               | 101,0                                      | —                          | 10               | 16,0                   |
| Versuch 112. 50 ccm Ringerlösung + 0,2 ccm Hypophysin. |                 |                 |  |                            |                  |                        |
| —  | 11,6            | —               | 101,0                                      | —                          | —                | —                      |
| 1  | 9,4             | 19,0            | 120,2                                      | 19,2                       | 3                | 27,8                   |
| 2  | 9,4             | 19,0            | 120,2                                      | 19,2                       | 3                | 24,8                   |
| 3  | 10,1            | 12,9            | 114,0                                      | 13,0                       | 2                | 29,0                   |
| 4  | 10,9            | 6,0             | 107,0                                      | 6,0                        | 4                | 32,0                   |
| 5  | 11,6            | —               | 101,0                                      | —                          | 11               | 27,0                   |
| 6  | 11,6            | —               | 101,0                                      | —                          | 22               | 5,0                    |

In der letzten Kolumne der Tabelle befinden sich Angaben über das Restwasser. Es schien notwendig, diesen Begriff einzuführen, da ein Teil der infundierten Ringerlösung nicht resorbiert wird und man nicht entscheiden kann,

ein wie großer Teil der Flüssigkeit sich unter der Haut und wieviel sich im Gewebe befindet. Der Begriff Restwasser umfaßt also die Gesamtmenge jenes im Organismus zurückgebliebenen Wassers, das nicht in der Blutbahn kreist. Wahrscheinlich strömt unter der Wirkung des Hypophysins bedeutend mehr Flüssigkeit in die Blutbahn als nach Ringerinfusion allein. Wenn die Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe erhöht wäre oder die Capillarwirkung des H.H.E. bei dieser Reaktion eine Rolle spielen würde, dann müßte eben das Gegenteil dieser Reaktion beobachtet werden.

Es konnte also durch verschiedene Versuchsanordnungen, deren Ergebnisse untereinander vollkommen übereinstimmen, der Beweis erbracht werden, daß der H.H.E. beim normalen Mensch und Tier die Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe nicht erhöht.

Ist also irgendeine wesentliche Gewebswirkung des H.H.E. nicht vorhanden?

Versuche an gesunden und kranken Menschen und Tieren sprechen entschieden dagegen. Nur handelt es sich bei dieser Gewebswirkung nicht um eine Erhöhung der Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe. Es wurde besprochen, daß der H.H.E. den Blutwasser- und Chlorgehalt erhöht. Auf welchem Wege entstehen nun diese Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes?

Die Blutverwässerung könnte durch Erhöhung des osmotischen Druckes der Bluteiweißkörper bedingt werden. In diesem Falle würden die Eiweißkörper Wasser in die Blutbahn einziehen. Die diesbezüglichen Untersuchungen führten aber zu keinen eindeutigen Ergebnissen. Nach ELLINGER wird die Wasserbindungsfähigkeit der Blutkolloide während der Diureseförderung vermindert und in der Diuresehemmung vermehrt. BONSMANN hatte das Verhalten des kolloid-osmotischen Druckes und der Eiweißfraktion im Serum auf der Höhe der Tönephinwirkung beim Hunde geprüft und konnte keine wesentlichen Veränderungen feststellen. Nach Untersuchungen von MALKIN wird der kolloid-osmotische Druck der Eiweißkörper nicht erhöht, sondern erniedrigt.

Die Hydrämie könnte auch durch eine renale Hemmung der Wasserausscheidung entstehen. Dagegen sprechen aber mehrere Umstände, denn die Hydrämie kann z. B. auch dann beobachtet werden, wenn gleichzeitig eine Diureseförderung auftritt. Man könnte auch annehmen, daß bei den großen, diuresehemmenden Dosen die Hydrämie nur durch eine auf Nierensperre zurückzuführende Wasserretention verursacht wird. Daß dies aber nicht der Fall ist, zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6.

| Stunden   | Hämo-<br>globin<br>g | Verdünnung<br>% | Verdünnung<br>cem | Spontan-<br>diurese | Hemmungs-<br>diurese | Differenz | Rest-<br>hydrämie |
|---|----------------------|-----------------|-------------------|---------------------|----------------------|-----------|-------------------|
| Versuch 86. Kaninchen Nr. 11, 2250 g Gewicht. 0,3 cem Hypophysin. |                      |                 |                   |                     |                      |           |                   |
| —   | 11,3                 | —               | —                 | —                   | —                    | —         | —                 |
| 1   | 9,3                  | 17,7            | 27,8              | 7                   | 4                    | 3         | 24,8              |
| 2   | 9,2                  | 18,6            | 29,2              | 7                   | 4                    | 6         | 23,2              |
| Versuch 70. Kaninchen Nr. 9, 2250 g Gewicht. 0,5 cem Hypophysin.  |                      |                 |                   |                     |                      |           |                   |
| —   | 11,7                 | —               | —                 | —                   | —                    | —         | —                 |
| 1   | 10,1                 | 13,6            | 21,0              | 2½                  | 1                    | 1½        | 19½               |
| 2   | 10,0                 | 14,6            | 23,0              | 2½                  | 1                    | 3         | 20,0              |

Die Werte in Tabelle 6 wurden auf Grund folgender Berechnungen gewonnen. Von dem Blutwassergehalt wurde die Differenz der Hemmungs- und Spontandiurese abgezogen. Hiernach zeigt aber der Blutwassergehalt noch keine normalen Werte, sondern ist noch um die Resthydrämie vermehrt. Es strömt also aus den Geweben, wie die Versuche von MIURA, BUSCHKE, ISAAC und SIEGEL bei nephrektomierten Kaninchen mit besonderer Klarheit zeigen, Flüssigkeit in die Blutbahn.

Der H.H.E. schwemmt aus den Geweben nicht nur Wasser, sondern auch Kochsalz aus. Dafür sprechen die schon vielfach zitierten Versuche von MIURA, BUSCHKE, ISAAC und SIEGEL.

Daß das Wesen der Gewebswirkung des H.H.E. darin besteht, daß aus den Geweben eine kochsalzreiche Flüssigkeit in das Blut geschwemmt wird, dafür lassen sich auch beim Diabetes insipidus wichtige Beweise erbringen. Da diese Untersuchungen auf die Gewebswirkung des Hypophysenhormons ein scharfes Licht werfen, werden wir sie eingehender besprechen, besonders jene, die nach Aderlässen und im Durstversuch durchgeführt wurden.

Nach Aderlässen steigt beim Normalen der Blutwasser- und Blutchlorgehalt an. Es strömt also aus den Geweben eine kochsalzreiche Flüssigkeit in das Blut. Beim hyperchlorämischen Diabetes insipidus bleibt — wie wir es aus den wichtigen Untersuchungen von E. MEYER und R. MEYER-BISCH wissen — diese als Folge des Aderlasses auftretende Hyperchlorämie aus, es strömt also aus den Geweben eine kochsalzarme Flüssigkeit in das Blut. Unter der Wirkung des Hypophysenhinterlappenausgusses werden die Verhältnisse normal.

Sehr interessant ist die Wirkung des H.H.E. auf die Zusammensetzung des Blutes im Durstversuch. Im Durstversuch hatten VEIL, GORKE, BAUER und ASCHNER, E. MEYER und R. MEYER-BISCH eine Senkung des Blutkochsalzes beobachtet; das Blut wird meist eingedickt. Nach Einspritzung eines H.H.E. ist das Gegenteil dieser Erscheinung zu erkennen. Der Wassergehalt des Blutes ändert sich nicht wesentlich, der Blutchlorspiegel bleibt unverändert oder steigt an. In einem Fall von VEIL (EIDER) stieg der Blutchlorspiegel unter Pituitrin von 0,69 zu 0,71 an, die Eiweißwerte sanken von 7,9% auf 6,9% ab. Trotz der Blutverwässerung sinkt also unter der Wirkung des Pituitrins der Chlorgehalt des Blutes nicht ab. Am zweiten Dursttag ist zwar eine Senkung des Chlorgehaltes von 0,71% auf 0,65% zu beobachten, aber die Eiweißwerte nehmen prozentuell noch stärker ab (6,92—6,23%). BAUER und ASCHNER haben über die Veränderungen des Kochsalz- und Wassergehaltes des Blutes bei einem hyperchlorämischen Diabetes insipidus interessante Angaben gemacht. Aus den Berechnungen von BAUER und ASCHNER ergibt sich, daß im Blute vor dem Dursten 20,44 g Kochsalz zirkuliert, nach dem Dursten aber nur 15,66 g. Das Kochsalzdefizit beträgt 4,78 g. Es wurde durch die Niere 1,5 g Kochsalz ausgeschieden. Es tritt somit während des Durstens 3 g Kochsalz vom Blut in das Gewebe über. Aus den Geweben strömt eine kochsalzarme Flüssigkeit (1485 ccm) in das Blut. Unter Pituitrin ändert sich, obzwar durch die Niere mehr Kochsalz (2,215 g) ausgeschieden wird, der Kochsalzgehalt des Blutes nicht, die Eiweißwerte zeigen nur eine unwesentliche Senkung. Hier ist also mit der Flüssigkeit aus den Geweben auch Kochsalz zugeströmt. Der Wasserverlust beträgt ohne Pituitrin 315 ccm, mit Pituitrin nur 20 ccm.

Eine genaue Chlorbilanz wird in einem Versuch von ISAAC und SIEGEL bei einem normochlorämischen Fall unter Tonephinwirkung während einer 2 $\frac{1}{2}$ -stündigen Durstperiode aufgestellt. Der Hämoglobingehalt des Blutes war am Beginn des Durstens 91, nach der Tonephinwirkung 88, der Kochsalzgehalt 52,6 bzw. 54,8 mg-%. Aus diesen Angaben läßt sich errechnen, daß die Blutmenge des 57 kg schweren Mannes vor der Tonephineinspritzung 3990, nach derselben 4110 g war. Wenn man den Kochsalzgehalt des Blutes auf die Gesamtblutmenge, die mit 7% des Körpergewichtes angesetzt wurde, berechnet, dann steigt das Blutkochsalz von 20,7 auf 22,1 g. Da im Urin 0,41 g Kochsalz ausgeschieden wurde, strömte aus dem Gewebe 2,19 g Kochsalz in die Blutbahn.

Aus diesen Untersuchungen ist eindeutig zu erkennen, wie es schon E. MEYER und R. MEYER-BISCH klar erkannten, daß beim Diabetes insipidus, wo ein Hormonmangel vorliegt, aus den Geweben eine hypotonische Flüssigkeit in das Blut strömt. Zufuhr von Hypophysenhormon stellt die normalen Verhältnisse wieder her. Diese Wirkung des H.H.E. ist auch bei denjenigen hypochlorämischen Fällen von VEIL (FIRER und MECHLER) zu erkennen, wo die Beeinflussung der Wasserausscheidung fehlt.

Man könnte gegen diese Anschauungen den Einwand erheben, daß beim hyperchlorämischen Diabetes insipidus der Chlorgehalt des Blutes durch H.H.E. erniedrigt wird. Hierzu ist Folgendes zu bemerken. Die blutverwässernde Wirkung des H.H.E., die auch beim hyperchlorämischen Diabetes insipidus zutage tritt, kann die Veränderungen im Chlorstoffwechsel verdecken. Daß parallel mit dem Sinken des Blutchlorgehaltes der Wassergehalt des Blutes zunehmen kann, zeigen überzeugend Beobachtungen von GORKE in 4 Fällen. Im Fall 4 z. B. war vor der Pituglandoleinspritzung der Eiweißgehalt des Blutes 9,25%, der Kochsalzgehalt desselben 0,71 mg-%, nach Pituglandoleinspritzung sank zwar das Blutkochsalz auf 0,62 mg-%, der Eiweißgehalt aber auf 8,12%. Die Gesamtmenge des Blutkochsalzes nimmt also unter Pituglandol in diesem Fall nicht im mindesten ab.

e) **Über die Nierenwirkung des Hinterlappenausguges.** Auf Grund der LUDWIG-CUSHNYSchen Theorie könnte die antidiuretische Wirkung des H.H.E. entweder dadurch entstehen, daß die Nierenzirkulation durch die Drosselung des Glomerulargebietes beeinflußt wird, oder durch eine Beschleunigung der Rückresorption in den Nierenkanälchen.

Es wurde auch die Auffassung vertreten, daß der H.H.E. die Empfindlichkeit der Niere gegenüber dem hydrämischen Reiz herabsetzt (OEHME und OEHME, MACFARLANE). Ob die Hydrämie für die Niere einen Reiz bedeutet, wissen wir nicht. Worin aber diese „Unempfindlichkeit“ bestehen würde, darüber lassen sich ebensowenig Vorstellungen gewinnen.

Die Wirkung des H.H.E. auf die Nierentätigkeit wurde teils an der überlebenden Frosch- und Säugetierniere (PENTIMALLI und QUERCIA), teils an der in situ gelassenen Niere bei konstanter Durchströmungsgeschwindigkeit (RICHARDS und PLANT) und bei konstantem Druck (OSAKI) studiert.

Versuche an der künstlich mit Ringerlösung durchströmten Säugetierniere zeigen, daß die Nierengefäße sich verengern, die Ausflußmengen und die Durchströmungsgeschwindigkeit sich vermindern, und parallel damit die aus dem Ureter austretende Flüssigkeitsmenge abnimmt (PENTIMALLI und QUERCIA).

Wenn die Blutdruckschwankungen mit einem Blutdruckkompensator ausgeglichen werden, dann nimmt die Durchströmungsgeschwindigkeit stark ab. Der Angriffspunkt des H.H.E. in den Gefäßen liegt sicher rein peripher, da die Verengung der Nierengefäße auch nach Splanchnikotomie festgestellt werden kann (OSAKI). Ganz andere Ergebnisse lassen sich am narkotisierten Tier gewinnen. Nach KNOWLTON und SILBERMANN nimmt die Durchströmung der Niere unter H.H.E. zu. Das Blut wird arteriell, die Diurese steigt an. Zu demselben Ergebnis gelangten CUSHNY und LAMBIE. Der Blutdruck steigt während der Pituitrinwirkung stark an.

Wichtig sind die Untersuchungen von RICHARDS und PLANT. Nach kleineren Pituitrindosen konnten sie bei Hunden und Kaninchen den Anstieg des Nierenvolumens und der Harnmenge und die Abnahme der Nierendurchströmung feststellen. Dies läßt sich nur durch die Verengung der Vasa afferentia erklären. Die Zahl der durchströmten Glomeruli wird, wie Untersuchungen von RICHARDS und SCHMIDT am Frosch beweisen, nach der Einspritzung von Pituitrin herabgesetzt. Bei diesem Effekt spielt die Menge des Auszuges eine wichtige Rolle. Dafür sprechen Versuche von OKADA. In diesen Versuchen an decerebrierten, curarisierten Fröschen wurden H.H.E.-Lösungen verschiedener Konzentration auf die Niere getropft oder in die vordere Bauchvene injiziert. Das Verhalten der Nierenkapillaren wurde im durchfallenden Licht beobachtet. Es zeigte sich so, daß der H.H.E. in größeren Konzentrationen die Verengung der Glomerulusgefäße, in kleineren aber Capillarerweiterung und das Erscheinen neuer Glomerulusschlingen hervorruft.

Die Beziehungen zwischen Nierenvolumen und Blutdrucksteigerung haben an narkotisierten Tieren neuerdings MACFARLANE und MACDONALD eingehend untersucht. MACDONALD unterscheidet drei Phasen. In der ersten nimmt das Nierenvolumen für eine kürzere Zeit ab, in der zweiten Phase vergrößert sich das Nierenvolumen und die Diurese nimmt zu, in einer dritten ist die Verkleinerung des Nierenvolumens und eine durch längere Zeit andauernde Diuresehemmung zu beobachten. Während der zweiten Phase steigt der Blutdruck stark an. MACDONALD spricht bei der Entstehung der Diureseförderung dem Anstieg des Blutdruckes die entscheidende Rolle zu. Die Nierengefäße werden nur passiv erweitert. Die Diureseförderung kann deshalb durch Atropin sowie Vagusdurchschneidung verstärkt werden.

Daß aber bei dieser gefäßerweiternden Wirkung des H.H.E. auch andere Faktoren beteiligt sind, zeigen die Untersuchungen von SCHRETZENMAYR. Er fand, daß die gefäßerweiternde Wirkung des H.H.E. nur so lange auftritt, als das Nierenparenchym nicht geschädigt ist. SCHRETZENMAYR meint, daß im Nierenparenchym unter Pituitrinwirkung während der Narkose Stoffe gebildet werden, die eine Gefäßerweiterung verursachen. Diese Befunde bestätigen die alte Auffassung von MAGNUS und SCHÄFER, nach der zur Erklärung der diuresefördernden Wirkung des H.H.E. die Gefäßwirkung nicht genüge, sondern auch eine Nierenzellenwirkung angenommen werden müsse.

Die durch den H.H.E. bedingte physiologische Diuresehemmung kommt aber ohne zirkulatorische Veränderungen in der Niere zustande. Die eindeutigsten Beweise dafür haben die grundlegenden Versuche von STARLING und VERNEY gebracht. Die Niere des Herz-Lungen-Nierenpräparates sondert einen dünnen Harn ab. Wenn man zu dem Blut des Präparates kleinere Mengen H.H.E.

zusetzt, dann verringert sich die Harnmenge, und der Kochsalzgehalt des Harnes nimmt zu. Die Zunahme des Chlorgehaltes ist stärker, als es der Verringerung der Harnmenge entsprechen würde, so daß in der Zeiteinheit abgegebene Chlorwerte in die Höhe gehen. Die Kochsalzausschüttung infolge von H.H.E.-Zufuhr ist also unter anderem auf eine Nierenwirkung zurückzuführen. In weiteren Versuchen hatte VERNEY das Blut des Herz-Lunge-Nierenpräparates durch verschiedene Organe passieren lassen. Es ergab sich, daß die Verminderung und Konzentrationszunahme des Harnes sich nur dann einstellte, wenn das Blut durch einen Hundekopf geführt wurde. Dieser Effekt kam aber nicht zustande, wenn die Hypophyse entfernt war. Mit diesem Versuch ist der Ring der Beweise geschlossen und die periphere Nierenwirkung des H.H.E. eindeutig bewiesen.

Diese Ergebnisse wurden auch mittels anderer Versuchsanordnungen bestätigt. So wird, wenn man den Kopf eines Hundes abtrennt, die Harnmenge vermehrt und die Chloridausscheidung nimmt ab. Wenn aber die Zirkulation des Kopfes mit dem des Stammes vereinigt wird, gewinnt der Harn seine früheren Eigenschaften zurück (HEYMANN, BOUCKERT und BROHUA). Eine isolierte Niere liefert einen hypotonischen Harn, wenn sie mit dem Blute eines Tieres gespeist wird, dessen Hypophyse entfernt wurde. Der ausgeschiedene Harn wird sofort konzentriert, wenn die Niere in die Zirkulation eines normalen Tieres eingeschaltet wird. Dieser Versuch kann mehrere Male wiederholt werden (COMPÈRE). HEMMINGWAY und PETERS hatten die Wirkungen der verschiedenen Fraktionen des Hinterlappens am STARLINGSchen Präparat untersucht. Die vasopressorische Substanz hemmt die Diurese wesentlich stärker, als die oxytoxische. Die Beeinflussung der Harn- und Salzabgabe ist am STARLINGSchen Präparat von zirkulatorischen Veränderungen weitgehend unabhängig. Die Blutdurchströmung der Nieren verlangsamt sich kaum, oder bleibt gänzlich unverändert. Wichtig sind in dieser Beziehung die Untersuchungen von JANSSEN und REIN, die die Durchblutungsgröße mit der REINSchen Stromuhr bestimmten. Sie fanden zwischen Durchblutung und Antidiurese keine gesetzmäßigen Beziehungen. In diesem Sinne lassen sich die Untersuchungen von GEDDA und CHIESA verwerten, welche fanden, daß die Antidiurese durch Nierendathermie — die, wie es die Versuche von EPPINGER, LÁSZLÓ, REIN und SCHÜRMYER zeigen, zur Beeinflussung der Nierenzirkulation führt, — die Pituitrinwirkung nicht verändert. HEYMANN, BOUCKERT und BROHUA fanden während der Verminderung der Harnmengen keine Erhöhung des Blutdruckes. Der Sauerstoffverbrauch der Nieren ist unter H.H.E. erniedrigt (GREMELS, FEE und HEMMINGWAY).

Wenn die physiologische Diuresehemmung nicht durch zirkulatorische Veränderungen in der Niere bedingt wird und die Erhöhung des Blutdruckes dabei keine Rolle spielt, dann könnte die Antidiurese entweder durch die Verringerung der Filtratmenge, z. B. durch die Dichtung der Glomeruli, oder durch eine beschleunigte Rückresorption — wie es schon CUSHNY annahm — entstehen. Die Prüfung dieser Frage wurde zuerst von POULSSON, ferner von BURGESS, HARVEY und MARSHALL vorgenommen. POULSSON hatte zur Bestimmung der Filtratmenge die Methode von MAYR angewandt. MAYR hatte an Kaninchen gezeigt, daß Sulfat und Kreatinin am stärksten und in gleichem Maße konzentriert werden. Es kann angenommen werden, daß diese Stoffe, ihrer Konzentration im Plasma entsprechend, ausgeschieden und miteinander parallel

konzentriert werden. REHBERG hatte die MAYRSche Methode zur Analyse der menschlichen Nierenfunktion angewandt. Die Berechnung der Filtratmenge geschieht mit Hilfe einiger einfacher Formeln. POULSSON konnte in sorgfältiger Versuchen feststellen, daß das Pituitrin die Filtratmenge nicht beeinflußt. Die herabgesetzte Wasserausscheidung nach Pituitrininjektion kann also nur durch eine erhöhte Wasserresorption in den Nierenkanälchen bedingt werden. Die Analyse der Pituitrinwirkung auf die Harnstoffausscheidung führte zu der Annahme, daß diese erhöhte Wasserresorption im proximalen Teil der Nierentubul stattfindet. Nach BURGESS, HARVEY und MARSHALL ist die Kreatininmethode zur Bestimmung des Glomerulifiltrates nicht geeignet, da beim Hund 50% des Kreatinins durch die Niere ausgeschieden wird. Die Forscher haben deshalb andere, körperfremde Stoffe angewandt (Xylose, Sukrose). Beim Menschen und beim Hund blieb die Glomerulustätigkeit völlig unbeeinflußt. Auch Fische und Frösche reagierten nicht. Die genannten Forscher hatten also die Befunde von POULSSON im wesentlichen bestätigt, sie erklären die Wirkung des H.H.E. mit einer erhöhten Rückresorption in der HENLESchen Schleife. Das Fehlen einer renalen Pitressinwirkung beim Frosch und Fisch findet aber nach diesen Versuchen seine anatomische Grundlage in der Tatsache, daß dem Nephron diese Tiere die HENLESche Schleife fehlt.

Die Auffassung, daß das Wesen der renalen Nierenwirkung des H.H.E. darin besteht, daß in den Nierenkanälchen, sei es im proximalen Teil der gewundenen Kanälchen, sei es in der HENLESchen Schleife, eine erhöhte Wasserresorption vor sich geht, hatte HAUPTFELD in einer jüngst erschienenen Arbeit durch eine ganz andere Versuchsanordnung bestätigt. Er hat ausgeschnittene Nierenmark- und Rindenstückchen, die der Niere des lebenden Tieres in Novocainanästhesie entnommen wurden, in Salzlösungen verschiedener Konzentration gelegt. Es zeigte sich, daß die Nierenrindenstückchen derjenigen Tiere, die mit Pituitrin vorbehandelt waren, im Gewicht stärker zunahmten als die Rindenstückchen oder die Markteile der nicht vorbehandelten Tiere. Während eine Diureseförderung gehen im Nierenmark entgegengesetzte Veränderungen vor. Diese Versuche sprechen dafür, daß das Hypophysenhinterlappenhormon die Quellung der Nierenkanälchenzellen begünstigt.

## 6. Beziehungen zwischen Hypothalamus und Hypophyse.

Tuber cinereum und Hypophyse lassen sich als ein einheitliches System betrachten, und zwar aus histologischen, physiologischen und entwicklungs geschichtlichen Gründen. Aus den Kernen des Tuber cinereum strahlen Nerven geflechte in den Stiel ein. Mit der Histologie dieser Kerne und Nervenbahnen beschäftigten sich GREVING, STENGEL sehr eingehend. Der Ursprungsort dieser Nervenfasern ist nach GREVING der Nucleus supraopticus. PINES hat den Nucleus supraopticus als Nucleus hypophyseus bezeichnet. Nach GREVING nimmt an der nervösen Regulation des Hypophysenhinterlappens auch der Nucleus paraventricularis teil, der Nervenfasern zum Nucleus supraopticus sendet. Nach den Untersuchungen von ROUSSY und MOSINGER ist ein Fasciculus hypothalamo hypophysarius vorhanden, der von den Kernen des Nucleus paraventricularis supraopticus und hypothalamicus, durch den Stiel zu den Zellengruppen des Lobus posterior und intermedius zieht.

Die entwicklungsgeschichtlichen Beziehungen lassen sich mit GREVING im Folgenden zusammenfassen: gleichzeitig mit der Anlage der Hypophyse entwickelt sich auch ein nervöses Regulationssystem, das bei den niedriger stehenden Wirbeltieren zunächst die Innervation der Pars intermedia übernimmt. Beim Menschen tritt an seine Stelle die Pars neuralis.

Die Kerne des Tuber cinereum innervieren den Hypophysenhinterlappen und steuern seine Hormonproduktion (GREVING). Die Richtigkeit dieses Satzes beweisen histologische und experimentelle Untersuchungen. Für die zentripetale Leitungsrichtung dieser Nervenfasern sprechen die Untersuchungen von LEWY und KARY. Sie fanden nach experimentellen Läsionen des Hypophysenhinterlappens im Nucleus supraopticus und in den zentralen Zellen des Tuber cinereum typische Veränderungen im Sinne einer primären Zellreizung. Für innige Beziehungen zwischen Hypophyse und Tuber cinereum spricht ein pathologischer Befund KRYONOS bei einem Fall von Diabetes insipidus, wo er eine Hypophysenhinterlappenatrophie und schwere, chronische, entzündliche Veränderungen im Gebiet des Nervus periventricularis, supraopticus und tubercis feststellen konnte. KRYONO faßt die Hypophysenhinterlappenatrophie als Folge der Zwischenhirnerkrankung auf. Die Stichverletzung des Hypothalamus ruft vermehrte Bildung des melanophorenbildenden Hormons hervor (SCHÜRMEYER). Die faradische Reizung des Hypothalamus führt, wie die Untersuchungen von KARPLUS und PECENIK beweisen, zu einer erhöhten Hormonausschüttung. Nach der Reizung des Hypothalamus ist die blutdrucksteigernde, uteruseregende, und melanophorenausbreitende Fähigkeit des Liquors bedeutend erhöht und die Intermedinprobe nach ZONDEK fällt positiv aus. Psychische Reize, die aller Wahrscheinlichkeit nach durch diese Nervenbahnen ihre Wirkung ausüben, beeinflussen auch die hormonbildende Tätigkeit der Hypophyse. HOFF und WERMER stellten fest, daß bei Hunden nach Erregung (Zeigen einer Katze) vermehrt wirksame Stoffe im Liquor erscheinen.

Es ist nunmehr klar, daß die Schädigung eines jeden Gliedes dieses Systems dieselben Veränderungen des Wasserstoffwechsels hervorrufen kann. Bevor aber die Einheitlichkeit dieses Systems erkannt war, schienen die Versuchsergebnisse sehr widerspruchsvoll zu sein.

Entfernung der Hypophyse (VASSALE und SACCHI) oder Entfernung des Hypophysenhinterlappens (CROVE, CUSHING und HOMANN) ruft eine Polyurie hervor.

Die Polyurie kann nun durch längere oder kürzere Zeit bestehen (KARLICK KOSTER und GEESINK), ist aber nicht regelmäßig zu beobachten (VERNEY, HOUSSAY und HUG). HASHIMOTO hatte eine Polyurie bei 56 hypophysektomierten Kaninchen insgesamt nur 5mal beobachtet, nach DOTT tritt eine Polyurie nach völliger Zerstörung der Hypophyse nicht auf. Einige Forscher weisen darauf hin, daß die Polyurie immer ausbleibt, wenn die Hirnbasis nicht geschädigt wird (CAMUS und ROUSSY, HOUSSAY und RUBIO, ALPERN, KARLIK, WARNER). Neuerdings konnte aber BRULL in akuten Versuchen, VERNEY in der Mehrzahl der Fälle eine beträchtliche Vergrößerung der Harnmenge beobachten. Die Urinmenge wird verzehnfacht. Die Hypophysektomie ist auch nach völliger Entnervung der Nieren wirksam. Die Injektion eines Hinterlappenauszuges stellt die normale Menge und Chloridkonzentration des Harnes wieder her (BRULL und EICHHOLZ). In der Niere selbst können keine wesentlichen pathologischen Veränderungen beobachtet werden (LEX).



Die Bedeutung des *Tuber cinereum* für die Entstehung der Polyurie geht aus den Versuchen von CAMUS und ROUSSY hervor. Ihre Befunde wurden in zahlreichen Arbeiten bestätigt (BAILEY und BREMER, HOUSSAY und CARULLA, RAMIREZ-CORRIA, BROERS u. a.). Der Einstich hinter dem Hypophysenstiel kann zu einer Polyurie führen, die durch längere Zeit, in einem Fall von CAMUS und ROUSSY sogar  $2\frac{1}{2}$  Jahre lang, andauert. Auch CURTIS konnte nach Tuberverletzungen vorübergehende Polyurien beobachten. Anhaltende Polyurie von monatelanger Dauer sah er nur in einem Falle. Hier war die Pars nervosa Hypophyseos atrophisch. Die histologische Untersuchung der Hypophysen der übrigen Fälle ergab einen normalen Befund. TOWNE erzeugte lang dauernde Polyurie durch gänzliche Abtrennung der Hypophyse und Öffnung des dritten Ventrikels bei mehreren Hunden. Die Pars nervosa fand auch TOWNE atrophisch. Der Einstich in den Hypothalamus verursacht auch dann eine Polyurie, wenn die Niere entnervt wird (HOUSSAY und CARULLA, BAILEY und BREMER, CAMUS und GOURNAY) und kann auch nach der Exstirpation der Hypophyse beobachtet werden. CAMUS und ROUSSY hatten nach der Entfernung der Hypophyse eine kurzdauernde Polyurie und, nachdem die Urinmenge zur Norm zurückgekehrt war und nun der Hypothalamusstich ausgeführt wurde, einen zweiten Anstieg der Urinmenge beobachtet. Sowohl diejenige Polyurie, die nach Hypophysektomie, wie diejenige, die nach Hypothalamusstich entsteht, kommt auch nach Denervation der Niere, der Oberbauchgegend, der Leber und des Pankreas zustande (RUBIO). H. BOURQUIN spricht den Corpora mamillaria für die Entstehung der Polyurie eine ausschlaggebende Rolle zu. Nach BOURQUIN verursacht die Entfernung der Hypophyse keine Polyurie und nach Hirnbasisverletzungen ist die Vermehrung der Harnmenge nur dann zu beobachten, wenn die Corpora mamillaria zerstört werden. Die Polyurie wäre nach ihm auf Erregung der Corpora mamillaria zurückzuführen. Allerdings ist es keineswegs klar, inwiefern die Zerstörung dieser Hirnteile mit Kauterisation zu Erregungszuständen führen kann. Ein Auszug aus den Corpora mamillaria erzeugt bei Hunden intravenös eingespritzt eine vorübergehende Polyurie. BOURQUIN nimmt in den Corpora mamillaria die Bildung eines diuretisch wirkenden Stoffes an. Eine Diureseförderung, die allerdings nur einige Minuten lang anhält, tritt beim normalen Hunde auch dann auf, wenn der Kreislauf eines polyurischen Hundes mit einem normalen Hunde gekreuzt wird. ATWELL spricht in der Entstehung des experimentellen Diabetes insipidus der Pars tuberalis eine große Wichtigkeit zu. Intravenös injiziert verursachen Extrakte der Pars tuberalis bei Kaninchen eine Diureseförderung. Der Diabetes insipidus sei mit einem Reizzustand des Pars tuberalis zu erklären. Wenn man die Wirkungsweise des H.H.E. kennt, dann ist es klar, daß sich die Wirkung der Pars tuberalis-Extrakte von der des H.H.E. in nichts unterscheidet.

Einen Fortschritt in der Erforschung der Hypophysen-Hypothalamusfrage bedeuten die Untersuchungen von TRENDELENBURG und SATO. Sie fanden, daß sich im *Tuber cinereum* antidiuretisch wirksame Stoffe bilden, welche mit dem Hypophysenhormon identisch sein dürften. Diese Substanzen finden sich im *Tuber cinereum* hypophysektomierter Tiere in viel größerer Menge als in dem normaler Tiere. Nach TRENDELENBURG'S Ansicht war es dieser Stoff, den auch BOURQUIN untersucht hatte. Die entgegengesetzten Ergebnisse erklärt

TRENDELENBURG durch die abweichende Versuchsanordnung (intravenöse Einspritzung, Narkose). Die innersekretorische Rolle des Tuber cinereum wurde auch durch histologische Untersuchungen wahrscheinlich gemacht. GAUPP beschreibt im Zwischenhirn im Nucleus supraopticus und Paraventricularis Zellen, denen eine innersekretorische Bedeutung zukommen soll. Dieser Verfasser spricht geradezu von einer Zwischenhirndrüse. Einen weiteren wichtigen Beitrag zum Verständnis der bisherigen Versuchsergebnisse liefern COSTER und GEESINK. In ausgedehnten Tierversuchen konnte festgestellt werden, daß nach Hypophysektomie der Lobus bifurcatus (Pars tuberalis) und die Nebenhypophyse, die als ein bei der embryonalen Entwicklung zurückgebliebener Rest der RATHKESchen Tasche aufgefaßt werden müssen, hypertrophieren. Dieser Befund wurde auch von NAKAMURA bestätigt.

Wie erklären sich nun diese Befunde?

Die Hypophysektomie führt teils durch Schädigung der hormonbildenden Teile des Systems, teils durch Schädigung der Tuberkerne, die die Hormonbildung regulieren, zu einer längere oder kürzere Zeit anhaltenden Polyurie. Der Eingriff kann ja leicht, wie KOSTER und GEESINK betonen, durch die Zerrung des Stieles oder durch einen Bluterguß in der Sella die Funktion der Tuberkerne aufheben. Diese Polyurie kann regelmäßig nur dann festgestellt werden, wenn die Urinmengen auch in den ersten Stunden nach der Operation beobachtet werden. Das war aber in den Versuchen von CAMUS und ROUSSY nicht der Fall. Es muß aber auch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß bei der vorsichtigen Entfernung der Hypophyse die Pars tuberalis die Hormonbildung aufrecht erhalten und der Polyurie so vorbeugen kann. Nach dem Eingriff hypertrophiert die Pars tuberalis und die Polyurie verschwindet. Es ist nun natürlich, daß die Schädigung der Hirnbasis durch die Zerstörung der Tuberkerne eine länger anhaltende Polyurie verursacht. Aber auch dann, wenn die Entfernung der Zellen der Pars tuberalis vollkommen gelingt, wie z. B. in einem Versuch von ATWELL, wird nach einiger Zeit die Urinausscheidung normal. Wir müssen nach Versuchen von TRENDELENBURG und SATO selbst im Tuber cinereum hormonbildende Zellgruppen annehmen, welche die Funktion des Hypophysenlappens ersetzen können. Die Stichpolyurie kommt, wie es auch KOSTER und GEESINK annehmen, durch die Verletzung der die Hormonbildung der Hypophyse steuernden und zugleich hormonbildenden Tuberkerne zustande. Je nach der Schwere der Verletzung kann die Polyurie länger oder kürzer andauern. Wenn die Kerne vollkommen zerstört sind und sich nicht erholen können, kann es durch die trophische Schädigung des Hinterlappens, wie im Fall von CURTIS, zu einer Atrophie der Drüse und zum wahren experimentellen Diabetes insipidus kommen.

Daß auch nach Nierenentnervung die Stichpolyurie eintritt, kann, wie Versuche von TRENDELENBURG und SATO beweisen, durch hormonale Einflüsse erklärt werden. Die Annahme von BAILEY und BREHMER, daß der Polyuriestich durch einen Umweg wirkt, in dem er die Wasserregulation der Gewebe verändert, ist erkünstelt und mit experimentellen Ergebnissen nicht zu unterstützen. Der Weg, auf dem der Polyuriestich wirkt, geht, wie RUBIO, FRANK annehmen, über die Hypophyse. Damit soll nicht bezweifelt werden, daß vegetative Zentren unabhängig vom System Tuber cinereum-Hypophyse den Wasserstoffwechsel beeinflussen können. Diese Frage wird bei der Besprechung des Diabetes insipidus ausführlicher behandelt.

## 7. Über die Wirkungsweise des H.H.E. und des Hypophysenhinterlappenhormons.

Im Folgenden werden wir die Wirkungsweise des H.H.E. unter verschiedenen Versuchsbedingungen und die physiologische Wirkung des Hypophysenhinterlappenhormons auf den Wasser- und Salzstoffwechsel besprechen. Diese beiden Fragen müssen gesondert behandelt werden. Es ist etwas ganz anderes, wenn ein Extrakt, der vermutlich mehrere Wirkungsstoffe enthält, in den durch die Versuchsbedingungen geschädigten Organismus auf verschiedenen Wegen eingeführt wird, als wenn die endogen produzierten Hormone, deren Menge genau den Bedürfnissen des Organismus entspricht, ihre Wirkung entfalten. Dem Verständnis der physiologischen Wirkungen des Hormons können wir auf zwei Wegen näherkommen. Wir können zunächst von einigen Versuchen, die die physiologischen Verhältnisse einigermaßen berücksichtigen, Folgerungen ziehen, zweitens können diejenige pathologische Störungen wichtige Aufschlüsse geben bei denen ein Hormonmangel vorliegt.

**a) Die Wirkungsweise des H.H.E. unter verschiedenen Versuchsbedingungen.** Wie schon besprochen, fördern kleinere Dosen H.H.E. die Diurese, größere Dosen tun dies in der Narkose, bei einer Überlastung des Organismus mit Kochsalz, wenn der Extrakt vor der Wasserbelastung eingespritzt wird, und manchmal im Tierversuch nach intravenöser Einspritzung und gleichzeitiger Wasserbelastung.

Diejenige Diureseförderung, die sich nach der Einspritzung kleinerer Hypophysindosen einstellt, könnte man mit der salz- und wasserausschüttenden Wirkung des Präparates erklären (BUSCHKE, STEHLE und BOURNE, ROBOZ). Es muß noch angenommen werden, daß die rückresorptionserhöhende Wirkung des H.H.E. unter diesen Versuchsbedingungen nicht auftritt. Bei der Erklärung der diuresefördernden Wirkung des H.H.E. nach kochsalzreicher Diät (FROMHERZ, MODRAKOWSKY und HALTER) muß man auch an die Salzwirkung des H.H.E. denken. Es ist wahrscheinlich, daß die Mobilisierung großer Salzmengen, die durch den H.H.E. in Bewegung gesetzt werden, dem antidiuretischen Effekt des Extraktes entgegenwirkt. Eine andere Bedeutung haben diejenigen Versuche, in denen die Antidiurese durch eine einmalige, intravenöse Einspritzung osmotisch wirksamer, konzentrierter Lösungen durchbrochen wird. Nach MOLITOR und PICK sprechen diese Versuche dafür, daß osmotisch wirksame Lösungen die Gewebswirkung des H.H.E. aufheben. Dies ist aber kaum wahrscheinlich, da ja der H.H.E. die Quellung der Gewebskolloide nicht fördert. Vielmehr muß angenommen werden, daß diese osmotisch wirksamen Stoffe die rückresorptionserhöhende Wirkung des H.H.E. nicht zur Geltung kommen lassen. Einen renalen Antagonismus müssen wir auch zwischen dem H.H.E. und den übrigen diuresefördernden Substanzen (Salyrgan, Harnstoff) annehmen. In den Geweben wirken diese Stoffe eher gleichsinnig als entgegengesetzt.

In einem Versuch von FROMHERZ verursachte der Extrakt, wenn er 2 Stunden vor der Wasserzufuhr subcutan eingespritzt wurde, eine vermehrte Harnabgabe. FROMHERZ erklärt diese Wirkung mit einer schon früher erwähnten Annahme, nach der der H.H.E. eine zweiphasische Wirkung ausübt. In der ersten Phase wirkt der H.H.E. diuresehemmend, in der zweiten fördernd. Mit dieser Theorie kann man aber die verschiedenen experimentellen Tatsachen nicht in Einklang bringen. Wir wissen, daß der Auszug unter gewissen Umständen nur diurese-

fördernd, unter anderen Bedingungen nur diuresehemmend wirkt. Die Annahme einer zweiphasischen Wirkung ist aber gar nicht notwendig. Es lassen sich alle Wirkungen des H.H.E. auf die Diurese durch die interferierenden Gefäß-, Nieren- und Gewebswirkungen des Extraktes erklären, welche ebenso eine Diuresehemmung, wie eine Diureseförderung auslösen können.

Ebensowenig erfordert die Erklärung der Versuchsergebnisse von FROMHERZ die Annahme einer zweiphasischen Wirkung. Denn 2 Stunden nach der Injektion des Extraktes ist die nierensperrende Wirkung des H.H.E. bereits abgeschwächt. Die nun folgende vermehrte Harnabgabe kann teils durch die renale Wasserretention, teils durch die Gewebswassermobilisation erklärt werden. Diese Wirkungen des H.H.E. und die diuresefördernde Wirkung des Wassers können sich in diesem Fall addieren.

Sehr verwickelt sind die Versuchsbedingungen in der Narkose, wo sich die verschiedenartigsten Wirkungen des H.H.E. und des Narkosemittels kreuzen. Auf die Bedeutung der Blutdrucksteigerung und auf die Erweiterung der Nierengefäße haben wir schon hingewiesen. Es kommt aber sehr viel auf die Konzentration des H.H.E. und wahrscheinlich auch auf die Konzentration des Narkosemittels an (MOLITOR und PICK, ROBOZ). Die gleichmäßige Infusion einer Pituitrinlösung führt manchmal, aber nicht immer, trotz Blutdrucksteigerung zu einer Diuresehemmung (OEHME, FROMHERZ). Unter diesen Bedingungen ändert sich das Nierenvolumen nicht wesentlich, es muß also eine Zellenwirkung im Sinne einer erhöhten Rückresorption angenommen werden. Wie kompliziert hier die Bedingungen liegen, zeigt ein Versuch von FROMHERZ, wo auch die langsame Infusion einer Hypophysinlösung eine vermehrte Harnabgabe hervorrief.

Über die Interferenzwirkungen des H.H.E. und des Narkosemittels können wir etwa folgendes Bild entwerfen. Narkosemittel und H.H.E. greifen die Niere im entgegengesetzten Sinne an. Narkotica in mittleren Konzentrationen lähmen — worauf Untersuchungen von DAVID hinweisen — die Nierentubuli (verminderte Rückresorption), erweitern die Glomerulusgefäße (KLEIST), setzen den Blutdruck herab und schaffen so günstige Bedingungen für eine vermehrte Harnabgabe. Wir kennen ja die diuretische Wirkung mancher Narkosemittel. Der H.H.E. beschleunigt die Rückresorption und erhöht in größeren Dosen den Blutdruck. Wenn die Rückresorption durch die Narkotica gehemmt wird, dann wirken Narkotica und Extrakt gleichsinnig, indem die blutdrucksteigernde Wirkung des Extraktes den diuresefördernden Effekt des Narkosemittels unterstützt. Wenn der H.H.E. seine Tubuluswirkung entfalten kann, dann wird die Diurese trotz Narkosewirkung gehemmt. Hierbei spielt es eine wichtige Rolle, ob der H.H.E. vor oder während der Narkose eingeführt wird. Vor der Narkose appliziert, hemmt er nämlich die durch das Narkosemittel bedingte Diureseförderung, während der Narkose aber vermehrt er die Harnabgabe (ROBOZ). Da der Wirkungsmechanismus der Narkotica im Sinne der TRAUBESCHEN Theorie darin besteht, daß die Narkosemittel durch ihre größere Haftintensität von den Zellwänden die für den normalen Stoffwechselfvorgang notwendigen Stoffe verdrängen, ist es nicht unwahrscheinlich, daß der H.H.E. die Rückresorption während der Narkose darum nicht erhöhen kann, weil er von der Zelloberfläche durch das Narkosemittel abgedrängt wird. Vor der Narkose eingespritzt ist das Haftens des Extraktes an der Zellwand möglich. Für eine antagonistische Wirkung auf die Nierentubuli sprechen die Versuche von JANSSEN. Er zeigte, daß die

Hypophysindiurese in derjenigen Niere zuerst auftritt, in deren Arterie eine Urethanlösung eingespritzt wurde. Die salzmobilisierende Wirkung des H.H.E. wird durch die Narkosemittel nicht beeinflusst, ein Umstand, der die Diureseförderung ebenfalls begünstigen kann.

Wie es aus diesen Ausführungen ersichtlich ist, können je nach der Stärke der verschiedenen interferierenden Wirkungen des H.H.E. und des Narkosemittels verschiedene Effekte im Wasserstoffwechsel des Organismus in Erscheinung treten.

Die diuresehemmende Wirkung des H.H.E. an normalen Menschen und Tieren ist nach den Versuchen von OEHME, STARLING und VERNEY, JANSSEN als rein peripher, renal aufzufassen.

b) **Die physiologische Wirkung des Hypophysenhinterlappenhormons.** Es muß zunächst die Frage gestellt werden, ob dieses Hormon überhaupt eine physiologische Bedeutung hat. Diese Frage ist nicht überflüssig, da BAILEY dem H.H.E. jede physiologische Rolle abspricht. TRENDELENBURG bejaht diese Frage auf Grund folgender Überlegung. „Der Hinterlappen eines Menschen wiegt durchschnittlich etwa 0,13 g, und seine Wirksamkeit ist auf die Gewichtseinheit bezogen, die gleiche wie die der Rinderhinterlappen. Von diesen genügen aber annähernd 10—20 mg, um die Polyurie bei Diabetes insipidus für Stunden stark zu hemmen. So kann man annehmen,

daß die tägliche Sekretion nur eines Teiles der in dem Hinterlappen vorhandenen antidiuretischen Substanz genügen würde, die Störung der Nierensekretion auszugleichen.“

Fassen wir nun diejenigen Erkenntnisse zusammen, die wir aus den verschiedenen Versuchen bei Tieren und Menschen über die Wirkung des H.H.E. gewannen und die wir auf physiologische Verhältnisse übertragen können. Der H.H.E. schwemmt aus den Geweben eine kochsalzreiche Flüssigkeit in die Blutbahn. In der Niere verursacht er eine erhöhte Rückresorption des Wassers und eine verminderte Rückresorption des Kochsalzes, somit eine vermehrte Kochsalzausscheidung. Die Wirkung des Hormons ist vom Nervensystem in einer zweifachen Weise abhängig. Die Hormonproduktion wird von den Zellengruppen des Tuber cinereum geregelt und die Empfindlichkeit der Erfolgsorgane wird von Nervenimpulsen bestimmt. Die physiologische Wirkung des Hinterlappenhormons zeigt schematisch Abb. 4.

Man stelle sich nun vor, was in den extremsten Fällen geschieht: erstens, wenn große Hormonmengen in den Kreislauf gelangen, zweitens, wenn die Hormonproduktion des Hinterlappens sich vermindert.

Die Hormonproduktion der Hypophyse wird, wie die Versuche von MARX zeigen, durch Durst angeregt. Daher sind im Blute des Durstenden größere Hormonmengen vorhanden, als während einer vermehrten Wasserdiurese. Die Niere scheidet daher in wenig Wasser viel Kochsalz aus und aus den Geweben strömt eine salzreiche Flüssigkeit in das Blut.

Wenn sich die Hormonausschüttung des Hypophysenhinterlappens vermindert, sezerniert die Niere eine kochsalzarme Flüssigkeit und aus den Geweben strömt eine kochsalzarme Flüssigkeit in die Blutbahn. Das Hypophysen-

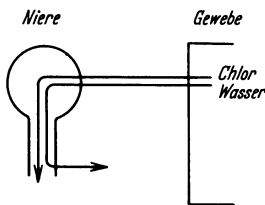


Abb. 4. Die physiologische Wirkung des Hinterlappenhormons.

hormon befähigt also die Niere zu einer maximalen Konzentrations- und Verdünnungsarbeit und bewahrt dabei die Isoionie des Blutes, indem es, je nach den Bedürfnissen des Organismus, aus dem Wasser- und Salzreservoir des Körpers eine salzarme oder -reiche Flüssigkeit in das Blut überführt. Wir stehen hier einem feinen Regulationsmechanismus gegenüber. Das Hormon wirkt auf die Nierenzellen und auf die Gewebe nicht gleichsinnig. Es begünstigt, wie die Versuche HAUPTFELDS beweisen, die Quellung der Nierenkanälchen, auf das Bindegewebe wirkt es eher entquellend. Daß das Bindegewebe und die Körperzellen sich verschiedenen Einflüssen gegenüber antagonistisch verhalten können, beweisen die Untersuchungen von SCHADE. Er fand, daß Milieuverschiebungen im Sinne der Azidose oder Alkalose der Hypotonie oder Hypertonie, in den Zellen und Geweben entgegengesetzte Veränderungen auslösen. Ein Versuch von LUDWIG zeigt, daß durch die Quellung Konzentrationsarbeit geleistet werden kann. LUDWIG ließ eine getrocknete Fischblase in einer konzentrierten Kochsalzlösung hängen; die Blase quoll unter Aufnahme einer verdünnten Salzlösung auf, während Kochsalz auskristallisierte. Auch HOFMEISTER fand für Gelatine, daß die Aufnahme von Wasser und gelöstem Stoff unabhängig voneinander erfolgen, da die Aufnahme von Wasser aus einer NaCl-Lösung bis zu einem Salzgehalt von 13—14% steigt und bei höheren Konzentrationen sinkt. Es kann angenommen werden, daß das Hypophysenhormon bei der Regulation des Quellungszustandes der Nierenkanälchenzellen eine wichtige Rolle spielt. Wir erblicken im Hypophysenhormon den zentralen hormonalen Regulator des Wasser- und Salzstoffwechsels. Es reguliert die Abwanderung des Chlors von den Geweben ins Blut und besorgt die normale Verteilung des Kochsalzes im Organismus. In der Regulation des Chlorstoffwechsels kommen zwei Wege in Betracht. Erstens die Regulation des Abflußtempos aus den Geweben und zweitens die Beeinflussung der Kochsalzausscheidung durch die Niere. Es scheint, daß in der Gewebewirkung des H.H.E. (s. Kapitel 5) die Kochsalzausschwemmung das Primäre ist (BUSCHKE). Für einen Einfluß des H.H.E. auf den Chlorstoffwechsel sprechen verschiedene Beobachtungen, die beim hyper- und hypochlorämischen Diabetes insipidus gemacht worden sind (s. Kapitel 5). Die Ergebnisse der Durst- und Aderlaßversuche beweisen, daß beim Diabetes insipidus eine kochsalzarme Flüssigkeit aus den Geweben ins Blut strömt. Diese Erscheinung ist sicher auf einen Hormonmangel zurückzuführen, da nach Extrakteinfuhr die Verhältnisse zur Norm zurückkehren.

Man könnte gegen diese Anschauung zwei naheliegende Einwände erheben. Wie ist die chlorsenkende Wirkung des H.H.E. bei hyperchlorämischem Diabetes insipidus zu erklären und wie können wir mit dieser Theorie die Entstehung des hyperchlorämischen Diabetes insipidus vereinigen.

Die erste Frage haben wir schon an einer anderen Stelle beleuchtet. Die Pathogenese des hyperchlorämischen Diabetes insipidus werden wir im folgenden Abschnitt näher behandeln.

## 8. Hypophyse und Diabetes insipidus.

Einige Beziehungen zwischen Hypophysenhormon und Diabetes insipidus wurden schon an verschiedenen Stellen dieser Arbeit berührt. In diesem Abschnitt versuchen wir eine kurze Darstellung derjenigen Zusammenhänge und Fragestellungen zu geben, die bisher nicht erörtert wurden.

Durch die Arbeiten von VEIL war es möglich, einen näheren Einblick in die Störungen der intermediären Wasser- und Salzstoffwechselfvorgänge beim Diabetes insipidus zu gewinnen. In einer Reihe von Arbeiten haben auch E. MEYER und R. MEYER-BISCH unsere Kenntnisse über das Wesen des Diabetes insipidus weiter vertieft. VEIL unterscheidet zwei grundverschiedene Formen des Diabetes insipidus. Für die erste Gruppe sind Hyperosmose, Hyperchlorämie im Blute, beträchtliche Labilität der Wasserbilanz, äußerste Erschöpfung des Gesamtwasserbestandes im Durstversuch, Labilität der Kochsalzbilanz, günstige Beeinflussung durch kochsalzarme Kost charakteristisch; für die zweite Gruppe aber eine Neigung zur Hyposmose und Hypochlorämie im Blut, eine stabile Wasserbilanz, die Erhaltung des allgemeinen Wasserbestandes im Organismus beim Durstversuch, eine normale Kochsalzbilanz und eine fast fehlende Pituitrinreaktion. E. MEYER und R. MEYER-BISCH unterscheiden auch zwei Formen, eine leichtere, wo nur die Nierentätigkeit gestört wird (hypochlorämische Form von VEIL) und eine schwerere Form, wo auch die Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe in Mitleidenschaft gezogen wird. Der H.H.E. ist nur bei dieser zweiten Form (hyperchlorämische Form von VEIL) wirksam.

Diese Einteilungsversuche bewähren sich aber in der Praxis nicht. Schon die nähere Prüfung der Fälle von VEIL und E. MEYER und R. MEYER-BISCH zeigen, daß die verschiedenen Gruppen sich, z. B. bei Kochsalzbelastung, gleichsinnig verhalten. Der erste hyperchlorämische Fall von VEIL (EIDER), hält im Kochsalzbelastungsversuch das NaCl zurück. VEIL führt diese Reaktion nicht auf die Kochsalzeliminationsstörung der Niere zurück, sondern auf die Störung der Austauschvorgänge zwischen Blut und Gewebe. In den hypochlorämischen Fällen war die Kochsalzausscheidung ungestört.

E. MEYER und R. MEYER-BISCH fanden in einem hypochlorämischen Fall eine ähnliche Reaktion und betrachten dies als charakteristisch für eine renale Störung. Das von VEIL beschriebene Verhalten im Durstversuch bei hyperchlorämischen Fällen kommt, wie BAUER und ASCHNER, DANIEL und HÖGLER, ZADEK fanden, auch bei hypochlorämischen Fällen vor. Die Pituitrinreaktion hat sicher keine differentialdiagnostische Bedeutung. Es wurden zahlreiche hypo- bzw. normochlorämische Fälle beschrieben, die auf einen H.H.E. gut ansprachen (UMBER, BAUER und ASCHNER, DEPISCH und HÖGLER, FREUND, ZADEK, ISAAC und SIEGEL). Aus den vorangehenden Ausführungen ist klar ersichtlich, daß man aus dem Fehlen der Pituitrinreaktion keinswegs auf eine renale Störung schließen kann. Was das Verhalten des Blutkochsalzspiegels betrifft, sind in der Literatur die verschiedensten Übergangsformen zu finden. Es gibt Fälle, wo nach Aufhören der Polyurie eine Konzentrationsschwäche der Niere zurückblieb, die auch durch Hypophysin nicht beeinflußt werden konnte (LICHTWITZ und WAGNER). Der Serumkochsalzgehalt des Blutes war extrem niedrig (0,383 mg-%). In einem anderen, ähnlichen Fall war der Kochsalzgehalt des Blutes auf 0,700 erhöht (JUNGMANN). Daß sich hypo- und hyperchlorämische Fälle im Kochsalz- und Durstversuch gleichsinnig verhalten können, wurde schon erwähnt. ZADEK trifft wohl das Richtige, wenn er meint, daß der Einzelfall mit seinen mannigfaltigen Besonderheiten in eine der bisherigen Einteilungssysteme sich nicht einzwängen läßt; es muß versucht werden, jeden Fall einzeln zu analysieren.

Eine weitere, vielfach umstrittene Frage, die auch mit der Rolle des Hypophysenhormons bei der Entstehung des Diabetes insipidus eng zusammenhängt, ist die Beteiligung der Erfolgsorgane: Niere und Gewebe bei der Wasser- und Salzstoffwechselstörung des Diabetes insipidus. Seit der Erkennung des Krankheitsbildes vom Diabetes insipidus wurde immer wieder die Frage gestellt: handelt es sich um eine primäre Polyurie oder um eine Konzentrationsschwäche der Niere. Die niedrige Harnkonzentration wurde teils als Folge einer primären Polyurie (FORSCHBACH, FINKELNBURG u. a.), teils als Folge des Verlustes der Konzentrationsfähigkeit der Niere betrachtet (TALQUIST, E. MEYER). LICHTWITZ hat das wesentliche Symptom des Diabetes insipidus in der partiellen Störung der Kochsalzausscheidung erblickt. Nun sind aber diese beiden Symptome: Konzentrationsschwäche und Polyurie praktisch voneinander gar nicht zu trennen. J. BAUER wies darauf hin, daß eine Störung die andere nach sich zieht. Es gibt viele Anhaltspunkte dafür, daß die Störung der Niere, wie FALTA, ISAAC und SIEGEL annehmen, hormonaler Genese ist. Wissen wir doch, daß Hypophysectomie in Tierversuchen Polyurie verursacht und Einspritzung eines H.H.E. im Tierversuch und beim Diabetes insipidus die normalen Verhältnisse herstellt. Durch diese Annahme wird die Frage: primäre Polyurie oder primäre Konzentrationsschwäche der Niere in dem Sinne beantwortet, daß die Niere des Insipiduskranken weder Kochsalz in größeren Konzentrationen ausscheiden kann, noch Wasser zurückzuresorbieren imstande ist, da der hormonale Regulator der Nierentätigkeit, das Hypophysenhormon fehlt.

Auf die wichtige Rolle der Gewebe beim Diabetes insipidus hat VEIL hingewiesen. Der wichtigste Faktor in der Entstehung der hyperchlorämischen Form des Diabetes insipidus ist die verminderte Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe. Dieser Ansicht schlossen sich UMBER, ZADEK, FILISSOPOW und ROMANENKO, LABBÉ, VIOLLE und AZÉRAD u. a. an. Dafür, daß beim Diabetes insipidus die Funktion der Gewebe schwer geschädigt ist, sprechen mehrere Umstände. Nach Kochsalzbelastung wird das Kochsalz zurückgehalten, das Gewicht nimmt ab (VEIL). Hier handelt es sich aber um eine trockene Kochsalzretention, die Gewebe können mit dem Kochsalz kein Wasser binden, das Kochsalz wird also in einer osmotisch unwirksamen Form, ähnlich wie beim Diabetes mellitus zurückgehalten (s. später). Für eine Funktionsstörung der Gewebe sprechen auch die pathologischen Reaktionen nach Aderlässen und im Durstversuch. Die Frage aber, ob es sich um eine primäre Schädigung der Gewebe handle, kann nur schwer entschieden werden. Eine Störung der Nierenfunktion und der dadurch bedingte Wasserverlust kann eine Austrocknung der Gewebe verursachen und schwere Störungen der Austauschvorgänge zwischen Blut und Gewebe hervorrufen. Wir wissen aus den Untersuchungen von VEIL, daß die Zufuhr von größeren Wassermengen auch bei Gesunden zur Entsalzung der Gewebe führt. Es hat aber wenig Wahrscheinlichkeit für sich, daß diejenige Ursache, die das Krankheitsbild des Diabetes insipidus hervorruft, nur die Gewebe oder nur die Niere treffen sollte. Zu welchem Krankheitsbild müßte denn der Ausfall der Funktion des Hypophysenhinterlappens führen? Offenbar würde dem Körper andauernd eine abundante Menge hypotonischer Flüssigkeit entströmen. Der Organismus verarmt an Kochsalz, das Serum wird hypochlorämisch. Es ergibt sich das Bild des hypochlorämischen Diabetes insipidus. Im Falle eines Diabetes insipidus, der nur durch den Ausfall der hormonalen Tätigkeit des



Hypophysenhinterlappens bedingt wäre, wären die Niere und das Gewebe gleichzeitig getroffen. Damit sind wir zur wichtigen Frage der Ätiologie des Diabetes insipidus gelangt.

Als erster hatte FRANK eine Theorie über die hormonale Entstehung des Diabetes insipidus entwickelt. FRANK hatte zuerst auf Grund der MAGNUSSchen Tierversuche eine Hyperfunktion des Hypophysenhinterlappens angenommen, später führte er diese Erkrankung auf eine Parasekretion der Hypophyse zurück. Im Sinne dieser Theorie würde das Hormon nicht, wie normalerweise in den Liquor, sondern stoßweise in die Blutbahn gelangen. Diese veränderte Sekretionsweise würde eine vermehrte Diurese erzeugen. Diese Auffassung von FRANK nennt TRENDELENBURG eine ungeschützte Hypothese. Die Parasekretionstheorie von FRANK wurde auch deswegen abgelehnt, da beim Menschen auch die intravenöse Einspritzung eines H.H.E. diuresehemmend wirkt. VAN VELDEN, RÖMER, FALTA u. a. fassen den Diabetes insipidus als die Folge eines Hormonmangels auf. Für diese letztere Auffassung scheinen unsere sämtlichen bisherigen Kenntnisse über die Wirkungsweise des Hypophysenhormons zu sprechen.

Auf anderer Seite wurde die Ansicht vertreten, daß der Diabetes insipidus nur durch Schädigung der Wasser- und Salzstoffwechsel regulierenden Zentren bedingt sei. Diese Theorie, die besonders durch LESCHKE in den Vordergrund gestellt wurde, stützt sich auf Tierversuche und auf pathologische Befunde. Es wurden viele Fälle von Diabetes insipidus beschrieben, wo nur eine Läsion des Zwischenhirnes vorlag, die Hypophyse aber intakt war. In Tierversuchen lassen sich durch Schädigung der Tubergegend, wie wir es in einem vorangehenden Abschnitt erörtert haben, Polyurien auslösen. Diese Theorie wird aber den Tatsachen nicht gerecht. Hormonale Kennzeichen im Krankheitsbild des Diabetes insipidus lassen sich nicht verkennen. Dabei ist es einwandfrei sichergestellt worden, daß das Krankheitsbild des Diabetes insipidus auch bei solchen isolierten Schädigungen des Hypophysenhinterlappens entsteht, wo keine Druckwirkung auf die hypothalamischen Zentren angenommen werden kann.

Die Widersprüche dieser beiden Theorien wären scheinbar durch eine dritte Annahme zu vermeiden. Nach dieser bildeten Stiel, Hypophysenhinterlappen und Tuber cinereum ein einheitliches System. Diese Anschauungsweise wurde im Abschnitt Hypothalamus-Hypophyse ausführlich besprochen. Dieses hypophysär-hypothalamische System sollte die Wasser- und Salzbewegungen im Organismus beherrschen. Die Schädigung eines jeden, zum System gehörigen Gliedes kann zum Bilde des Diabetes insipidus führen. Wir würden hier mit einem neuro-endokrinen Mechanismus gegenüberstehen. Diese Theorie hat zwischen den Anatomen, Pathologen und Klinikern viele Anhänger gefunden.

Letzten Endes genügt aber auch diese Auffassung zum totalen Verständnis des Diabetes insipidus nicht.

Im wechselnden Bild des Diabetes insipidus gibt es solche entgegengesetzten Symptome, die sich mit der Erkrankung eines einheitlichen Systems nicht erklären lassen. Wir müssen zum Verständnis der Symptome des Diabetes insipidus auch die Beteiligung anderer Faktoren in den Kreis unserer Erwägungen ziehen. Störungen in der Funktion der vegetativen Zentren können die verschiedenartigsten Änderungen im Wasser- und Salzstoffwechsel verursachen. Welche Rolle hierbei die Lähmungs- oder Erregungszustände spielen, wissen wir aber nicht. Es ist aus Tierversuchen und klinischen Beobachtungen bekannt, daß

im Organismus durch Schädigung der vegetativen Zentren isolierte Störungen des Salz- und Wasserstoffwechsels entstehen können. Nach JUNGSMANN und MEYER führt eine Verletzung am Boden des vierten Ventrikels zur Polyurie und Hyperchlorurie, die voneinander unabhängig sind. Nach der Piquure stellten BRUGSCH, DRESEL und LEWY die Senkung des Blutkochsalzgehaltes, nach der Verletzung der *Formatio reticularis* an der medialen Seite des *Corpus restiforme*, 1½ Stunden nach dem Stich Erhöhung des Blutkochsalzgehaltes fest. Auch von seiten der Kliniker spricht mancher Befund für eine Beteiligung der vegetativen Zentren an der Regulation des Wasserstoffwechsels.

So beschreibt JUNGSMANN einen Fall, wo eine isolierte Störung im Salzstoffwechsel zu beobachten war. Der Kranke litt an Ödemen, die von Zeit zu Zeit auftraten. Der Eiweiß- und Kochsalzgehalt des Blutes war stark erniedrigt. Eine Zulage von 10 g Kochsalz wurde vollkommen retiniert und es trat eine Gewichtszunahme von 1 kg auf, die Urinmenge sank von 1200 auf 600 ccm. Thyreoidin führte zur Entwässerung, Pituitrin war unwirksam. Die klinische Untersuchung ergab einen suprasellären Tumor. Die Ursache der Osmoregulationsstörung erklärt JUNGSMANN durch Alteration der vegetativen Zentren, die durch die Druckwirkung des Tumors ausgelöst wurde. Hierher gehört noch ein anderer, schon erwähnter Fall JUNGSMANNs, wo nach Abklingen einer Polyurie, im Blut eine extreme Hyperchlorämie festgestellt werden konnte. Die wichtige Rolle der Zwischenhirnzentren beleuchten noch die Mitteilungen von BERNHARDT, VEIL, KLEIN und HOLZER und Beobachtungen über die Störungen des Wasser- und Salzstoffwechsels bei Epileptikern. VEIL berichtet über 3 Fälle von Oligurie, in zwei Fällen trat die Oligurie anfallsweise auf, in einem Fall bestand sie schon seit längerer Zeit. Es waren dabei auch Störungen im Kochsalzstoffwechsel vorhanden (Hypo-chlorämie, vollkommene Kochsalzretention nach Kochsalzbelastung). KLEIN und HOLZER beschreiben eine grippale Encephalitis, wo zeitweise Oligurie und Ödeme auftraten, und BERNHARDT einen Fall, wo eine isolierte Störung des Salzstoffwechsels vorlag. Bemerkenswert ist, daß sich bei den Fällen von VEIL, KLEIN und HOLZER ebenso wie im Fall von JUNGSMANN Unregelmäßigkeiten in der Wirkungsweise der auf den Wasserstoffwechsel wirkenden Hormone (Pituitrin, Thyreoidin) zeigten.

Interessante Beobachtungen liegen über Salz- und Wasserstoffwechselstörungen der Epileptiker vor. Nach FRISCH können diese Störungen in drei Gruppen eingeteilt werden. In einem Teil der Fälle kommt es vor den Anfällen zu einer paroxysmalen Wasser- und Salzretention. In der zweiten Gruppe ist während der anfallsfreien Zeit eine Wasser- und Salzretention vorhanden, während vor den Anfällen eine erhöhte Salz- und Wasserausscheidung auftritt. Schließlich gibt es eine Gruppe, wo eine dissoziierte Störung im Salz- und Wasserstoffwechsel besteht, indem das Kochsalz trocken retiniert wird.

Alle diese Beobachtungen beweisen deutlich, daß die vegetativen Zentren bei der Regulation des Wasser- und Salzstoffwechsels eine wichtige Rolle spielen.

Im Bild des Diabetes insipidus sind nur zwei Symptome, die Polyurie und die niedrige Konzentration des Harnes konstant. Die Störungen im intermediären Wasser- und Salzstoffwechsel und die Reaktionen der Fälle sind von Fall zu Fall verschieden. Den Diabetes insipidus können wir als ein Syndrom auffassen. Die Ätiologie dieses Syndroms ist nicht einheitlich. An seiner Auslösung sind

sowohl die Teilstörungen der vegetativen Zentren, wie die Störungen in der Funktion des Systems Zwischenhirn-Hypophyse beteiligt.

Können wir die Rolle dieser zwei Faktoren im Einzelfall voneinander trennen? ISAAC und SIEGEL nehmen an, daß es zwei Gruppen von Diabetes insipidus gibt. In die erste Gruppe gehören die hypochlorämischen Fälle, welche nur durch eine verminderte Hormonproduktion bedingt sind: die Hyperchlorämie ist Ausdruck einer Funktionsstörung der Nervenzentren, die die Austauschvorgänge zwischen Blut und Gewebe regeln. Zur Differentialdiagnose der endokrin- und zentral bedingten Stoffwechselstörungen gibt SZONDI in einer interessanten Arbeit wichtige Anleitungen. Nach seinen Beobachtungen weisen auf Erkrankungen der trophovegetativen Zentren des Hypothalamus die folgenden Symptome hin:

1. Paroxysmales Auftreten und 2. Dissoziation der Symptome.

Bei den Störungen des Wasser- und Salzstoffwechsels würden paroxysmale Polyurie, Oligurie oder eine dissoziierte Störung des Wasser- und Salzstoffwechsels (z. B. Kochsalzretention bei ungestörter Wasserausscheidung) für eine zentrale Entstehung sprechen. Bei den Fällen von JUNGSMANN, VEIL, KLEIN und HOLZER sowie bei Epileptikern, also bei rein zentralen Störungen des Wasser- und Salzstoffwechsels sind diese Merkmale vorhanden. Beim Diabetes insipidus aber, wo endokrine und zentrale Störungen miteinander eng verwoben das Krankheitsbild auslösen, können diese differentialdiagnostischen Merkmale nicht zur Trennung der ursächlichen Faktoren führen. Die Einteilung von ISAAC und SIEGEL ist auch zu schematisch. Es ist wohl möglich, daß es solche Fälle gibt, die nur durch die Funktionsstörung des Systems Tuberculum-Hypophyse entstehen, es ist auch nicht auszuschließen, daß eine Gruppe der Fälle nur zentraler Genese ist, die meisten aber sind Mischfälle. Die von Fall zu Fall wechselnde Beteiligung des vegetativen und neurohormonalen Systems erzeugt Störungen verschiedener Schwere, Störungen seitens der Niere und der Osmoregulation der Gewebe, diese führen dann gemeinsam zum Syndrom des Diabetes insipidus.

## 9. Störungen des Wasserhaushaltes bei anderen Erkrankungen der Hypophyse.

Diejenigen Störungen des Wasser- und Salzstoffwechsels, die mit dem Syndrom der Polyurie und niedriger Kochsalzkonzentration des Harnes einhergehen und die wir als Diabetes insipidus bezeichnen, wurden im vorangehenden Abschnitt besprochen.

An dieser Stelle möchten wir nur diejenigen Störungen des Wasser- und Salzstoffwechsels erörtern, die bei den übrigen Erkrankungen der Hypophyse vorkommen.

Die Veränderungen des Wasser- und Salzstoffwechsels bei den Erkrankungen der Hypophyse sind nicht ausschließlich auf die veränderte Funktion der Hypophyse zurückzuführen. Es handelt sich bei diesen Zuständen meistens auch um die gleichzeitigen Veränderungen des Zwischenhirnes, die die Symptome, welche die alleinige Störung der Hormonproduktion des Hypophysenhinterlappens hervorrufen würden, verwischen. Es kommen hierbei fast immer Störungen in der nervösen und hormonalen Steuerung des Wasser- und Salzstoffwechsels vor.

Bei Hypophysentumoren zeigen sich in manchen Fällen eine Oligurie und Wasserretention (PARHON, GRASSHEIM). Interessante Beobachtungen teilt GRASSHEIM über einen cystischen Hypophysentumor mit, welcher mit Oligurie

einherging. Der Liquor dieses Kranken hemmte die Wasserausscheidung eines Hundes. Nach Röntgenbehandlung wurde die Harnabsonderung normal und der Liquor wirkte diuresefördernd. Weitere Schlüsse aus diesem einzelnen Fall zu ziehen, wäre, wie es auch GRASSHEIM betont, verfrüht. Beobachtungen über das Verhalten des Wasserstoffwechsels bei SIMMONDSScher Krankheit teilt LICHTWITZ mit. Es kommen hier abnorme Reaktionen nach Wassereinfuhr, teils im Sinne einer Diureseförderung, teils im Sinne einer Diuresehemmung vor. Unter 13 Fällen wurde 10mal ein abnormes Verhalten der Hypophysindiurese festgestellt. Häufig sieht man mangelhafte Kochsalzausscheidung.

Eingehende Untersuchungen über Störungen des Wasserhaushaltes bei Erkrankungen der Hypophyse hatte MARX durchgeführt. Sein Material umfaßt 6 Fälle (4 Hypophysentumoren, eine pluriglanduläre endokrine Erkrankung und einen Diabetes insipidus mit beginnender Lues cerebri). Obzwar die Krankheitsbilder ein recht verschiedenes Bild ergaben, ließen sie in den Störungen des Wasserhaushaltes, den letzten Fall ausgenommen, einige gemeinsame Kennzeichen erkennen. Im Wasserversuch hatte MARX meistens eine Wasserretention beobachtet, die von der Vorperiode unabhängig war. Bei einem Kranken trat nach kleineren Trinkmengen überschießende Diurese, nach Zufuhr einer größeren Wassermenge, Wasserretention ein. Der Ablauf der Diurese und das Verhalten des spezifischen Gewichtes zeigten auf Unregelmäßigkeiten. Am Ende eines 4-Stunden-Versuches ist das spezifische Gewicht, abweichend von der Norm, noch immer niedrig. In einigen Versuchen war der Urin hypostenurisch, das spezifische Gewicht bewegte sich zwischen 1110—1015. Die Veränderungen des Blutwassergehaltes zeigen auch Besonderheiten, teils im Sinne einer übermäßig lang dauernden Hydrämie, teils im Sinne einer Bluteindickung. Bei zwei Kranken mit Polyurie und Polydipsie stieg im Wasserversuch der Blutkochsalzgehalt an. Ähnliche Beobachtungen über die Veränderungen des Blutwassergehaltes bei Erkrankungen des Tuber cinereum und bei Hypophysentumoren teilt KISS mit. Er fand in einigen Fällen im Wasserversuch eine Bluteindickung, in anderen Fällen zeigte der Blutwassergehalt keine Veränderungen. Die Akromegalen verhalten sich im Wasserversuch nach VOIGT so, als ob sie unter verstärktem Hypophysenhinterlappeneinfluß ständen. Die Wasserausscheidung war verzögert, die Harnsäurekonzentration hypostenurisch, die Ammoniakausscheidung fixiert. Gab man 2 ccm Pituitrin, dann wurde die Wasserausscheidung kaum gehemmt. VOIGT nimmt eine renale Funktionsstörung an, die hypophysär bedingt ist.

Es wurde neuerdings darauf hingewiesen, daß in der Pathogenese der Schwangerschaftstoxikosen die auf die Nieren wirkende Fraktion des Hypophysenhinterlappenhormons eine wichtige Rolle spielen könnte (LICHTWITZ, FAUVET, HOFFMANN und ANSELMINO). HOFFMANN und ANSELMINO fassen dieses Krankheitsbild als die Folge einer Vergiftung mit Hypophysenhinterlappenhormon auf. Für diese Annahme sprechen mehrere Umstände. Im Serum von Schwangeren lassen sich die melanophorenausbreitende (KÜSTNER, KÜSTNER und BIEHLE, DIETEL), die antidiuretische und blutdrucksteigernde Komponente des Hinterlappenhormons (HOFFMANN und ANSELMINO) in vermehrter Menge nachweisen. Nach FAUVET gelingt es durch wiederholte Einspritzungen eines H.H.E. Organschädigungen hervorzurufen. In der Leber sind Nekrosen, in der Niere glomeruläre und tubuläre Veränderungen festzustellen. Nach FAUVET sind der Hydrops gravidarum, die

Nephropathie und Eklampsie als Gestationstoxikosen durch als Hypophysenhinterlappenhormone bezeichnete Wirkungsstoffe aufzufassen. OHLIGMACHER hatte die Ergebnisse von FAUVET nachgeprüft, konnte aber dessen Befunde nicht bestätigen.

#### 10. Die diagnostische Anwendung des H.H.E. bei Erkrankungen der Niere.

Zuerst hat BRUNN den H.H.E. zur Funktionsprüfung der kranken Niere empfohlen. Nach ihm besteht der Vorteil der Pituitrinprobe vor den anderen Nierenfunktionsprüfungen darin, daß diese Methode die Konzentrationsprobe überflüssig macht und für den Kranken bequemer ist als der Durstversuch. Beim Gesunden wird nach Wasserzufuhr und Pituitrineinspritzung das spezifische Gewicht des Harnes auf 1020—1022 erhöht, beim Nierenkranken nur auf 1012 bis 1014. BRUNN gibt aber selbst zu, daß die Konzentrationsprobe einen tieferen Einblick in den Funktionszustand der kranken Niere gewährt als der Pituitrinversuch. Die Wirkung des H.H.E. auf die Wasser- und Salzausscheidung der kranken Niere haben auch BRIEGER und RAVACK, O. KLEIN AIELLO, GUTTMANN, MINDER, KERPOLA, LEBERMANN, SEELIG und VOIGT geprüft.

BRIEGER und RAVACK haben 5 Nierenkranke untersucht. Beim Nierengesunden unterscheiden sie nach der Zufuhr von 1 Liter Wasser und Pituitrineinspritzung zwei Phasen. In der ersten Phase wird die Diurese stark gehemmt, in der zweiten Phase erfolgt eine Wasserausschwemmung. Die Harnmengen der zwei Phasen verhalten sich zueinander bei den Gesunden wie 4 : 1 oder 6 : 1, bei den Nierenkranken wie 3 : 1. Beim Nierenkranken ist die Diuresehemmung und -förderung weniger deutlich, die Versuchsdauer ist verlängert. Die eingehendsten Untersuchungen über diese Frage hat O. KLEIN bei 30 Nierenkranken vorgenommen; die Wirkung des Pituitrins wurde nach dem Trinken von 300 ccm Wasser geprüft. Nach ihm dauert beim Gesunden der diuresehemmende Effekt  $1\frac{1}{2}$  Stunden, das spezifische Gewicht steigt schnell an und fällt rasch ab, 5 Stunden nach der Injektion erfolgt eine sekundäre Diurese. Es lassen sich 4 Typen unterscheiden. Zum ersten Typ gehören Nierenerkrankungen mit guter Nierenfunktion (Nephritis chron. Nephrosklerose). Bei diesen Fällen geht das spezifische Gewicht nicht schnell in die Höhe, sondern zeigt ein Plateau, die Diuresehemmung dauert länger, die sekundäre Diurese tritt später auf. Die zweite Gruppe bilden Nierenkranke mit deutlicher Nierenfunktionsstörung, ohne Ödemereitschaft. Die diuresehemmende Phase ist hier stark verzögert, im Blut ist eine anhaltende Hydrämie festzustellen, die sekundäre Polyurie bleibt aus oder ist kaum angedeutet, das spezifische Gewicht ändert sich nicht. Je geringer die Akkommodationsbreite der Niere ist, desto geringer ist unter Pituitrin der Anstieg des spezifischen Gewichtes. Zu dieser Gruppe gehören die chronischen Nephritiden im Endstadium, die Schrumpfniere und die maligne Sklerose. Für den dritten Typ (Nephrose), ist die geringe, schnell abklingende Diuresehemmung, das Ausbleiben der Hydrämie und der sekundären Polyurie charakteristisch. Zum vierten Typ gehören Fälle mit Ödemereitschaft. Diese Gruppe enthält Komponenten des zweiten und dritten Typs. Die Diuresehemmung hält lange an, die Hydrämie klingt schnell ab und die Polyurie bleibt aus. Der Wert des Pituitrinversuches besteht nach O. KLEIN darin, daß durch ihn der Grad der renalen und extrarenalen Störungen deutlich erkennbar wird. Besonders wichtig

ist von diesem Gesichtspunkt aus das Verhalten der Hydrämie und der Diuresehemmung. Nach KERPPOLA läßt sich eine scheinbare und echte Niereninsuffizienz durch eine Pituitrin- und Adrenalinprobe unterscheiden. Im Falle einer scheinbaren Niereninsuffizienz bei schon schlechter Konzentrationsfähigkeit der Niere verursacht das Pituitrin noch eine Konzentrationszunahme und das Adrenalin eine Diureseförderung, während bei der echten Niereninsuffizienz diese Stoffe unwirksam sind. MINDER weist darauf hin, daß, wenn die Konzentrationsfähigkeit ganz schlecht oder im Gegenteil gut ist, die Pituitrinprobe nichts aussagt. Bei Hyposthenurie aber, wo die Verdünnungsprobe Mittelwerte ergibt, und auf Pituitrin eine Konzentrationszunahme des Urins zutage tritt, können wir die Pituitrinwirkung zur Beurteilung der Reservekraft der Nieren benützen. Der positive Ausfall des Pituitrinversuches hat eine günstige prognostische Bedeutung. SEELIG und VOGT hatten die Ammoniakbildung und Harnsäureelimination unter Pituitrin bei Nierengesunden und Kranken geprüft. Während beim Nierengesunden die Ammoniakbildung und Harnsäureausscheidung vermehrt ist, bleibt diese Wirkung des Pituitrins beim Nierenkranken aus. Die bisher erörterten Untersuchungen, sowie die Arbeiten von LEBERMANN und GUTTMANN sprechen dafür, daß je schwerer die Störung der Nierenfunktion ist, desto geringer die Wirkung der Hypophysenextrakte. Bei hochgradigen Funktionsstörungen (Asthenurie) bleibt die Wirkung ganz aus.

Wenn wir unser Augenmerk auf die physiologische Wirkung des H.H.E. richten, werden die oben ausgeführten Veränderungen im Ausfall des H.H.E.-Versuches verständlich. Die Zellen der Nierentubuli verlieren bei den Erkrankungen des Nierenparenchyms ihre schnelle Reaktionsfähigkeit, es tritt eine gewisse „Starre“ in der Reaktion der Zellen auf, die Diuresehemmung wird verzögert. Wenn nun die Funktion des Nierenparenchyms versagt, spricht es natürlich auf den H.H.E. auch nicht an. Das schnelle Abklingen der Hydrämie beim Ödemkranken unter H.H.E. läßt sich durch vermehrte Wasseravidität der Gewebe erklären. Die Gewebe nehmen gierig Wasser auf, die Wasserabgabe ist aber erschwert, der H.H.E. kann unter diesen Umständen keine Flüssigkeit aus den Geweben ausschwemmen. Es ist natürlich, daß je nach der Schwere der Erkrankung und je nach dem Grade der Beteiligung der Niere und der Gewebe die Wirkung des H.H.E. auf die Wasserausscheidung und auf den Blutwassergehalt verschieden ist.

Der Pituitrinversuch hat interessante Beiträge zur Kenntnis über die Funktion der normalen und pathologischen Physiologie der Niere geliefert. Er kann aber, wie die meisten Autoren, die dieses Thema bearbeiten, ausdrücklich betonen, die Konzentrationsprobe nicht ersetzen.

## 11. Therapie.

Das wichtigste Gebiet für die praktische Anwendung des H.H.E. bei Störungen des Wasserstoffwechsels ist die Behandlung des Diabetes insipidus, wo die Wirkung des Auszuges spezifisch zu nennen ist. Seitdem VAN VELDEN über diese Behandlung zum ersten Male berichtet hat, wurden die Extrakte subcutan oder intramuskulär eingespritzt, bis BLUMGART im Jahre 1922 die endonasale Anwendung empfahl. Die ausgezeichnete Wirkung des subcutan intramuskulär oder intravenös eingespritzten H.H.E. wurde in einer großen Anzahl von Untersuchungen festgestellt (BAB, EISNER, GORKE, LICHTWITZ und STROHMEYER,

GROTE, THÖRNER, ROSENBERG, HOPPE-SEYLER, GRAUL, RÖMER u. a.). Die verschiedenen Hinterlappenextrakte weisen im Grade ihrer Wirksamkeit, wie die Beobachtungen von BENKOVICH und FERNBACH, LASSILA zeigen, große Unterschiede auf. BENKOVICH und FERNBACH hatten für die Wirksamkeit einiger Extrakte folgende Reihe festgestellt: Pituitrin (PARKE-DAVIS), Infundin, Glanduitrin, Pituitrin (HEISLER), Pituglandol, Hypoglandin. Auch die Versuche von WEISS, LASSILA sprechen die größte Wirkungsstärke dem Pituitrin zu. Eine ebenfalls ausgezeichnete Wirkung übt auf den Diabetes insipidus die von KAMM und Mitarbeiter isolierte vasopressorische Substanz, das Tonephin aus, das auch den auf den Wasserstoffwechsel wirkenden Stoff enthält (ISAAC und SIEGEL, LEBERMANN). Ein neues, von der Pars intermedia hergestelltes Präparat (Intermedin), soll auch in denjenigen Fällen eine gute Wirkung entfalten, wo die übrigen Extrakte versagen (SULZBERGER). Sicher führt die verschiedene Wirkungsstärke, ferner die Verteilung und Größe der zugeführten Extraktmenge zu Täuschungen bei der Beurteilung der „refraktären“ Insipidusfälle (DEPISCH und HÖGLER). Es soll aber nicht bezweifelt werden, daß es sicher Fälle gibt, die selbst gegen die neuesten und besten Präparate refraktär sind (GAUPP, ELMER, KEDZIERSKY und SCHEPS).

Die Forschungen der letzten Jahre sprechen dafür, daß die endonasale Zuführung der Hinterlappenextrakte der Injektionstherapie überlegen ist (BLUMGART, CHOAY, GARGLE, GILLIGAN und BLUMGART, METTEL, HERTMANNI, BARÁT und BORBÉLY, ELMER und SCHEPS, NOTHMANN, ROSENBERG). Die endonasale Anwendung kann als Tampon, in der Form einer Spray, oder als Schnupfpulverbehandlung geschehen. Am besten bewährt sich die endonasale Anwendung des H.H.E. als Schnupfpulver, da die Tamponbehandlung gewisse Nachteile hat. Diese bestehen darin, daß die Einführung des Tampons eine gewisse Geschicklichkeit erfordert, ferner muß man die Tampons alle 6 Stunden erneuern, wodurch die Nasenschleimhaut gereizt und weitere Behandlung erschwert wird (ELMER und SCHEPS). Die Schnupfpulverbehandlung ist nicht nur darum vorteilhaft, weil diese Form der Einführung bequem ist, sondern auch darum, weil die langsamere Resorption mehr der physiologischen Wirkung angenähert ist (ELMER und SCHEPS). Es kommen gelegentlich Versager vor, aber der größte Teil der Fälle reagiert auf die Schnupfpulverbehandlung ebenso prompt wie auf die Injektionstherapie (CHOAY und CHOAY). Die Verteilung der Einzeldosen spielt auch bei dieser Art der Einführung eine wichtige Rolle, da manche Fälle auf häufigere kleinere Dosen besser reagieren (CHOAY und CHOAY). Das Hinterlappenpulver ist auch bei rectaler Anwendung wirksam, aber seine Wirksamkeit ist bei dieser Zuführungsart schwächer (ROSENBERG, BARÁT und BORBÉLY).

Die Hinterlappenextrakte sind auch bei der Intoxicatio alimentaris der Säuglinge (KUTTNER) und bei der Säuglingsatrophie (WATEFF, SOLOMONOFF) versucht worden. Bei der Intoxicatio alimentaris ist die Anwendung des Auszuges theoretisch nicht begründet, da bei dieser Erkrankung die Wasserverluste extrarenal vor sich gehen. Die extrarenale Wasserabgabe wird aber durch die Hinterlappenextrakte eher vermehrt als vermindert. Zur Beurteilung der Pituitrintherapie der Säuglingsatrophie genügt die Zahl der mitgeteilten Fälle nicht. Da aber die Hinterlappenextrakte die Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe nicht erhöhen, worauf es bei dieser Krankheit hauptsächlich ankommen würde, und auch die renale Wasserausscheidung der Atrophiker, wie wir es aus den

Untersuchungen von KÖNIG und SÁNDOR wissen, nicht hemmen, können wir von der Hinterlappenextrakttherapie auch bei der Säuglingsatrophie nicht viel erwarten.

## Schilddrüse.

### I. Über die Wirkung des Schilddrüsenhormons auf die Blutzusammensetzung und Harnabgabe bei Tieren und Menschen.

Die ersten experimentellen Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Wasserstoffwechsel und Schilddrüse hat CORONEDI vorgenommen. Er fand bei schilddrüsenlosen Tieren eine Verminderung der Diurese und konnte die Harnabsonderung mit Schilddrüsenextrakt wieder vermehren. Es ist aber das Verdienst EPPINGERS, die mächtige Wirkung der Schilddrüse auf den Wasserstoffwechsel durch klare Fragestellungen und Tierversuche beleuchtet und die Indikationen bei verschiedenen Krankheitszuständen festgestellt zu haben. Seine Arbeit: Zur Physiologie und Pathologie des menschlichen Ödems, die wir heute mit Recht als grundlegend bezeichnen können, enthält im Grunde schon alle wichtigen Tatsachen über die Wirkung des Schilddrüsenextraktes auf den Wasserstoffwechsel. EPPINGER hat eine Versuchsreihe an Blasenfistelhunden vor und nach Thyreoideafütterung durchgeführt. Der diuretische Effekt (zugeführtes Wasser: ausgeschiedene Harnmenge) war beim normalen Tier 61%, nach Schilddrüsenfütterung 100% und nach Thyreoidektomie 30,3%. Nach Salzzufuhr hatten diejenigen Hunde, die mit Schilddrüsensubstanz gefüttert wurden, das Salz bedeutend schneller, die thyreopriven Tiere dagegen viel langsamer als normale Tiere ausgeschieden. Nach subcutaner Zufuhr von 500 ccm einer 2%igen Kochsalzlösung hatte der normale Hund 3,78% der eingeführten Kochsalzmenge entleert. Derselbe Hund hatte nach Schilddrüsenfütterung 10,39% des Kochsalzes ausgeschieden. Während dieser Versuche konnte EPPINGER eine interessante Beobachtung machen. „Während die normalen Tiere und natürlich auch die mit Thyreoidea gefütterten die Flüssigkeit rasch verarbeiten, blieb beim thyreopriven Hund die Kochsalzlösung die längste Zeit unter der Haut liegen, verschob sich aber von der Injektionsstelle am Rücken gegen Bauch und Brust und bildet schließlich einen dicken, am Bauche harabhängenden Wulst.“ Ähnliche Beobachtungen hat EPPINGER auch an Menschen gemacht. Die Kochsalzausscheidung ist bei Myxödem verzögert, während Basedowkranke und mit Schilddrüsentabletten gefütterte Menschen das Kochsalz viel rascher ausscheiden als normale Personen. SCHAAL hat EPPINGERS Versuche an Kaninchen nachgeprüft. Er fand nach intravenöser Zufuhr einer physiologischen Kochsalzlösung, daß in der Diurese und Blutzusammensetzung normaler, mit Schilddrüsen gefütterter und thyreopriver Kaninchen kein Unterschied vorhanden ist. Nach Wasserbelastung per os kam SCHAAL zu den gleichen Resultaten wie EPPINGER.

Nach Schilddrüsenfütterung konnten KUNDE, NISHIMOTO, BARRON, FETTER und CARLSSON eine vermehrte Wasseraufnahme und Harnabgabe feststellen. Auch die Ausscheidung von NaCl, N, Aminosäuren, Purinkörper und Neutralschwefel wird gefördert. Beim thyreopriven Tier werden die Urinmengen geringer (NISHIMOTO).

Unsere Kenntnisse über die Wirkung des Schilddrüsenhormons auf den Wasserstoffwechsel wurden durch mit Thyroxin ausgeführte Untersuchungen weiter



ausgebaut. Das Thyroxin übt eine eingreifende Wirkung auf den Wasser- und Salzstoffwechsel des Organismus aus. Es verursacht vermehrte Wasserabgabe und verändert die Zusammensetzung des Blutes. Hierüber berichten an Hand von Tierversuchen FUJEMAKI und HILDEBRANDT, SCHITTENHELM und EISLER, EPSTEIN, an Hand von Untersuchungen am Menschen LÖHR, SCHITTENHELM und EISLER, R. MEYER-BISCH, BAUR u. LOEWE, GOLLWITZER-MEYER u. BRÖCKER.

Bei Kaninchen tritt 2 Stunden nach Thyroxineinspritzung eine Hydrämie auf, die ihren Höhepunkt nach 5—8 Stunden erreicht. Die Gesamtblutmenge war um 40% erhöht. Der Blutkochsalzspiegel sinkt zunächst ab, um bald

Tabelle 7.

|   | Normalversuch | Thyroxinversuch |
|---|---------------|-----------------|
| Gewichtsverlust in 28 Stunden . .           | 106 g         | 300 g           |
| Urinmenge . . . . .                         | 56,5 ccm      | 214 ccm         |
| NaCl-Ausscheidung . . . . .                 | 255 mg        | 1337 mg         |
| H <sub>2</sub> O-Zustrom aus dem Gewebe . . | 100 ccm       | 310 ccm         |
| NaCl-Zuwanderung aus dem Gewebe             | 230 mg        | 904 mg          |

Nach FUJEMAKI und HILDEBRANDT.

wieder normale Werte zu erreichen. Gleichzeitig mit der Hydrämie setzt eine starke Diurese ein, die in den ersten 2 bis 3 Stunden das 2—3fache der Normalwerte übersteigen kann. Die Kochsalzausscheidung steigt prozentual und absolut an.

Ähnliche Beobachtungen haben in Tierversuchen auch EPSTEIN, SCHITTENHELM und EISLER, HAFNER gemacht. Nach SCHITTENHELM und EISLER äußert sich die Wirkung des Thyroxins (Untersuchungen an einer Hündin) in einer negativen Bilanz, der ein bestimmter Gleichgewichtszustand folgt. Die Thyroxinwirkung ist an einen bestimmten Schwellenwert gebunden, welcher vom Körpergewicht unabhängig ist.

Beim Menschen ist die Wirkung des Thyroxins nur insofern einheitlich, als es den Organismus zu einer Wasserabgabe nötigt: die Wasserverluste entstehen teils renal, teils extrarenal, die Zusammensetzung des Blutes und die Kochsalzausscheidung ändert sich nicht in einander entsprechendem Maße. LÖHR hat 12 Fälle mit normaler Schilddrüsenfunktion untersucht. Darunter waren 3 Fälle, mit hochgradigen nephrogenen Ödemen. Bei diesen Patienten traten unter Thyroxin große Wasserverluste auf. Diese Wasserverluste entstanden aber nur in einem Fall durch die Vermehrung der renalen Wasserausscheidung, in 2 Fällen verließ das Wasser den Körper auf extrarenalem Wege. Bei nichtödematösen Kranken konnte LÖHR in der Mehrzahl der Fälle eine starke Diureseförderung nach einer einmaligen Injektion von 3 mg Thyroxin oder nach zweimaliger Einspritzung von 1½ mg Thyroxin feststellen. Der diuretische Effekt dauert 1 bis 2 Tage und beginnt ungefähr nach 2—3 Stunden. In einem Fall gelang es, durch tägliche Gaben von 1 mg Thyroxin eine intensive Diurese zu erzeugen, die noch 4 Tage nach der letzten Injektion anhielt. In 2 Fällen entstanden die Wasserverluste extrarenal. Im VOLHARDSchen Wasserversuch wird 2 Stunden nach der Injektion eine bedeutend größere Harnmenge ausgeschieden als im Vorversuch. Die 24stündige Harnmenge ist unter Thyroxin größer als in den Kontrollversuchen. Die Kochsalzausscheidung aber wird nach LÖHR nicht beeinflusst. Die Ergebnisse von LÖHR stimmen mit denen von SCHITTENHELM und EISLER überein. Die letzteren konnten unter Thyroxin Wasserverluste feststellen, die besonders während der Menstruation groß waren. Diese Wasserverluste sind vorzüglich durch den sehr hohen Wassergehalt des Faeces (bis 70% bedingt).

Eine starke extrarenale Wasserabgabe unter Thyroxin fanden auch BAUR und LOEWE. Sie betonen, daß die Gewichtsverluste nicht mit einer vermehrten Harnabgabe erklärt werden können. Die Untersuchungen von VEIL und BOHN an Normalfällen mit Thyreoidintabletten sprechen dafür, daß Diurese und Gewichtsverluste nicht miteinander parallel gehen. Die Kochsalzausscheidung im Urin nimmt in einem Teil der Fälle zu (GOLLWITZER-MEYER), aber nicht immer (LÖHR, VEIL und BOHN).

Auch die Zusammensetzung des Blutes kann sich ändern. GOLLWITZER-MEYER und BRÖCKER fanden, daß aus dem Gewebe ins Blut eine Na- und Cl-reiche, aber relativ K- und P-arme Flüssigkeit strömt. Der NaCl- und Cl-Spiegel des Blutes sinkt im Gegensatz zum Verhalten beim reinen Wasserversuch kaum oder steigt sogar an, während der K- und P-Spiegel eher abnimmt. Es scheint, daß diese Veränderungen der Zusammensetzung des Blutes nicht gesetzmäßig sind. BOENHEIM fand nach Thyreoidin unter 6 Fällen 5mal einen Anstieg der Blutchlorwerte, in einem Fall konnte er keine Differenz feststellen. BAUER und ASCHNER haben in kurzfristigen Versuchen unregelmäßige Schwankungen im Chlor- und Eiweißgehalt des Blutes festgestellt.

LÖHR hat in denjenigen Fällen, wo die Diuresesteigerung sofort einsetzt, bereits nach  $\frac{1}{2}$  Stunde nach der Thyroxininjektion eine sehr ausgeprägte Hydrämie gefunden, die sich im Sinken des Hämoglobingehaltes und der Erythrocyten- und Eiweißwerte kundgab. In 2 Fällen, wo die Diurese erst nach 24 Stunden begonnen hat, kam es nach  $\frac{1}{2}$  Stunde zu einer Bluteindickung. Diese Bluteindickung gleicht sich erst in den Nachmittagsstunden aus und schlägt dann in eine Hydrämie um, die noch den folgenden Tag anhält. Gleichzeitig mit der Hydrämie nimmt die Harnabsonderung zu. In denjenigen Fällen, wo die Wasserverluste auf extrarenalem Wege vor sich gehen, ist auch eine Bluteindickung zu beobachten. Die Bluteindickung setzt  $\frac{1}{2}$  Stunde nach der Thyroxininjektion ein, hält einige Stunden lang an und macht einer Hydrämie Platz, die aber nicht so hochgradig ist wie in denjenigen Fällen, welche mit einer vermehrten Harnabgabe reagieren. Das Sinken der Kochsalzwerte ist geringer, als es dem Grad der Hydrämie entsprechen würde. In dieser Hinsicht sind die Befunde von LÖHR, GOLLWITZER-MEYER und BRÖCKER gleichsinnig.

Beim Myxödemkranken kommt die Wirkung des Schilddrüsenhormons viel kräftiger zum Vorschein wie beim gesunden Menschen, obwohl die Reaktionsweise dieser Kranken nicht einheitlich ist. Es entstehen immer gewaltige Wasserverluste (EPPINGER, FALTA und HÖGLER, LÖHR, NONNENBRUCH). In den Fällen von FALTA und HÖGLER (6 Fälle) stieg die Diurese nur geringfügig an, die Wasserverluste entstanden größtenteils auf extrarenalem Wege. Auch die Zunahme der Kochsalzausscheidung war gering. Ähnliche Beobachtungen über die Thyroxinwirkung hat auch R. MEYER-BISCH gemacht. Hingegen reagierten die Fälle von LÖHR mit einer mächtigen Zunahme der Harnausscheidung. Es trat eine Kochsalzausschüttung auf, es wurde doppelt soviel Kochsalz ausgeschieden wie in der Vorperiode. In einem Fall jedoch war der diuretische Effekt nicht ausgeprägt, die Gewichtsverluste entstanden durch eine extrarenale Wasserabgabe. NONNENBRUCH betont, daß die Wirkung des Thyreoidins in den Fällen von Myxoedema fruste (HERTOGHSche Form) unsicher ist. Er teilt einen Fall ausführlich mit, wo auf Thyreoglandol Tabletten starke Gewichtsverluste auftraten. Das Allgemeinbefinden besserte sich erheblich. In einer zweiten Behandlungsperiode

trat eine Entwässerung erst nach monatelanger Behandlung auf. Dann kam es trotz fortgesetzter Schilddrüsenabgabe wieder zu Wasserretention. R. MEYER-BISCH beobachtete bei Myxödem unter Thyroxinbehandlung eine Eindickung der Ödemflüssigkeit. Der Chlorgehalt stieg auf das  $3\frac{1}{2}$ fache, der Zuckergehalt und besonders auch der prozentuale Eiweißgehalt nahm zu. Der Schwefelgehalt der Ödemflüssigkeit stieg während der Thyreoidinbehandlung auf das 30fache. Vor der Thyreoidinbehandlung konnte R. MEYER-BISCH Eindickung des Blutes, Hyperglykämie und Hypochlorämie feststellen, unter dem Einfluß des Thyreoidins wurde die Blutzusammensetzung normal.

## II. Über die Wirkungsweise und den Angriffspunkt des Schilddrüsenhormons.

Nach den eben besprochenen Beobachtungen verursacht Thyroxin eine vermehrte Wasser- und oft auch eine vermehrte Salzabgabe. Diese Wirkung könnte die Folge einer Beeinflussung entweder der Nieren oder der Gewebe sein.

### 1. Nierentätigkeit.

Die Wirkung des Schilddrüsenhormons auf die Nierentätigkeit haben EPPINGER, CREFELD, v. DAMM, HATAFUKU und TAKAHASHI, CHROMETZKA untersucht. Nach EPPINGER verursacht die intravenöse Einspritzung eines wässrigen Thyreoidinextraktes beim Kaninchen keine Veränderungen der Harnabgabe. CREFELD fand an der künstlich durchströmten Froschniere unter Thyroxin eine Diuresesteigerung. Die Vermehrung der Urinausscheidung ist nach CREFELD durch die Beeinflussung der Nierengefäße zu erklären. HATAFUKU und TAKAHASHI beobachteten an der Froschniere bei Durchströmung von der Nierenarterie her unter Thyroxin in kleineren Konzentrationen eine Diuresesteigerung, in größeren Konzentrationen Oligurie. CHROMETZKA untersuchte beim Menschen die Wirkung des Thyroxins auf die Nierentätigkeit mit der REHBERGSchen Methode und konnte eine Verminderung der Rückresorption nachweisen. Er erblickt im Thyroxin hinsichtlich des Wasserstoffwechsels einen echten Antagonisten des Hypophysins. Diese Ergebnisse lassen sich dahin zusammenfassen, daß es nicht unmöglich ist, daß das Thyroxin die Nierentätigkeit auch unter physiologischen Umständen beeinflussen kann. Die Nierenwirkung des Thyroxins besteht vermutlich in der Entquellung der Zellen der Nierentubuli, denn Diuresesteigerung geht nach den Untersuchungen von HAUPTFELD mit der Entquellung der Nierenkanälchen einher.

Dafür, daß zum Aufrechterhalten der Nierenfunktion die normale Tätigkeit der Schilddrüse notwendig ist, sprechen klinische Beobachtungen beim Myxödem, ferner die pathologischen Befunde, welche bei Myxödem und bei thyreopriven Tieren erhoben wurden.

Die Insuffizienz der Schilddrüse kann ähnliche Krankheitsbilder hervorrufen wie die Nierenkrankheit (MUSSIO-FOURNIER). Die Symptome dieser Pseudonephritis sind: Oligurie, schlaife Ödeme, Ergüsse in den großen Höhlen, Azotämie, Wadenkrämpfe, Hypertension. Sämtliche genannten Symptome verschwinden nach Schilddrüsenverabreichung.

Bei der experimentellen Kachexia thyreopriva wurden in der Niere verschiedene histologische Veränderungen festgestellt. Sie bestehen entweder in einer vasculären Degeneration der Epithelien (HOFMEISTER) oder in einer Verfettung der Tubuli contorti (HAGENBACH). ROSENBLATT, BENSEN, KISHI haben in den

Harnkanälchen kugel- und zylinderförmige kolloidartige Massen beschrieben. BLUM hatte interstitielle Entzündungsherde in der Niere mit Rundzelleninfiltration und Verdickung der Glomeruluskapseln festgestellt. Nach WEGELIN sprechen diese Befunde dafür, „daß die Thyreoidektomie degenerative Prozesse in den Nierenepithelien nach sich ziehen kann, welche man am ehesten unter die Nephrosen einreihen könnte. Dauern diese Prozesse länger und erreichen sie höhere Grade, so kann sich an sie eine entzündliche Infiltration anschließen, so daß man mit einem gewissen Recht von einer chronischen Tubulonephritis sprechen kann“.

Bei Morbus Basedow sind in den Nieren degenerative Veränderungen: Hyperämie, Glykogenablagerung in den Glomeruli, in den gewundenen Endabschnitten der Hauptstücke und Schleifen festgestellt worden (Literatur s. bei WEGELIN).

Bei der Entstehung der Wasserstoffwechselstörungen bei Myxödem und Basedow kommen also nicht nur die extrarenalen Gewebswirkungen des Schilddrüsenhormons in Betracht, welche Zustandsänderungen der Gewebskolloide verursachen (s. später), sondern auch Störungen in der Nierenfunktion.

## 2. Gewebswirkung.

Die Beeinflussung der Nierentätigkeit ist aber für die Wirkung des Schilddrüsenhormons auf den Wasserstoffwechsel kaum das Ausschlaggebende. Dagegen spricht auch der Umstand, daß die Wasserverluste des Organismus keineswegs immer durch eine vermehrte Harnabgabe vor sich gehen, sondern oft auf extrarenalem Wege (VEIL und BOHN, BAUR und LOEWE, SCHITTENHELM und EISLER, LÖHR).

Eine extrarenale Gewebswirkung des Schilddrüsenhormons kann man durch verschiedene Versuchsanordnungen beweisen. Die Untersuchungen von EPPINGER sprechen entschieden für eine Gewebswirkung des Schilddrüsenhormons. Wie schon erwähnt, wird bei thyreopriven Hunden die subcutan infundierte physiologische Kochsalzlösung nicht resorbiert, weiterhin konnte EPPINGER durch plethysmographische Untersuchungen feststellen, daß nach Infusion einer physiologischen Kochsalzlösung bei Myxödemkranken das Volum des Armes langsamer als bei normalen abnimmt. Es wurde ferner schon erwähnt, daß in den Fällen, wo das Thyroxin eine vermehrte Harnabgabe verursacht, das Blut meistens stark hydrämisch wird. Hydrämie und Diureseförderung sprechen für eine Wassermobilisation aus den Geweben.

Daß das Schilddrüsenhormon eine Gewebswirkung besitzt, zeigen auch Versuche an isolierten Extremitätenpräparaten kalt- und warmblütiger Tiere. Am ELLINGERSchen Froschpräparat verhindert Thyreoidin die Entstehung von Ödemen (FREY). Die ödemwidrige Wirkung des Hormons beweisen auch die Versuche von FERRARI. Diese Untersuchungen wurden am mit sauerstoffhaltigen RINGER-LOCKESchen Lösung durchgespülten Ohren- und Hinterpfotenpräparat von normalen und thyreoidektomierten Kaninchen durchgeführt. Die Ödembildung hatte FERRARI durch Wägen gemessen. An Präparaten thyreopriver Tiere waren die Ödeme größer. Das Thyroxin wirkte der Ödementstehung entgegen. SATO kam allerdings zu entgegengesetzten Ergebnissen und fand nach Thyroxinzufuhr eine vermehrte, bei Athyreose eine verminderte

Ödembildung. Die periphere Gewebswirkung des Hormons ist vom Zentralnervensystem unabhängig, da das Thyroxin die Diurese auch nach Durchtrennung des Cervicalmarkes fördert (FUJEMAKI und HILDEBRANDT).

Es fragt sich, auf welchem Wege diese Gewebswirkung des Schilddrüsenhormons zustande kommt.

EPPINGER hat folgende Theorie aufgestellt: Das Thyreoidin beschleunigt die oxydative Tätigkeit der Zellen. Durch den Abbau der größeren Moleküle werden osmotische Differenzen geschaffen, wodurch es zu einem schnelleren Austausch zwischen intracellulärer Flüssigkeit und Blutplasma kommen kann. Die guten Erfolge der Thyreoidintherapie beim Ödem erklärt EPPINGER auf folgende Weise: Das Wesen des Ödems ist eine Albuminurie ins Gewebe. Die Schilddrüsen-therapie wirkt dadurch, daß das Eiweiß, welches durch die Albuminurie ins Gewebe übergetreten ist, schneller abgebaut wird. Gegen diese Auffassung EPPINGERS wurden nun mehrere Einwände erhoben. R. MEYER-BISCH fand, daß der Eiweißabbau in der Ödemflüssigkeit eines Myxödematösen gleichzeitig mit der Wasserausscheidung beginnt und das Wasser unabhängig vom Eiweißabbau ausgeschieden wird. Im Sinne der EPPINGERSchen Theorie müßte ferner angenommen werden, daß Grundumsatzsteigerung und Wasserabgabe parallel miteinander gehen. Das ist aber nicht der Fall (TANNHÄUSER). Nach FUJEMAKI und HILDEBRANDT erreicht die Stoffwechselsteigerung erst am 4. Tag der Thyroxinwirkung ihren Höhepunkt, während die Blutverdünnung kurz nach der Injektion einsetzt. Wenn es sich in der Wirkung des Schilddrüsenhormons auf den Wasserstoffwechsel nur um osmotische Differenzen zwischen Blutbahn und Gewebsflüssigkeit handeln würde, könnte man nicht verstehen, warum in einem Teil der Fälle die Wasserverluste nur extrarenal, vorwiegend durch Haut und Lunge entstehen. Negative Stickstoffbilanz und vermehrte Wasserausscheidung gehen, wie SCHITTENHELM und EISLER beobachteten, nicht immer miteinander parallel. Beim Kaninchen bewirken Thyroxindosen unter 2 mg (intravenös) keine negative Stickstoffbilanz, aber eine gesteigerte Wasserausscheidung. Größere Mengen wirken eher auf den Stickstoff als auf den Wasserstoffwechsel.

Zur Erklärung der Gewebswirkung des Schilddrüsenhormons wurde auch auf andere Möglichkeiten hingewiesen.

So nehmen KL. GOLLWITZER-MEYER und BRÖCKER an, daß die Salzmobilisierung und Ausscheidung unter Thyroxin den primären Vorgang darstelle und nicht die Wasserausscheidung. Dagegen wäre einzuwenden, daß während der Hormonwirkung keineswegs immer eine vermehrte Kochsalzausscheidung zu beobachten ist (VEIL und BOHN, LÖHR). Gegen diese Auffassung von GOLLWITZER MEYER und BRÖCKER spricht auch der Umstand, daß das Thyroxin unter bestimmten Versuchsbedingungen den Wasser- und Salzstoffwechsel getrennt beeinflusst (EPSTEIN). Untersuchungen über Thyroxinwirkung in der Narkose ergaben, daß Wasser- und Salzmobilisation unabhängig voneinander vor sich gehen können.

Nach TANNHÄUSER könnte man die Wirkung des Schilddrüsenhormons darin suchen, daß das Schilddrüseninkret einen erhöhten Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe verursacht, wobei es auf den vitalen Anteil den Capillarendothelien für den Flüssigkeitsaustausch zukommt, indem das Inkret im Sinne einer Steigerung dieser Tätigkeit einwirkt. Man kann aber mit dieser Annahme, die bisher durch experimentelle Untersuchungen nicht genügend

unterstützt wurde, die eingreifenden Wirkungen des Schilddrüsenhormons auf den Wasserhaushalt kaum erklären.

Es ist naheliegend, das Wesen der Gewebswirkung des Schilddrüsenhormons darin zu erblicken, daß es den Quellungszustand der Körperkolloide direkt beeinflußt (SCHAAL, FALTA und HÖGLER).

ELLINGER und Mitarbeiter nahmen an, daß Schilddrüsenstoffe die Quellung der Serumeiweißkörper vermindern. Die Untersuchungen wurden zuerst am LAEWEN-TRENDELENBURG'schen Froschpräparat (ELLINGER und HEYMANN) vorgenommen, in weiteren Versuchen wurde in Modellversuchen die Ultrafiltrationsgeschwindigkeit einer Serum- + Ringerlösung unter dem Einfluß verschiedener, auf die Diurese wirkenden Mittel bestimmt. Es ergab sich, daß nach Zusatz von Thyreoidea die Durchflußmenge der Durchspülungsflüssigkeit, bzw. die Ultrafiltrationsgeschwindigkeit sich vermehrt. ELLINGER schloß, daß das Hormon den Quellungsdruck der Serumeiweißkörper vermindert. Die gleichen Resultate ergaben Untersuchungen mit Purinkörpern, Hypophyse, Epiphyse und Nebenschilddrüse. Später haben ELLINGER und NEUSCHLOSS den Quellungszustand der Eiweißkörper durch Viscosimetrie bestimmt. Nach HELLWIG und NEUSCHLOSS ist die Viscosität des Serums bei Hyperthyreosen herabgesetzt. Die Ergebnisse von ELLINGER wurden von OEHME und SCHULZ nachgeprüft und seine Theorie, die die Ursache der Veränderungen der Diurese in der Verminderung bzw. Erhöhung des Quellungsdruckes der Eiweißkörper erblickt, nicht bestätigt. FREY und STAHNKE konnten die von HELLWIG und NEUSCHLOSS beobachteten viscosimetrischen Abweichungen nicht finden. Neuerdings gelangt auch OEHLKER auf Grund sorgfältiger experimenteller Untersuchungen zum Schluß, daß das Thyroxin den Quellungsdruck der Serumeiweißkörper nicht verändert. KYLIN fand den kolloid-osmotischen Druck beim Myxödem höher als sonst. Während der Thyreoideabehandlung sank er unter Ödemausschwemmung auf unternormale Werte.

SCHAAL kommt durch die folgende Versuchsanordnung zur Ablehnung der ELLINGERSchen Lehre. Das Thyreoidin wirkt nach intravenöser Infusion einer hypo-, hypertonen oder physiologischen Kochsalzlösung weder bei normalen noch bei thyreoidektomierten Kaninchen diuresefördernd, obzwar hierbei viel größere osmotische Differenzen erzeugt werden als nach peroraler Wasserzufuhr, wo ja das Hormon die Harnabgabe fördert. Die Schilddrüse wirkt auf den Wasserstoffwechsel nur dann, wenn die Flüssigkeit die Gewebe passiert. Deshalb meint SCHAAL, daß, wenn das Schilddrüsenhormon auf den Quellungsdruck von Eiweißsolen wirkt, dies durch Einwirkung innerhalb der Gewebe geschieht.

Daß eine solche entquellende Wirkung des Schilddrüsenhormons auf die Gewebskolloide wahrscheinlich ist, dafür sprechen Untersuchungen von FALTA und HÖGLER beim Myxödem und Basedow. Beim Myxödem erzeugt eine Kochsalzzulage zur Nahrung Gewichtszunahme. Der Wasserversuch oder ein Kochsalzwasserversuch bewirken eine überschießende Diurese. Auch  $\text{CaCl}_2$ - und  $\text{KCl}$ -Lösungen führen zu einer starken Harnflut. Nach Thyreoidinbehandlung verändert sich nun die Reaktion der Myxödemkranken. Die Kochsalztoleranz wird normal, nach Kochsalzwasserversuch tritt eine Diuresehemmung ein. Beim Morbus Basedow ist ein entgegengesetztes Verhalten zu beobachten. Kochsalzzulagen führen zu einer geringen Zunahme des Körpergewichtes, im Kochsalzwasserversuch wird die Diurese stark gehemmt. Nach FALTA und HÖGLER

befinden sich beim Myxödem die Körperkolloide in einem abnormen Zustand der Quellung. Dieser Quellungszustand ist aber labil, daher wirken Wasser- und Salzzufuhr entquellend. Diese Entquellung kann aber nicht von langer Dauer sein, da das Schilddrüsenhormon, welches den normalen Quellungszustand der Körperkolloide aufrecht erhält, fehlt. Nach Thyreoidinbehandlung werden die normalen Verhältnisse hergestellt. Ganz anders beim Basedow, wo ein Zuviel von Schilddrüsenhormon vorhanden ist. Hier sind die Gewebekolloide entquellt und zeigen eine Tendenz zur vermehrten Quellung; diese vermehrte Quellung aber, die nach Wasser- oder Salzwasserzufuhr eintritt, hält nicht lange an.

Im Sinne dieser Auffassung sprechen auch die Befunde von T. SATO. Er untersuchte die Quellung von Muskel-, Leber- und Nierengewebe hyper- und athyreotischer Kaninchen in isotonischen Salzlösungen. SATO fand, daß der Muskel hyperthyreotischer Tiere eine Tendenz zu vermehrter Quellung, während der Muskel der athyreotischen Tiere eine Tendenz zur Entquellung aufweist. Auch die Resorptionszeit einer Kochsalzquaddel ist bei hypothyreotischen Tieren verkürzt (BERNADBEIG und SENDRAIL). Daß bei Hypo- und Hyperthyreose ein anomaler Quellungszustand der Gewebe vorliegt, beweisen Versuche von CH. SATO. Am Hinterpfotenpräparat eines gesunden Kaninchens wird die Ödembereitschaft durch Kalium gehemmt und Calcium gefördert. Beim hyperthyreotischen Tier wirken beide Ionen hemmend, beim athyreotischen fördernd auf die Ödembereitschaft.

Der Wassergehalt verschiedener Gewebe bei Hypo- und Hyperthyreose waren der Gegenstand einiger Analysen. Bei Athyreose nimmt der Wassergehalt der Haut zu (KUSHAKARI und TAKEDA), das Zentralnervensystem, Blut- und Knochenapparat sind an Wasser verarmt (HAMMET). Nach Schilddrüsenfütterung ist der Wassergehalt der Haut stark vermindert, während der Wassergehalt der Leber, des Magens und der Niere etwas zunimmt (KUSHAKARI und TAKEDA).

### 3. Vegetatives Nervensystem.

Obwohl die periphere Gewebswirkung des Schilddrüsenhormons als gesichert betrachtet werden kann, gibt es einige Anhaltspunkte dafür, daß dieses Hormon den Wasserstoffwechsel im intakten Organismus auch am Wege des Nervensystems beeinflußt. Zwischen Nervensystem und Schilddrüse bestehen Wechselbeziehungen. Einerseits ist für die Wirksamkeit des Schilddrüsenhormons die Tätigkeit des vegetativen Nervensystems Vorbedingung. So bleibt nach Durchtrennung des Sympathicus die stoffwechselbeschleunigende Wirkung des Hormons aus (WERTHEIMER und ABDERHALDEN). Nach Denervierung des Herzens reagieren die Hunde auf Thyreoidea nicht, hingegen magern die Kontrolltiere ab und gehen ein. Andererseits wird die Hormonproduktion der Schilddrüse zentral reguliert. Die schönen Untersuchungen von SUNDER-PLOSSMANN zeigen, daß die Drüsenzellen der Schilddrüse von einem feinen syncytialen Netz markloser Nervenfasern umspinnen werden. Da in diesem Netz die Ganglienzellen fehlen, muß die Wirkung der Schilddrüse als von zentralen nervösen Impulsen weitgehend abhängig betrachtet werden. Beim Morbus Basedow sind ausgeprägte degenerative Veränderungen des Terminalreticulums zu finden. Jüngst erschienene experimentelle Mitteilungen des ASHERSchen Instituts zeigen ebenfalls die Abhängigkeit der Schilddrüsenhormonproduktion von zentral-nervösen Impulsen. Nach Abkühlung einer Extremität erhöht sich normalerweise die

Temperatur der Kaninchenleber um 0,9—1,1°. Nach der Denervation der Schilddrüse wird die Lebertemperatur nur um 0,7° erhöht. Nach Schilddrüsendeneration erleidet die Indigocarminausscheidung eine beträchtliche Verzögerung. Schließlich aber beeinflußt das Schilddrüsenhormon — wie die Untersuchungen von SCHITTENHELM und EISLER wahrscheinlich machen — auch die Tätigkeit der vegetativen Zentren. Nach Thyroxineinspritzung nimmt der Jodgehalt des Zwischenhirn-Tuber cinereum bei Hunden, Kaninchen und Katzen in den ersten 4 Stunden nach der Injektion außerordentlich zu. Die Zunahme des Jodgehaltes erreicht das Zehnfache der Norm und liegt außerhalb der möglichen Schwankungen. Bei Hypo- und Athyreose sinkt der Jodgehalt des Zwischenhirns und Tuber cinereum erheblich, andere Teile des Nervensystems werden nicht getroffen. Zwischen Tuber cinereum, Zwischenhirn, Hypophyse und vegetativer Steuerung des Wasserstoffwechsels bestehen innige Beziehungen.

### III. Zusammenfassung.

Die Wirkung des Schilddrüsenhormons auf den Wasserstoffwechsel läßt sich folgendermaßen zusammenfassen: Das Schilddrüsenhormon verursacht wahrscheinlich durch Entquellung der Gewebeskolloide eine Entwässerung des Körpers. Die Salzausscheidung wird oft, aber nicht regelmäßig gefördert. Das Wasser verläßt den Körper teils auf renalem, teils auf extrarenalem Wege. Auf welchem Wege aber die Wasserverluste entstehen, hängt von Faktoren ab, die wir im Einzelfall nicht kennen und die wir in ihrer Gesamtheit als individuelle Reaktionsbereitschaft des Organismus bezeichnen.

### IV. Therapie.

Die diuretische Wirkung von Schilddrüsentabletten wurde schon im vorigen Jahrhundert zunächst beim Myxödem (MENDEL, NAPIER, VERMEHREN, ORD und WHITE, DENNIG, LEICHTENSTERN), aber auch beim Gesunden (TREMPEL), und Nierenkranken (HENSHEIMER, DIEBALLA und ILLYÉS, MAGNUS LEVY, FR. v. MÜLLER) beim Fettsüchtigen (WENDELSTADT) klar erkannt und praktisch verwendet. Die systematische Ausarbeitung und klare Indikation der Thyreoideabehandlung der Wassersucht verdanken wir jedoch EPPINGER. Die Behandlung der Wassersucht mit Thyreoidin ist nach EPPINGER besonders aussichtsreich in Fällen von Myodegeneratio cordis, bei Nephrosen mit schwerer Wassersucht und bei Nephritiden. Bei akuten Nephritiden mahnt EPPINGER zur Vorsicht, weil die Hämaturie sich verstärken kann. JEHLE hat aber auch bei akuten Nephritiden günstige Wirkungen beobachtet. Keine guten Erfolge sah EPPINGER beim Ödem infolge von Lungenemphysem und bei den Hydropsien infolge renaler Sklerose.

Die wichtigste Indikation der Schilddrüsenbehandlung bilden die Ödeme nephrogener Entstehung.

HENSHEIMER war im Jahre 1895 der erste, der Schilddrüsentabletten zur Bekämpfung der renalen Wassersucht empfohlen hat. Er weist darauf hin: „daß die konstante Beobachtung vermehrter Diurese auf den Gedanken hinleitet, die Schilddrüsensubstanz auch dort anzuwenden, wo man die Diurese selbst fördern will, also bei Ödemen, Ascites, Anasarca, serösen Exsudaten und Transsudaten, bei akuter und chronischer parenchymatöser Nephritis, bei Herzklappenfehler und anderen Erkrankungen mit Herabsetzung des Blutdruckes“.



Im Jahre 1897 sind DIEBALLA und ILLYÉS, ALISON für die Verwendung der Schilddrüse bei nephrogenen Ödemen eingetreten. Die ersten umfassenden Untersuchungen über diese Frage haben EPPINGER, EPPINGER und STEINER 1917 vorgenommen. Die günstigen Ergebnisse von EPPINGER wurden bald von namhaften Klinikern nachgeprüft und bestätigt (KORÁNYI, STRAUSS, LICHTWITZ, MUNK, PRIBRAM u. a.). MOLNÁR prüfte die Wirkung der Schilddrüsen-tabletten bei 20 Kranken, die an Nephrose, Nephritis subacuta litten und hat über ausgezeichnete Wirkungen berichtet. Gute Erfolge sah bei Nephrosen auch CAMPANAZZI. Allerdings gibt es auch Kliniker, die die Wirkung der Schilddrüsenbehandlung als nicht allzu günstige beurteilen (NONNENBRUCH, UMBER) und selbst EPPINGER betont, daß Schilddrüsen-tabletten kein „Allheilmittel“ gegen Ödeme sind. VOLHARD weist darauf hin, daß bei Behandlung von Ödemen die Dosis eine wichtige Rolle spielt. EPPINGER empfiehlt, die Behandlung mit 0,3 g Trockensubstanz anzufangen und allmählich zu größeren Mengen überzugehen. Höhere Dosen als 1,2 g hält er für nicht notwendig. Erst später wurde erkannt, daß Nephrotiker eine erstaunliche Toleranz gegenüber Schilddrüsen-tabletten besitzen (KORÁNYI, MOLNÁR, EPSTEIN, CLENDON). MOLNÁR hat  $3 \times \frac{1}{2}$  g, EPSTEIN 4 g täglich ohne Nebenerscheinungen verabreicht.

Bei der Behandlung nephrotischer Ödeme wurde auch das Thyroxin mit Erfolg angewandt (BAUR u. LOEWE, EPSTEIN, PLATT u. a.). Die Toleranz der Kranken ist auch gegenüber Thyroxin sehr groß. Es werden geradezu ungeheure Dosen vertragen (PLATT). BAUR und LOEWE erzielten bei einem Fall von Nephrose nach der täglichen Zufuhr von 4 mg Thyroxin  $1\frac{1}{2}$  kg; Gewichtsabnahme täglich. EPSTEIN empfiehlt die intravenöse Einspritzung von 5—10 mg Thyroxin. Diese Dosis soll in Abständen von 5—10 Tagen wiederholt werden.

Ein anderes wichtiges Gebiet der Schilddrüsenbehandlung bilden die Entfettungskuren. Zum erstenmal ist die Behandlung der Fettsucht mit Schilddrüsen-tabletten von WENDELSTADT im Jahre 1894 versucht worden. WENDELSTADT gab 1—2 Pastillen pro Tag, welche 0,30 g frische Schilddrüsen-substanz enthielten, stieg wöchentlich mit einer Tablette bis 4 Tabletten pro Tag an. Später wurden mehrere Schemata für die Schilddrüsenbehandlung der Fettsucht angegeben (SCHITTENHELM, LICHTWITZ, TANNHÄUSER u. a.). Nach LICHTWITZ soll man die Behandlung mit kleineren Dosen (0,1 g pro die) anfangen und langsam zu höheren Dosen ansteigen. 1,2 g pro Tag sind ohne Gefahr zu geben. Nach TANNHÄUSER „fängt man am besten 3 Tage lang mit 2mal 0,1 an, steigert 3 Tage auf  $3 \times 0,1$ , 3 Tage auf  $3 \times 0,2$  3 Tage auf  $3 \times 0,30$  um dann absteigend wieder auf  $3 \times 0,1$  zurückzugehen. Man kann auch bei einer Dosis so lange verbleiben, als gerade noch eine Abmagerung erzielt wird, und schreitet erst dann zu der nächst höheren Dosis vor, wenn Gewichtsstillstand erreicht ist. Über  $3 \times 0,30$  Thyreoidin pro Tag soll man nicht hinausgehen. Eine Thyreoidinkur soll nicht länger als 4—6 Wochen dauern.

Über die günstige Wirkung des Thyroxins bei Entfettungskuren berichten BAUR und LOEWE, HELLFORS, SCHITTENHELM und EISLER, LYON und DUNLOP u. a. Nach HELLFORS entsprechen durchschnittlich einer Grundumsatzsteigerung um 1%  $\frac{1}{4}$  mg Thyroxin HENNING, 1 mg Thyroxin ROCHE, 2 mg Thyroxin SCHERING und 1 Tablette Thyreoidin Merck. HELLFORS beginnt die Entfettungskuren mit 3—4mal 0,5 mg Thyroxin HENNING; die Menge wird je nach dem Effekt auf 5—6mal 0,5 mg gesteigert. Es wurden in einem Fall 6 mg ohne wesent-

liche Störung vertragen. SCHITTENHELM und EISLER haben die Durchführungsart und Indikation der Thyroxinbehandlung der Fettsucht klar umrissen. SCHITTENHELM und EISLER geben drei Schemata der Thyroxinbehandlung an, je nachdem, ob man eine Umgestaltung oder Umstimmung des Organismus erreichen will. Bei der Umstimmung des Organismus ist eine stoßweise durchgeführte Zufuhr Methode der Wahl. Die tägliche Höchstdosis kann 3mal 3 mg erreichen, aber diese Menge kann da, wo der Erfolg ausbleibt, auch überschritten werden. Es wurden in einzelnen Fällen bis 12—18 mg pro die, 3mal 4—6 mg pro Dosis zugeführt. Bei der Fettsucht frühzeitig amenorrhöischer Frauen empfehlen die genannten Forscher die Kombination von Thyroxin und Prolan. In diesen Fällen ist die abwechselnde Verabreichung von Thyroxin und Prolan zweckmäßig (4 Tage  $3 \times 3$  mg Thyroxin per os, 3 Tage Prolan 300 Ratteneinheiten per os).

Schilddrüsenpräparate wirken auf Insulinödeme günstig ein (DEHNER).

Bei den verschiedenen Formen der Wassersucht ist die Wirkung der Schilddrüsenpräparate auf die Wasserabgabe offensichtlich. Bei Entfettungskuren kommt diese Wirkung der Schilddrüse nicht so klar zum Vorschein, da Gewichtsverluste auch ohne vermehrte Diurese beobachtet wurden. Nach HELLFORS aber ist es sicher, daß die großen Gewichtsverluste zum Teil durch vermehrte Wasserabgabe bedingt sind. Schon WENDELSTADT beobachtete, daß in den ersten Tagen der Thyreoidbehandlung eine vermehrte Harnabgabe aufzutreten pflegt. Auch die Beobachtungen von LICHTWITZ, LYON und DUNLOP sprechen dafür, daß bei der Entstehung der Gewichtsverluste die durch Schilddrüsenzufuhr bewirkte vermehrte Wasserabgabe eine wichtige Rolle spielt.

## Adrenalin.

### I. Harnabgabe und Salzausscheidung.

#### 1. Warmblüter.

Die ersten Untersuchungen über die Wirkung des Adrenalins auf die Harnabsonderung bei Tieren hat BIBERFELD angestellt. Er fand, daß bei Kaninchen die subcutane Injektion von Suprarenin in Dosen von 1,2—2,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht nach einer Zeit von  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde eine Diureseförderung verursacht, die ihr Maximum zwischen 1—2 Stunden nach der Injektion erreicht und die mehr als 5 Stunden lang anhält. BIBERFELD hat in der Mehrzahl der Fälle eine starke Verminderung der Kochsalzausscheidung beobachtet. Diese diuresefördernde Wirkung des Adrenalins nach subcutaner Einspritzung wurde seitdem auch bei Kaninchen, Ziegen und Vögeln wiederholt bestätigt (SCHATILOFF, ERLANDSEN, PICK und PINELES, KONSCHEGG). Nach großen toxischen Dosen wird die Harnmenge verringert (SCHATILOFF). Das Maß der Diureseförderung ist von dem der Glykosurie weitgehend unabhängig (POLLAK, KONSCHEGG). Nach intravenöser Infusion einer verdünnten Adrenalinlösung kann sowohl Vermehrung (SCHLAYER), wie Verminderung der Harnabgabe (FREY und Mitarbeiter) auftreten. Der Effekt hängt von der Konzentration der Adrenalinlösung ab. Die absoluten und prozentuellen Kochsalzwerte fallen hierbei bemerkenswert ab (FREY und Mitarbeiter, ZUNZ, WESSELOWSKY und IAGNOV). FALTA allerdings fand am hungernden Hund eine Zunahme der Kochsalzausscheidung.

Nach peroraler Wasserzufuhr wirken größere Adrenalinmengen (1 mg subcutan) beim Hunde diuresehemmend. Diese Diuresehemmung kann durch osmotisch wirksame Salze, ferner durch Harnstoff durchbrochen werden, durch Ergotamin hingegen wird sie verstärkt (ARNSTEIN und REDLICH, ZUNZ, WESSELOWSKY und IAGNOV).

## 2. Mensch.

Die Wirkung des Adrenalins auf die Harnabsonderung beim Menschen ist verschieden; es kann die Diurese sowohl fördern wie auch hemmen. Nach subcutaner Einspritzung sahen EPPINGER und HESS — besonders bei auch sonst adrenalinempfindlichen Individuen — oft auch eine Zunahme der Diurese. Dieselbe Wirkung konnten FALTA, NEWBOURG und NOBEL beobachten, und zwar besonders bei Zuckerkranken. BAUER sah von 36 Versuchen in 14 Fällen Diureseförderung, in 19 Fällen keine Änderung der Harnmenge. Nach den Beobachtungen von TYRNI verursacht das Adrenalin im Normalfall eine Oligurie, bei Adrenalinempfindlichen teils eine ausgeprägte Verminderung, teils eine starke Vermehrung der Urinmenge. GREPPI und PARINO haben unter Adrenalin sowohl Oligurien, wie auch starke Steigerungen der Harnabgabe gesehen. Die letztere Wirkung des Adrenalins ist nach GREPPI und FARINO bei sympathikotonischen Individuen zu beobachten.

Nach Wasserzufuhr ruft das Adrenalin oft, aber nicht immer, eine Hemmung der Diurese hervor. Nach Trinken von 200 ccm Wasser und intravenöser Einspritzung von  $\frac{1}{4}$  mg Adrenalin sah HASSENKAMP eine  $1\frac{1}{2}$  Stunden lang anhaltende Hemmung der Diurese. Nur in einem Fall von Schrumpfniere beobachtete er eine vermehrte Diurese. Nach  $\frac{1}{2}$ stündiger oder  $1\frac{1}{2}$ stündiger Zufuhr von Wasser und Milch und subcutaner Einspritzung von 0,7—1,0 mg Adrenalin, kommt es meist zu einer Oligurie; bevor aber diese Oligurie eintritt, nehmen die Harnmengen beträchtlich zu (FREY und Mitarbeiter).

Im VOLHARDSchen Wasserversuch konnten STAHL und SCHUTE bei Erwachsenen, ROBOZ an Kindern meistens eine verzögerte Ausscheidung nach Adrenalin feststellen. Von den 8 Fällen von STAHL und SCHUTE kam es in einem Fall zu einer schwachen, in einem zweiten Fall aber zu einer ausgeprägten Vermehrung der Harnabgabe.

Die Chloridausscheidung nimmt unter Adrenalin beim Menschen ab (FREY und Mitarbeiter), R. MEYER-BISCH und WOHLBERG, EDERER, GREPPI und PARINO). Diese Hemmung der Chloridausscheidung ist zuweilen sehr augenfällig. Phosphate, Stickstoff, Harnsäure verhalten sich verschieden (FREY und Mitarbeiter).

## II. Zusammensetzung des Blutes.

Untersuchungen am Tier sprechen dafür, daß das Blut unter Adrenalin eingedickt wird (GRADINESCU, HESS, ERB u. a.). Nach intravenöser Injektion nimmt die Erythrocytenzahl in den Arterien beim Hunde zu, während sie im venösen System unverändert bleibt (HESS). ERB fand bei derselben Versuchsanordnung mittels der Bestimmung des Trockensubstanzgehaltes des Blutes sowohl in den Arterien wie in den Venen einen Anstieg der Blutkonzentration (s. auch ASHER, BÖHM, BERTERELLI, FALTA und SCHWEGLER).

Bei Menschen sind die Ergebnisse nicht eindeutig. Nach HESS nimmt die Erythrocytenzahl nach subcutaner oder intravenöser Einspritzung des Adrenalins im arteriellen Blut schnell zu, im Capillarblut ab. SCHENK, FULL, BILLIGHEIMER, PLATZ haben ebenfalls eine Zunahme der Blutkonzentration beobachtet, in einigen Fällen hat aber BILLIGHEIMER eine Blutverdünnung festgestellt. Die Erythrocytenzahl nimmt manchmal auch dann ab, wenn die Eiweißwerte zunehmen. KÄGI fand nach Adrenalininjektion die Blutzusammensetzung unverändert (Blutkörperchenzahl, Viscosität, Eiweißgehalt). Nach BAUER und ASCHNER schwankt der Eiweißgehalt des Blutes unregelmäßig nach oben und unten, die Zahl der roten Blutkörperchen nimmt meistens zu. Die Schwankungen des Bluteiweißgehaltes und der Erythrocyten gehen nicht miteinander parallel.

Die in der Literatur befindlichen Angaben über die Veränderung des Blutchlorgehaltes bei Mensch und Tier gehen sehr auseinander. Es finden sich ebenso Steigerung wie Abnahme des Blutchlorgehaltes; in manchen Fällen bleibt das Chlor unverändert (BOEHNEHEIM, FREY und Mitarbeiter, PLATZ, HESS, BAUER und ASCHNER, EDERER).

### III. Nierentätigkeit.

An der isolierten, künstlich durchströmten Froschniere ruft das Adrenalin noch in Verdünnungen von 1 : 100 000 000 eine Verminderung der Diurese hervor. Diurese und Durchfluß verhalten sich gleichsinnig. Bei Dauerdurchleitung einer Adrenalinlösung tritt eine Steigerung der Diurese und Durchflußgeschwindigkeit ein, was auf die schnelle Zerstörung des Inkretes zurückgeführt wird (SCHMIDT). Wenn die Durchflußgeschwindigkeit künstlich konstant gehalten wird, so kommt es nach Infusion einer Adrenalinlösung von 1 : 500 000 zu einem Anstieg des Perfusionsdruckes und zur Erweiterung der Glomerulusgefäße (RICHARDS, BARNWELL und BRADLEY). Die Wirkung des Adrenalins auf die Nierenzirkulation haben beim Frosch RICHARDS und SCHMIDT, WERTHEIMER, OKADA im durchfallenden Licht beobachtet. In der Versuchsanordnung von RICHARDS und SCHMIDT wirkte das Adrenalin auf die Glomerulustätigkeit ähnlich wie das Pituitrin (s. S. 514). Wenn die Niere mit einer stärkeren Adrenalinlösung von 1 : 10 000 bis 1 : 50 000 berieselt wird, erblaßt das Gesichtsfeld sofort, es tritt eine starke Verengung der Nierengefäße auf (WERTHEIMER). Stärkere und schwächere Adrenalinlösungen wirken prinzipiell anders. Wenn bei decerebrierten, curarisierten Fröschen eine Adrenalinlösung von 1 : 100 000 auf die Niere getropft oder in die vordere Bauchvene injiziert wird, so verengern sich die Glomerulusgefäße. Durch die Einwirkung einer Adrenalinlösung von 1 : 10<sup>6</sup> sind Capillarerweiterungen und das Erscheinen neuer Glomeruli festzustellen (OKADA).

An den isolierten, mit Ringerlösung oder mit defibriniertem Blut + LOCKEScher Lösung durchströmten Säugetiernieren verringert Adrenalin in größeren Konzentrationen die Harnabgabe und Durchflußgeschwindigkeit. Durchflußgeschwindigkeit und Nierensekretion ändern sich gleichzeitig (PENTIMALLI und QUERCIA, BECO und PLUMIER). Auch bei der Säugetierniere ist ein Unterschied zwischen den Wirkungen der stärkeren und schwächeren Lösungen zu beobachten. Bis zu einer Verdünnung von 1 : 100 000 tritt an der überlebenden, mit Ringerlösung künstlich durchströmten Kaninchenniere eine Verengung der Nierengefäße auf, die etwa 95 Minuten dauert. Bei größeren Verdünnungen (1 : 500 000) wird diese Phase auf 10—15 Minuten verkürzt. Nach der

Gefäßverengung tritt oft eine Gefäßerweiterung auf, bei höheren Verdünnungen werden gelegentlich die Nierengefäße auch ohne vorausgehende Verengung erweitert (OGAWA). Diese gefäßerweiternde Wirkung des Adrenalins erklärt OGAWA mit der Erregung der gefäßerweiternden Apparate.

An der in situ gelassenen Niere wirkt Adrenalin in größeren Dosen intravenös eingespritzt, vermindern auf das Nierenvolumen. Die Nierengefäße werden eng, der Blutstrom durch die Niere wird gestoppt oder bedeutend verlangsamt, die Harnabsonderung hört auf oder sinkt entsprechend ab (CUSHNY und LAMBIE). Nach Einspritzung von 0,002—0,05 g Adrenalin wird zuerst die Urinmenge verringert, die Nierengefäße werden verengt; später aber wird die Harnabgabe vermehrt und die Nierengefäße werden erweitert (BARDIER und FRAENKEL). Nach der intravenösen Zufuhr von 0,2 ccm einer Adrenalinlösung von 1 : 100 000 dauert die Volumabnahme der Niere bedeutend kürzer als nach größeren Konzentrationen, und es tritt bei dieser Verdünnung oft eine Zunahme des Nierenvolumens ein (DON JOSEPH). Bei konstant gehaltener Durchflußgeschwindigkeit wird die Harnabgabe gesteigert, der Durchströmungsdruck steigt und das Nierenvolumen nimmt zu. Wenn ganz kleine Dosen (0,3 ccm von einer Lösung von 1 : 100 000) intravenös injiziert werden, nimmt das Nierenvolumen und die Urinmenge zu, während der Blutstrom sich verlangsamt (RICHARDS und PLANT, LIVINGSTONE). OSAKI hat die Wirkung des Adrenalins auf die Durchflußgeschwindigkeit in der Niere in einer Versuchsanordnung untersucht, wo die Blutdruckschwankungen mit einem Blutdruckkompensator ausgeglichen wurden. Es ergab sich ohne und mit Splanchnicusdurchtrennung, daß die Durchflußgeschwindigkeit bis zu einer Verdünnung von 1 : 10 000 000 abnimmt. Bei intaktem Vagus ohne Kompensation des Blutdruckes steigt der Blutdruck an und die Durchflußgeschwindigkeit nimmt zu.

Wichtige Versuche hat BUDELMANN am STARLINGSchen Herz-Lungen-Nierenpräparat durchgeführt. Nach der Infusion einer Adrenalinlösung von 1 : 150 000 konnte er einen Anstieg des Blutdruckes und ein Absinken der Nierendurchblutung und der Harnmenge beobachten. Bei größeren Verdünnungen tritt ein geringer Anstieg des Blutdruckes, eine geringe Herabsetzung der Nierendurchblutung und ein deutlicher Anstieg der Urinmenge auf. Der Chlorgehalt des Urins wird nicht wesentlich verändert.

Die Ergebnisse der Untersuchungen an der isolierten Frosch- und Säugetier-niere lassen sich dahin zusammenfassen, daß das Adrenalin in größeren und geringeren Konzentrationen auf die Nierengefäße und Nierensekretion grundsätzlich verschieden wirkt. Konzentrierte Lösungen hemmen, verdünnte Lösungen fördern die Diurese.

#### IV. Wirkungsweise und Angriffspunkt.

Dem Verständnis der Adrenalinwirkung auf den Wasserstoffwechsel bringen uns die Untersuchungen an der isolierten Säugetier-niere näher. Besonders wichtig sind die Versuche von RICHARDS und PLANT, ferner die von BUDELMANN. Sie beweisen, daß das Adrenalin in kleineren Dosen die Vasa efferentia verengt, wodurch der intraglomeruläre Druck erhöht wird, das Volum der Niere zu-, der Blutdurchfluß abnimmt und die Harnausscheidung zunimmt. Nach größeren Dosen werden sowohl die Vasa efferentia wie auch die Vasa afferentia verengt, das Nierenvolumen, die Blutdurchströmung und die Harnmenge nehmen

gleichzeitig ab. Da beim Menschen die gleichen Adrenalinmengen ebenso eine Polyurie wie eine Oligurie verursachen oder die Harnabgabe unbeeinflusst lassen können, muß angenommen werden, daß die Nierengefäße bei verschiedenen Individuen gegen Adrenalin eine verschiedene Empfindlichkeit besitzen. Das ist um so wahrscheinlicher, als ja bekanntlich auch die sonstige Reaktionsbereitschaft gegenüber Adrenalin bei verschiedenen Personen große Unterschiede aufweist.

Eine weitere Frage ist, ob das Adrenalin unter physiologischen Bedingungen die Nierentätigkeit beeinflusst. Nach TRENDELENBURG ist die Adrenalinkonzentration im Blute 1:1 bis 1:2 Milliarden. Bei dieser Konzentration ist eine Dauerreizung der einzelnen Organe durch Adrenalin nicht wahrscheinlich (TRENDELENBURG). BUDELMANN aber konnte eine Wirkung auf die Nierentätigkeit durch so geringfügige Änderungen der Adrenalinkonzentrationen erzielen, wie sie auch physiologisch vorkommen können. Die Annahme, daß das Adrenalin nicht nur unter experimentellen Bedingungen, sondern auch physiologisch die Nierentätigkeit durch seine Einwirkung auf die Glomeruluscapillaren beeinflussen kann, ist nach BUDELMANN nicht unberechtigt.

Die hemmende Wirkung des Adrenalins auf die Chloridausscheidung läßt sich bislang nicht erklären. FREY und Mitarbeiter denken an eine Wirkung auf die Nierenzellen. Wenn wir aber auf Grund der LUDWIG-CUSHNYSchen Theorie annehmen, daß das Kochsalz in den Glomeruli ausgeschieden wird, wofür RICHARDS und WEARN auch direkte Beweise erbringen konnten, dann sagt uns diese „Nierenzellenwirkung“ des Adrenalins über die Hemmung der Chloridausscheidung nichts aus. Man könnte auch daran denken, daß das Adrenalin die Dichte des Glomerulusfilters beeinflusst, indem es die Durchlässigkeit der Capillaren herabsetzt. Daß das Adrenalin das Endothel der Capillaren abdichten kann, dafür gibt es einige Anhaltspunkte. (Näheres darüber s. bei TRENDELENBURG und KROGH.) Gegen diese Erklärung ist aber einzuwenden, daß im Falle einer solchen Wirkung auch die Ausscheidung anderer Harnbestandteile herabgesetzt werden müßte. Das kommt aber keineswegs regelmäßig vor. (FREY, BULCKE und WELLS). Die Sache ist um so verwickelter, als weder durch Splanchnicusreizung, noch durch Splanchnicusdurchtrennung die Chloridausscheidung herabgesetzt wird (GREK, JUNGMANN und MEYER). Wenn es sich nicht um eine renale Wirkung handelt, dann müßte wohl eine extrarenale Gewebswirkung in Frage kommen. Da aber für eine solche Wirkung keine experimentellen Beweise vorliegen, erübrigt sich die Diskussion dieser Möglichkeit.

Die Wirkung des Adrenalins auf die Zusammensetzung des Blutes wurde zuerst durch die Blutdrucksteigerung und die Veränderungen der Capillardurchlässigkeit erklärt (HESS und ERB, DONATH, GRADINESCU, BILLIGHEIMER). Für den Fall der Bluteindickung wurde angenommen, daß durch die Erhöhung des Blutdruckes Flüssigkeit aus der Blutbahn ausgepreßt wird, für den Fall der Blutverdünnung aber, daß durch die abdichtende Wirkung des Adrenalins auf die Capillaren der Austritt von Flüssigkeit aus der Blutbahn erschwert wird. Die Unhaltbarkeit dieser Annahme wurde von L. ASHER, BÖHM, BAUER und ASCHNER gezeigt. Die mechanische (ASHER) oder durch Splanchnicusreizung erwirkte Blutdrucksteigerung (BÖHM) erzeugt keine Bluteindickung. Die capillarabdichtende Wirkung des Adrenalins kann auch keine wichtige Rolle bei den Veränderungen der Blutzusammensetzung spielen, da das Adrenalin die

Hydrämie, die nach intravenöser Einspritzung einer hypertonen Kochsalzlösung entsteht, nicht im mindesten hemmt (BAUER und ASCHNER). Es muß sich hier — wie BAUER und ASCHNER betonen — um Interferenzwirkungen des Adrenalins handeln. Wir wissen, daß das Adrenalin die Sekretion der Drüsen, die Lymphmenge und den Kohlehydratstoffwechsel beeinflußt; die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen kann durch Adrenalin indirekt durch die Erzeugung einer Milzkontraktion und durch Änderungen der Blutverteilung sowie direkt durch Einwirkung auf die Stätten der Blutbildung verändert werden. Es scheint nach den Untersuchungen von GREPPI und PARINO, daß das Adrenalin auch Plasmaeiweiß in die Blutbahn einschwemmen kann, da manchmal unter Adrenalin eine absolute Hyperplasie entsteht. Diese vielfach interferierenden Wirkungen des Adrenalins, können je nach der individuellen Reaktionsbereitschaft des Organismus, die verschiedensten Verschiebungen in der Zusammensetzung des Blutes erzeugen.

#### V. Zusammenfassung.

Adrenalin wirkt auf den Wasserstoffwechsel aller Wahrscheinlichkeit nach dadurch ein, daß es die Glomeruluscapillaren und so auch die Nierentätigkeit beeinflußt, was sich in Änderungen der Filtratmenge und letzten Endes der Harnabsonderung auswirkt.

#### Insulin.

Zwischen Kohlehydratstoffwechsel und Wasserhaushalt bestehen innige Beziehungen. Den Kinderärzten ist es seit langem bekannt, daß Kohlehydratzufuhr zu Gewichtsanstieg führt (FREUND, NIEMANN, MEYER, RIETSCHEL, FINKELSTEIN). Bereits 1904 hat FREUND darauf hingewiesen, daß diese Gewichtszunahmen durch Wasserbindung entstehen und RIETSCHEL zeigte, daß durch Kohlehydratzufuhr in Form von Mehlfütterung die Wasserabgabe verzögert wird. PORGES und ADLERSBERG konnten auch bei Erwachsenen den experimentellen Nachweis führen, daß bei gleichbleibender Calorien-Eiweiß- und Salzzufuhr und gleichbleibender Acidität des Harnes das Körpergewicht in der kohlehydratreichen Periode infolge von Wasserretention ansteigt, in der kohlehydratarmen aber abnimmt.

Die Wirkung der Kohlehydrate auf den Wasserstoffwechsel wurde durch die wertvollen Arbeiten von R. MEYER-BISCH und Mitarbeiter, ferner durch die experimentellen Untersuchungen von MARX beleuchtet. Nach Lävulosezufuhr vermindert sich beim gesunden Menschen der Wassergehalt des Blutes, wahrscheinlich, wie O. KLEIN meint, infolge der vermehrten Glykogenbildung in der Leber; Dextrose dagegen verursacht eine Hydrämie. Zuckerbelastung wirkt hemmend auf die Kochsalzausscheidung. Beim gesunden Hunde kommt es nach einer im Anschluß an eine enterale Zuckerbelastung erfolgten intravenösen Injektion von Kochsalzlösung zum Einströmen von Wasser ins Blut, aber zu keiner Lymphvermehrung und Lymphverdünnung, wie in den Kontrollversuchen ohne Zuckerzufuhr. (Näheres darüber s. in der Arbeit von R. MEYER-BISCH: „Mineral- und Wasserstoffwechsel beim Diabetes mellitus“.) MARX gelang es auch beim Gesunden, durch Zuckerzufuhr ähnliche Veränderungen im Wasserhaushalt auszulösen, wie sie beim Diabetiker vorhanden sind. Bei pathologischem Zuckerstoffwechsel, beim Diabetes mellitus, sind auch im Wasser-

haushalt schwere Störungen zu beobachten. Die Wirkungen des Insulins auf den Wasserstoffwechsel sind zwar auch beim Stoffwechselgesunden zu erkennen, aber es ist natürlich, daß sie dort am eindeutigsten zum Vorschein kommen, wo die Störungen des Wasser- und Kohlehydratstoffwechsels am stärksten ausgeprägt sind.

### I. Harnausscheidung und Blutzusammensetzung.

**1. Tierversuche.** Die Wirkung des Insulins auf den Wasserstoffwechsel sind je nach der Tierart und der Größe der eingeführten Dosen verschieden.

Beim nüchternen Kaninchen erhöht die subcutane Einspritzung von 2 bis 3 Einheiten Insulin den Blutkochsalzgehalt. Es entsteht eine Blutverdünnung, das Sinken der Eiweißwerte ist stark ausgeprägt. Es strömt eine eiweißarme, kochsalzreiche Flüssigkeit aus dem Gewebe in die Blutbahn (VOLLMER und SEREBRIJSKI). COLLAZZO und DOBREFF, COLLAZZO und HAENDEL haben bei Hunden nach der Zufuhr von 15 Einheiten Insulin zuerst eine geringe Steigerung der Harnabgabe und Verringerung der Kochsalzausscheidung, später aber eine Verminderung der Nierensekretion und Vermehrung der Kochsalzausscheidung festgestellt. Eine geringfügige Steigerung der Wasserausscheidung hat auch GUALDI beim normal ernährten Hunde nach der Einspritzung von 1—8 Einheiten Insulin pro Kilogramm Körpergewicht gefunden. Im Wasserversuch konnten KOREFF und MAUTHNER eine Diuresehemmung feststellen. In großen Dosen verabreicht (20 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht) verursacht das Insulin eine gewaltige Bluteindickung (DRABKIN, DRABKIN und EDWARD, DRABKIN und SHILKRET). Nach kleineren Dosen hatten HALDANE, KAY und SMITH eine Blutverdünnung beobachtet. Am pankreasdiabetischen Hunde ging die Harnmenge um 29—44% zurück, ähnlich wie beim zuckerkranken Menschen (TAKEUCHI). Bei Ratten beeinflußt Insulin die Resorption aus dem Darm, und zwar im Sinne einer Beschleunigung (KOREFF und MAUTHNER). Über die Veränderungen des Wassergehaltes der einzelnen Organe berichtet GIGON. Der Wassergehalt der Leber sinkt, der der Muskulatur steigt. Der Kohlenstoff verhält sich umgekehrt.

**2. Gesunde Säuglinge und Erwachsene.** Bei Säuglingen konnten MEYER, SECKEL und KALLNER nach Wasserzufuhr in kurzfristigen Versuchen unter Insulin (2—6 Einheiten) eine starke Hemmung der Harnabgabe beobachten. In einem Fall wurde 4 Stunden lang kein Urin ausgeschieden. Die extrarenale Wasserabgabe war etwas verstärkt (in erster Linie das Schwitzen), aber die Gesamtwasserabgabe blieb wesentlich kleiner als im Wasserversuch ohne Insulin. Die Kochsalzausscheidung war in der Mehrzahl der Fälle vermindert. In den Fällen, wo das Insulin keine Wasserretention verursachte, war auch keine Wirkung aus dem Blutwassergehalt erkennbar. In denjenigen Fällen dagegen, wo das Insulin auf die Wasserabgabe wirkte, fanden MEYER, SECKEL und KALLNER entweder eine Bremsung oder eine Umkehr der Hydrämiereaktion. *Alle diese Ausschläge sind im ersten Quartal die größten.* In Natriumsalzversuchen (0,9%ige Kochsalzlösung, Normosallösung, 1,25% -ige Natriumbicarbonatlösung), wo schon ohne Insulin eine Wasserretention zutage tritt, ist die Insulinwirkung nicht so deutlich. In  $\text{CaCl}_2$ -Versuchen wird die demineralisierende und wasserreibende Wirkung der Kalklösung durch das Insulin unterdrückt. Nach der Zufuhr von saurer Vollmilch kommt die wasserretinierende und kochsalzeinsparende Wirkung des Insulins sehr deutlich zum Vorschein, im Versuch mit



ungesäuert Vollmilch dagegen übt das Insulin gar keine Wirkung aus. Im FINKELSTEINSchen Entquellungsversuch (Verabreichung kohlehydratarmer Nahrung) verhindert das Insulin die Gewichtsstürze nicht. BLOCK konnte bei Säuglingen im VOLHARDSchen Wasserversuch keine so deutlichen Wirkungen des Insulins auf die Wasserausscheidung, wie MEYER, SECKEL und KALLNER feststellen. Er fand nur eine Verkürzung im Ablauf der Wasserdiurese, aber keine wirkliche Wasserretention. Bei eutrophischen Säuglingen beeinflußt Insulin in langfristigen Bilanzversuchen weder die Gewichtszunahme noch die renale und extrarenale Wasserabgabe oder die Zusammensetzung des Blutes (VOLLMER und SEREBRIJSKI). Bei atrophischen und dystrophischen Säuglingen wirkt das Insulin auf die Gewichtszunahme günstig ein, worauf wir noch bei der Besprechung der therapeutischen Anwendung des Insulins zurückkehren werden. Es liegen allerdings auch Mitteilungen vor, die auch die Erfolge dieser Behandlung bezweifeln (TEZNER und EBEL, BLOCK).

Bei älteren Kindern und Erwachsenen wurde die Wirkung des Insulins auf den Wasserstoffwechsel von VOLLMER und SEREBRIJSKI, ADLERSBERG, BLOCK, MEYER, SECKEL und KALLNER, KLEIN und RICHAWY, WIEHMANN, ROBOZ untersucht. Bei Kindern ist im VOLHARDSchen Wasserversuch die Harnausscheidung meist eingeschränkt (VOLLMER und SEREBRIJSKI, ROBOZ). BLOCK fand unter Insulin Veränderungen im Typ der Wasserausscheidung. (Verzögerung der Ausscheidung, Maximum der renalen Ausscheidung in den ersten beiden Stunden, Nachschwankungen in der dritten Stunde.) Bei Erwachsenen sind die Versuchsergebnisse nicht eindeutig. Es wurde im Wasserversuch eine mehr oder weniger ausgeprägte antidiuretische Wirkung (VOLLMER und SEREBRIJSKI, KLEIN und RICHAWY, ADLERSBERG), sowie auch Einflußlosigkeit des Insulins auf die Harnausscheidung (ADLERSBERG, MEYER, SECKEL und KALLNER) gefunden. Nach großen, eben erträglichen Insulindosen (16—24 Einheiten), sind die Wirkungen des Insulins ganz verschieden. Es wird sowohl Diuresehemmung als auch Diureseförderung beobachtet (MEYER, SECKEL und KALLNER). Selbst der Insulinhock wirkt verschieden. Er kann ebenso ein Versagen der Harnsekretion (WIEHMANN) wie Polyurie hervorrufen (O. KLEIN). Die Höhe der Insulindosis spielt aber doch eine wichtige Rolle. STÜHLERN, AGULOWA und BABKOWA haben nach kleineren Dosen eine Diureseförderung, nach großen eine Diuresehemmung beobachtet. Nach intravenöser Infusion von 500 ccm physiologischer Kochsalzlösung übt das Insulin keine Wirkung auf die Diurese aus (BIANCARDI). Die Kochsalzausscheidung zeigt beim Erwachsenen unter Insulin ebensowenig ein einheitliches Verhalten wie die Wasserabgabe. Der Kochsalzgehalt des Urins ist bald vermehrt, bald vermindert (MEYER, SECKEL, KALLNER). Die Veränderungen des Blutwassergehaltes sind dagegen eindeutiger. Es kommt in der Mehrzahl der Fälle zu einer Umkehr bzw. zu einer quantitativen Veränderung der Hydrämieaktion, auffälligerweise auch da, wo die Wassereinsparung fehlt (MEYER, SECKEL und KALLNER).

**3. Diabetes mellitus.** Schon die ersten Untersucher, die die Wirkung des Insulins beim Diabetiker beobachteten, konnten die Entstehung von Ödemen feststellen (UMBER, HAGEDORN, NOORDEN und ISAAC, WIEHMANN). Zur Klärung der Frage: wie das Insulin in den gestörten Wasserhaushalt der Diabetiker eingreift, haben die eingehenden Arbeiten von O. KLEIN und Mitarbeiter und R. MEYER-BISCH viel beigetragen.

Das Bild der diabetischen Wasserstoffwechselstörung läßt sich kurz folgendermaßen charakterisieren. Es besteht eine Zwangspolyurie, Austrocknung der Haut, Hypochlorurie, Hypochlorämie und Bluteindickung. Die Hypochlorurie ist besonders im Koma und vor dem Ausbruch des Komas ausgeprägt (R. MEYER-BISCH). Die extrarenale Wasserabgabe weist große Schwankungen auf (O. KLEIN). Bei schweren, nicht behandelten Fällen entsteht nach der ersten Insulininjektion eine Bluteindickung; der Kochsalzgehalt des Blutes sinkt, die Urinmengen werden geringer. Später nimmt der Blutkochsalzgehalt zu, das Blut wird hydrämisch, die extrarenale Wasserabgabe wird geringer, und es können große, schnell eintretende Gewichtszunahmen festgestellt werden. In manchen Fällen ist in dieser Periode eine Polyurie zu beobachten. Schließlich kehrt die Zusammensetzung des Blutes zur Norm zurück; anstatt der Wasserretention kommt es zum Ansatz von Körpersubstanz (O. KLEIN). Der Grad der Wasserretention und die Steilheit der Kurve des Körpergewichtsanstieges hängt vom Kochsalzgehalt der Nahrung ab. Bei Kochsalzentzug tritt keine Zunahme des Körpergewichtes ein. Bei schweren, azidotischen Fällen findet auch bei kochsalz- armer Kost eine Wasserretention statt. Die initiale Bluteindickung wurde von O. KLEIN nur in 3 Fällen vermißt. In diesen Fällen, wo anstatt der Bluteindickung eine Blutverdünnung entstand, waren zentral-nervöse Störungen vorhanden. Bei leichteren Fällen sind diese Veränderungen nicht so deutlich.

Die Prüfung des diabetischen Wasserstoffwechsels bei schweren, nicht behandelten Fällen im 8 Stundenversuch, wobei dem Patienten stündlich 150 ccm Wasser dargereicht wird, führt nach O. KLEIN zu folgenden Ergebnissen: Nach Wasserzufuhr entsteht eine Wasserretention, nach Wasser- und Kohlehydratzufuhr eine vermehrte Diurese. Nach Insulin wird im Gegenteil das Wasser überschießend ausgeschieden, nach Wasser-, Kohlehydrat- und Insulinzufuhr aber wird Wasser zurückgehalten. WIECHMANN und SHUVEN LIANG sind allerdings mit einer abweichenden Versuchsanordnung zu anderen Ergebnissen gelangt. Die Versuche wurden nach der gleichen Vorperiode teils an leichten, teils an mittelschweren und schweren Diabetikern nach dem Trinken von 1000 ccm Wasser vorgenommen. Unter diesen Versuchsbedingungen ist die ausgeschiedene Harnmenge in manchen Fällen außerordentlich klein, in anderen Fällen dagegen überschießend. Es konnte eine Tendenz zur Bluteindickung festgestellt werden. Nach Insulineinspritzung (15—20 Einheiten) kommt es zu einer Blutverdünnung, gleichzeitig erfolgt eine erhebliche Diuresehemmung. Nach der Injektion von toxischen Insulindosen entsteht eine hochgradige Bluteindickung (gemessen am Hämoglobingehalt des Blutes). Es wurden Schweißausbrüche und Versiegen der Harnsekretion beobachtet.

**4. Leberkranke.** Über die Wirkung des Insulins auf den Wasserstoffwechsel beim Leberkranken berichten O. KLEIN, ferner MEYER, SECKEL und KALLNER.

Nach O. KLEIN tritt sofort nach der ersten Insulininjektion eine Blutverdünnung auf. Wasserzufuhr verstärkt die hypoglykämische Wirkung des Insulins auch dann, wenn Kohlehydrate zugeführt werden. In diesem hypoglykämischen Stadium kommt es zu einer sprunghaften Zunahme der Blutkonzentration. Nach Wasserzufuhr werden die den Leberkranken kennzeichnenden Veränderungen des Wasserstoffwechsels (verzögerte Wasserausscheidung und

Blutverdünnung) durch Insulin verstärkt. MEYER, SECKEL und KALLNER kamen zu entgegengesetzten Ergebnissen. Sie konnten in 4 Fällen Anstieg der Diurese feststellen. Die Hydrämiereaktion war teils abgeschwächt, teils kam es zu einer Bluteindickung.

**5. Diabetes insipidus.** Zahlreiche Untersuchungen sprechen dafür, daß die vermehrte Harnabgabe beim Diabetes insipidus durch Insulin vermindert werden kann (VILLA u. a.). Insulin bewirkt Zurückgehen der Polyurie, ferner Gewichtszunahme und Blutverdünnung. In weiteren Veröffentlichungen berichtet VILLA teils auf Grund eigener Beobachtungen, teils auf Grund der Angaben in der Literatur über 36 Fälle, die mit Insulin behandelt wurden. In 17 Fällen wirkte das Insulin günstig, in 19 Fällen beeinflusste es die Polyurie nicht. Eine Hemmung der Polyurie wurde auch von KLEIN und HOLZER, SEE, MARINESCO, KAUFMANN, COSTA und DRAGONESCO beobachtet, während ZADEK, MEYER, SECKEL und KALLNER über negative Ergebnisse berichten. Nach VILLA ist die Wirkung des Insulins beim Diabetes insipidus von differentialdiagnostischer Bedeutung, indem es nur hyperchlorämische Fälle beeinflusst, hypochlorämische dagegen nicht. Demgegenüber behaupten KLEIN und HOLZER, daß sich die Reaktion auf Insulin nicht als Kriterium der Einteilung verwenden läßt. Sie fanden eine Verminderung der Harnsekretion nur dort, wo die Hypophyse intakt war, in denjenigen Fällen aber, wo eine Hypophysenläsion vorlag, wirkte Insulin nicht. Nach KLEIN und HOLZER ist die Insulinwirkung beim Diabetes insipidus von Faktoren abhängig, die wir nicht überblicken können. Sie kann bei derselben Person zu verschiedenen Zeiten einmal negativ und ein andermal positiv ausfallen, ohne daß wir die Ursache angeben könnten. Es gibt auch Fälle, wo Insulin nur in Kombination mit Pituitrin eine Wasserretention erzeugt.

## II. Die Kombinationswirkungen von Insulin, Hypophysenhinterlappenextrakt und Adrenalin.

VOLLMER und SEREBRIJSKY wiesen zuerst auf die antagonistische Wirkung des Insulins und Pituitrins im Wasserversuch hin. Es kommt zu keiner Summation, sondern zu einer Abschwächung der Wirkungseffekte (s. auch KLISSIUNIS, sowie KOREFF und MAUTHNER). Der Wirkungsantagonismus der beiden Mittel besteht auch in bezug auf den Blutwassergehalt. Insulin unterdrückt die Hypophysinhydrämie und hebt im hypoglykämischen Anfall die Blutverdünnung vollkommen auf (ROBOZ). Bei Diabetes insipidus-Kranken ist der Effekt der kombinierten Insulin-Pituitrineinspritzung je nach dem Wasserbestand des Organismus und je nach der vorher erfolgten Wasser- und Kohlehydratzufuhr verschieden (O. KLEIN). Das Insulin kann die Pituitrinwirkung verstärken, unbeeinflusst lassen oder sie aufheben. Bei Diabetes mellitus-Kranken fand O. KLEIN zwischen Insulin und Pituitrin keinen Antagonismus.

Ähnliche Kombinationswirkungen wie die zwischen Insulin und H.H.E. konnte ich zwischen Insulin und Adrenalin bei älteren Kindern feststellen. Die diuresehemmenden Wirkungen des Insulins und Adrenalins addieren sich nie. Man kann entweder einen gegenüber dem Einzeleffekt abgeschwächten Gesamteffekt feststellen, oder aber bestenfalls einen Gesamteffekt, der dem stärkeren der beiden Einzeleffekte gleichkommt.

### III. Über Mechanismus und Angriffspunkt der Insulinwirkung auf den Wasserstoffwechsel von Stoffwechselgesunden und -kranken.

**1. Physiologie.** Die Wirkung des Insulins auf den Wasserstoffwechsel ist der Endeffekt verschiedenartiger Vorgänge und daher ganz komplexer Natur. Durch Beeinflussung der Glykogenspeicherung, sei es durch vermehrte Glykogenbildung, sei es durch die Hemmung des Glykogenabbaues in der Leber, wird im Körper Quellungswasser zurückgehalten (O. KLEIN, WIECHMANN, TANNHÄUSER). Hyperglykämie und Wasserabgabe einerseits, hypoglykämische Wirkung des Insulins (vermehrte Glykogenbildung) und Wasserretention andererseits, zeigen einen gewissen, wenn auch keineswegs strengen Parallelismus. Diese, durch die wasserbindende Fähigkeit des Glykogens bedingte Wasserspeicherung erklärt aber die Entstehung der diabetischen Ödeme und der steilen Gewichtszunahme bei Mastkuren nicht. Es wurde auch darauf hingewiesen, daß das Insulin durch physikalisch-chemische Vorgänge, die wir näher nicht kennen, die Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe erhöht.

Bezüglich der Wirkung des Insulins auf die Blutkolloide sind die Versuchsergebnisse nicht einheitlich. Nach MALKIN wird durch Insulin der osmotische Druck der Blutproteine vermindert. Auch KYLIN fand bei Diabetikern während der Insulinbehandlung ein Sinken des kolloid-osmotischen Druckes. OEHLKER dagegen vermißt jede wesentliche Wirkung des Insulins auf den kolloid-osmotischen Druck der Blutproteine.

Einige Befunde sprechen für eine renale Wirkung des Insulins, obwohl es nicht wahrscheinlich ist, daß unter physiologischen Bedingungen das Insulin die Nierentätigkeit beeinflusst. CREFELD und DAMM beobachteten, daß die Permeabilität der künstlich durchströmten Froschniere für Zucker unter Insulin abnimmt. Nach LICHTWITZ stapelt die Niere ohne Insulin mehr, mit Insulin weniger Glykogen auf. Auch KEMPMANN und MENSCHEL nehmen eine Nierenwirkung des Insulins an, nach den experimentellen Untersuchungen von ELIAS, GÜDDELMANN und RUBITSCHKE, ferner ELIAS und GÜDDELMANN beeinflusst jedoch das Insulin die Permeabilität der Niere für Zucker nicht.

O. KLEIN bespricht eingehend die Möglichkeit, daß das Insulin im nervösen Zentralorgan angreifen könnte. Es könnte sich hierbei entweder um eine direkte, vagotrope Wirkung des Insulins handeln oder um eine indirekte, die auf dem Umwege über die Hypoglykämie zu einer Reizung des Parasympathicus führt. So ließe sich jene bei Diabetikern auftretende Polyurie erklären, die mit Atropin unterdrückt werden kann. Das Insulin beeinflusst auch die Permeabilität der Zellen und Capillaren, indem es die Permeabilität für Glykose und auch für andere Stoffe erhöht (WIECHMANN). Inwieweit diese Wirkung des Insulins hinsichtlich der Wasserregulation eine Rolle spielt, ist noch nicht sichergestellt; es ist nicht unmöglich, daß hierdurch der Wassereinstrom in die Gewebe begünstigt wird.

Eine weitere Ursache der Wasserretention wurde in der durch Insulin bedingten alkalotischen Stoffwechselrichtung angenommen (PETREN, OEHME). Dagegen erheben aber KLEIN und RICHAVY wichtige Einwände. Sie fanden keinen strengen Parallelismus zwischen dem Grade der Wasserretention und der Zunahme der Alkalireserve. Im Zeitpunkt, wo die Wasserretention den Höhepunkt erreichte, konnte im Blut keine Alkalose nachgewiesen werden. Auch WIECHMANN lehnt die Rolle der Alkalose bei der Insulinwasserretention ab.

Insulin beeinflusst die Sekretion und die Zusammensetzung der Lymphe. Es ruft eine Verlangsamung des Lymphflusses, eine Verdünnung der Lymphe, eine Zunahme des Chlors und Abnahme des Zuckergehaltes hervor (R. MEYER-BISCH, F. GÜNTHER und BOCK).

Die Wirkung des Insulins erstreckt sich auch auf den Mineralstoffwechsel. R. MEYER-BISCH erblickt im Insulin nicht nur den Regulator des Kohlehydrat-haushaltes, sondern auch den des Chlorstoffwechsels. Auch MEYER, SECKEL und KALLNER betonen, daß die wasserretinierende Wirkung des Insulins zum Teil auf Kochsalzretention zurückzuführen ist, da im Versuche am Säugling mit der Wasserretention parallel auch Kochsalz zurückgehalten wird. Schließlich beeinflusst Insulin auch die Tätigkeit der Leber. Es kommen hier drei Wirkungsmodi in Betracht. Erstens wird durch die vagotrope Wirkung des Insulins der Schließtonus des PICKSchen Venensperremechanismus gesteigert, zweitens wird die Glykogenbildung in der Leber gefördert und drittens kann es zu einer omnicellulären Sperrung der Leber im Sinne HETÉNYIS kommen.

Die Einwirkung des Insulins auf die Lebersperre geht aus den schönen Versuchen von DUZÁR hervor. Er fand nach der Zufuhr von hypotonischer Dextroselösung und Insulin eine mächtige Volumzunahme der Leber, die auch röntgenologisch festgestellt worden ist.

Es ist aus den bisherigen Ausführungen ersichtlich, daß die Wirkung des Insulins von zahlreichen Faktoren abhängt. Es spielen hierbei, wie O. KLEIN zusammenfaßt, die Wasser- und Kohlehydratzufuhr, der Kochsalzgehalt der Nahrung, die Störungen der zentralen Wasserregulation, die Dauer der vorangehenden Insulinbehandlung, die Größe der Insulindosis, der Reizzustand des vegetativen Nervensystems und der Zustand des Leberparenchyms eine wichtige Rolle. Im stoffwechselgesunden Organismus ist die Wirkung des Insulins von diesen äußeren und inneren Bedingungen stark abhängig. Von den äußeren Bedingungen kommt es vor allem auf die Größe der eingespritzten Insulindosis und auf die Versuchsanordnung (Wasser- und Kohlehydratzufuhr) an. Von den inneren Bedingungen wird die Insulinwirkung durch die wechselnde Füllung der Glykogendepots, die individuelle Empfindlichkeit des Organismus und die von O. KLEIN aufgezählten Faktoren beeinflusst. Da die Versuche am Gesunden unter von Fall zu Fall wechselnden Bedingungen durchgeführt wurden, ist es verständlich, daß die Ergebnisse nicht einheitlich ausfielen.

**2. Diabetes mellitus.** Ganz anders liegen die Verhältnisse beim Zuckerkranken, wo gegenüber der Schwere der Stoffwechselstörung konditionelle und konstitutionelle Eigenschaften nur verhältnismäßig wenig zur Geltung kommen. Hier ist schon ein einheitlicheres Verhalten festzustellen, obwohl strenge Gesetzmäßigkeiten auch hier nicht vorliegen (s. die abweichenden Ergebnisse von O. KLEIN und WIECHMANN). Die Stoffwechsellage ist ja bei dieser Krankheit von Fall zu Fall und auch bei derselben Person von Zeit zu Zeit verschieden.

O. KLEIN entwirft von der Entstehung der diabetischen Wasserstoffwechselstörung folgendes Bild. Die Hyperglykämie verursacht eine fortwährende Wasserausschwemmung, die Glykogenspeicherung und die Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe nimmt ab. Die Überlastung der Nieren verursacht eine relative Niereninsuffizienz. Es kommt zu einer trockenen Kochsalzretention und latenten Ödembereitschaft. Für das Auftreten einer trockenen Kochsalzretention gibt es nach O. KLEIN mehrere Beweise. So z. B. wird bei schweren Fällen nach

der Zufuhr von großen Wassermengen das Wasser zurückgehalten, ferner nimmt, wenn die Kohlehydrattoleranz zunimmt, auch der Kochsalzgehalt des Blutes zu. Eine trockene Kochsalzretention nimmt auch R. MEYER-BISCH an. Das Kochsalz ist in den Geweben wahrscheinlich anders gebunden, als unter normalen Verhältnissen (Adsorption der Chlorionen an Eiweiß). Das Insulin greift in diese Vorgänge mächtig ein. Nach der ersten Insulininjektion, unter deren Einfluß in den Geweben Glykogen gespeichert wird, strömt Kochsalz und Wasser vom Blut ins Gewebe. Diese Wirkung des Insulins ist ein Ausdruck der extrarenalen Salz- und Wasserretention. Später, wenn die Gewebe mit Wasser gesättigt sind, wird auch das Blut als Spiegel des Zustandes der Gewebe hydrämisch und ihr Kochsalzgehalt nimmt zu. Nach einigen Schwankungen werden endlich die normalen Verhältnisse wiederhergestellt.

R. MEYER-BISCH mißt der gestörten Nierenfunktion bei der Entstehung der diabetischen Wasserstoffwechselstörung keine wichtige Rolle zu. Nach ihm beherrschen die Störungen der Chlorregulation und die Vorgänge in den Geweben das Bild. Die Niere kann Kochsalz deshalb nicht ausscheiden, weil die Gewebe sich in einer Art Starre befinden. Die Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe nimmt ab, und ihre Ansprechbarkeit Substanzen gegenüber, die für die Aufrechterhaltung des intermediären Flüssigkeitsaustausches wichtig sind, vermindert sich oder hört ganz auf: Die Veränderungen des diabetischen Salzgleichgewichtes erklärt MEYER-BISCH durch den Ausfall der Pankreasfunktion und durch das Übergewicht des Nebennieren-Sympathicussystems. R. MEYER-BISCH versucht die Richtigkeit seiner Auffassung durch zahlreiche Untersuchungen an gesunden Menschen und Tieren, an Zuckerkranken und pankreasdiabetischen Hunden zu beweisen<sup>1</sup>.

Gegen diese Theorie von R. MEYER-BISCH, die eine Bedeutung der Nieren für die Pathogenese des Diabetes mellitus nicht anerkennt, sprechen die schweren pathologischen Veränderungen, die sich an der Diabetesniere auch schon makroskopisch erkennen lassen. Als Beweise der Beteiligung der Nieren an der diabetischen Wasserstoffwechselstörung lassen sich aber auch verschiedene klinische Beobachtungen anführen. Es wurden mehrere Fälle beschrieben, wo die Kranken trotz energischer Insulinbehandlung nach erfolgreicher Bekämpfung des diabetischen Komas unter den Zeichen der Niereninsuffizienz starben (KRAUS und SELLYE, ROTH, ELMER und SCHEPS, GOTTSCHALK und MÜLLER u. a.). Im Blute wurden Azotämie und Indicanämie festgestellt. SNAPPER nimmt eine besondere Art von Niereninsuffizienz an, die durch die Ketonurie bedingt sei. GOTTSCHALK und MÜLLER vertreten eine andere Ansicht. Sie weisen auf Grund der Untersuchungen von O. KLEIN darauf hin, daß bei Diabetes mellitus die Niere maximal in Anspruch genommen wird. Sie scheidet große Wassermengen aus, dabei leistet sie auch eine beträchtliche Konzentrationsarbeit. Dazu kommt die oxydative Verarbeitung der Ketonkörper. Die Untersuchungen von O. KLEIN beweisen, daß durch die Zuckerausscheidung harnfähige Substanzen verdrängt werden können. Klinische Zeichen dieser relativen Niereninsuffizienz sind Albuminurie und Cylindrurie, die bei schweren Diabetesfällen häufig beobachtet werden. Diese klinisch kaum wahrnehmbare Funktionsstörung der Niere wird im Coma diabeticum durch den Zusammenbruch des

<sup>1</sup> MEYER-BISCH, R.: Erg. inn. Med. 32.

Kohlehydratstoffwechsels gesteigert. In solchen Fällen weisen die Nieren, wie es KRAUS und SELLYE beschreiben, schwere pathologisch-anatomische Veränderungen auf. Das Organ ist anämisch, und es werden im Kapselraum seröse Exsudation, an den Tubuli contorti degenerative Veränderungen beobachtet.

FALTA spricht bei der Entstehung der diabetischen Wasserstoffwechselstörung und besonders bei der Entstehung der Ödeme der vermehrten Durchlässigkeit der Capillaren eine wichtige Rolle zu. Er erklärt die Steigerung der Capillarpermeabilität durch die Annahme einer Assimilationsstörung der Endothelien.

Wenn wir noch bedenken, daß eine nicht unbeträchtliche Zahl der Diabetes mellitus-Fälle pluriglandulär bedingt ist, dann ist es klar, daß die eingehende Analyse der diabetischen Wasserstoffwechselstörung nicht unwesentliche Schwierigkeiten bereiten muß. Es kann aber mit Sicherheit angenommen werden, daß für pathologische Veränderungen im Wasserstoffwechsel, die durch die verringerte Insulinproduktion bedingte Störung im Kohlehydratstoffwechsel den Ausgangspunkt bildet.

**3. Leberkranke.** Eine zufriedenstellende Erklärung der Insulinwirkung bei Leberkranken können wir kaum geben. Die Versuchsergebnisse sind ja auch einander widersprechend. Welche Rolle hier das Lebervenensystem und die gestörte Funktion der Leberparenchymzellen spielt, steht noch dahin. Jedenfalls darf angenommen werden, daß die gesteigerte Glykogenfixation einer Leberzellautolyse entgegenwirkt. Im allgemeinen ist freilich der Standpunkt berechtigt, daß das Insulin, je nach der augenblicklichen Stoffwechsellage und Schwere der Schädigung, verschiedene Effekte erzeugen kann.

Noch unübersichtlicher sind die Verhältnisse bei den Kombinationswirkungen des Insulins und Pituitrins. Nach KOREFF und MAUTHNER hängt der die Pituitrinwirkung abschwächende Insulineffekt von der Hypoglykämie ab. Diese Erklärung beschreibt aber nur die Vorgänge; zum Verständnis des Wirkungsmechanismus bringt sie uns nicht näher. Es muß angenommen werden, daß die Summation der Wirkungen der beiden Hormone auf den Organismus qualitativ anders wirkt als die einzelnen Hormone.

#### IV. Zusammenfassung.

Die Ergebnisse der experimentellen und klinischen Erfahrungen und die verschiedenen Theorien über die Insulinwirkung erlauben, wie wir glauben, als allgemeingültige Folgerungen die Feststellung, daß das Insulin an der Aufrechterhaltung des Wassergleichgewichtes im Körper teilnimmt. Seine Wirkung ist extrarenal, besteht in einer Steigerung der Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe und ist vorwiegend eine indirekte Folge jener Änderungen, die Insulinzufuhr im Kohlehydratstoffwechsel hervorruft.

#### V. Therapie.

Die Fähigkeit des Insulins, die Wasserbindung der Gewebe zu steigern, kann bei denjenigen Zuständen praktisch ausgenützt werden, wo wir Wasserverluste verhindern und Zunahme des Körpergewichtes erreichen wollen. Solche Zustände liegen vor beim Diabetes insipidus, bei der Intoxicatio alimentaris, Hypotrophie oder Atrophie der Säuglinge, sowie der Magerkeit der Kinder und Erwachsenen verschiedener Ätiologie.

Die Behandlung des Diabetes insipidus mit Insulin wurde, wie wir es schon an anderer Stelle erwähnten, zuerst von VILLA empfohlen. In der Anwendung des Insulins bei dieser Erkrankung wurden zum Teil gute Ergebnisse erzielt, bei einem großen Teil der Fälle ist aber das Insulin wirkungslos. Das Insulin beeinflußt aber auch dann, wenn es wirksam ist, die Wasserstoffwechselstörung beim Diabetes insipidus keineswegs so einschneidend, wie die spezifisch wirkenden Hinterlappenextrakte. Die Insulinwirkung hat daher bei dieser Krankheit eher theoretisches als praktisches Interesse.

Viel größere Bedeutung kommt der Insulinbehandlung bei den Atrophien des Säuglings zu. Die ersten therapeutischen Untersuchungen hat PIETFIELD vorgenommen. Die Ergebnisse der Insulinbehandlung bei Säuglingsatrophie sind nicht einheitlich. Zum Teil sah man sehr gute Erfolge (FISCHER und ROGATZ, BARBOUR, MARRIOTT und KIM, FREUDENBERG, GROER, BUTTENWIESER, LEREBoullet und BAIZE, ROI, MARINI, RAU, ARIZTIA, KAMNER u. a.), zum Teil aber keine wesentliche Wirkung (TISDALL, DRAKE und CODY, TETZNER und EBEL, BLOCK). Die Insulinbehandlung wurde teils für sich allein, teils in Verbindung mit der Einspritzung einer Zuckerlösung durchgeführt. MARRIOTT und KIM gaben 20—30 ccm 20%ige Traubenzuckerlösung und 15 Einheiten Insulin pro 100 ccm Traubenzucker. MARINI empfiehlt 3—4 Einheiten Insulin und 40 ccm einer 10%igen Traubenzuckerlösung. Nach LEREBoullet und BAIZE sind 1 Einheit Insulin pro Kilogramm Körpergewicht nach RAU 1—3 Einheiten Insulin pro Kilogramm Körpergewicht und 6—16 Einheiten pro Tag für eine erfolgreiche Therapie notwendig.

BLOCK hat bei 5 dystrophischen Säuglingen die Einspritzung von 100 bis 150 ccm 10%iger Traubenzuckerlösung mit und ohne Insulin versucht. Die Traubenzuckerlösung erzielte mit und ohne Insulin die gleiche Gewichtszunahme. Ähnliche Untersuchungen haben auch wir vorgenommen und fanden nach peroraler Zufuhr einer 15%igen Zuckerlösung Gewichtszunahmen, die aber nur einige Tage dauerten; nachher wurde die Gewichtskurve flach. Insulineinspritzungen (1 Einheit pro Kilogramm Körpergewicht) verursachten steile Gewichtszunahme. Die Erfolge der Insulin-Zuckertherapie kann man nicht, wie BLOCK meint, als alleinige Zuckerwirkung erklären. Wir konnten an einem größeren schweratrophischen Säuglingsmaterial im Städtischen Kinder- und Säuglingskrankenhaus zu Budapest die Insulinbehandlung erproben und hatten den Eindruck, daß durch Insulin in manchen Fällen bedeutende Gewichtszunahme erzielt werden kann; in einem Teil der Fälle ist aber das Insulin vollkommen wirkungslos. Insulin soll auch rectal zugeführt (25 ccm 20%iger Dextrose + 8 bis 10 Einheiten Insulin) eine günstige Wirkung ausüben (HAINISS).

Auch die physiologische Gewichtsabnahme der Neugeborenen kann durch das Insulin (1—3 Einheiten pro Tag) verhindert werden (VOGT, MAHNERT, KATSU). Diese Behandlung ist aber nicht ohne Bedenken, da die Gefahr der Hypoglykämie groß ist.

Bei der alimentären Intoxikation ist die kombinierte Traubenzucker-Insulintherapie von PRIESEL und WAGNER eingeführt worden. Sie infundierten 280 bis 300 ccm einer 10%igen Traubenzuckerlösung intravenös und berechneten 1 Einheit Insulin auf 5 g Zucker. Von dieser Therapie sahen auch FEDYNSKI, POLTIEVA und VILENSKAJA, STOLTE gute Erfolge.



Die Anwendung des Insulins für Mastkuren ist bei Kindern zuerst von PRIESEL und WAGNER, bei Erwachsenen von FALTA empfohlen worden. Die Angaben der Literatur sprechen eindeutig dafür, daß mit Insulin bei Magerkeit, besonders der der Astheniker, ausgezeichnete Erfolge erzielt werden können (FALTA, BAUER und NYIRI, WIECHMANN, RICHTER, BÖCKHELER, FRANK, SIMON, SCHELLONG und HUFSCHMIED u. a.). FALTA hat sehr große Insulindosen verabreicht, bis 5mal 30 Einheiten täglich. BAUER und NYIRI geben folgendes Schema an: Anfangs 10 Einheiten Insulin pro Tag, langsames Ansteigen in der zweiten Woche bis zu 60 Einheiten, in vereinzelt Fällen 100 Einheiten pro Tag. Auch FRANK hält zur erfolgreichen Durchführung einer Mastkur die Einspritzung von mindestens 40 Einheiten Insulin für notwendig. Es scheint aber, daß man auch mit geringeren Insulinmengen auskommen kann; nach SIMON genügen 2mal 10—20 Einheiten, nach SCHELLONG und HUFSCHMIED 2mal 10 Einheiten.

Bei Tuberkulose ist das Insulin nur mit größter Vorsicht anzuwenden. Einige Autoren berichten zwar über günstige Wirkungen (HOFHAUSER und SCHÖN, LEPSKAJA und RACHLIN), andere aber lehnen die Insulinbehandlung bei Tuberkulose entschieden ab (SIMON, AHLENSTIEL und PIEL, BÖCKHELER), da besonders bei fortschreitenden Fällen unangenehme Nebenerscheinungen, Herdreaktionen, ja sogar Gewichtsabnahmen (BÖCKHELER) zu beobachten waren.

Es fragt sich, welche Rolle die durch Insulin erzielte vermehrte Wasserbindung bei der Behandlung der Säuglingsatrophie und bei der Mastkur spielt. Die Meinungen hierüber sind geteilt. Nach BAUER und NYIRI übt das Insulin keine spezifische wasserbindende Wirkung aus. Während der Insulinmastkur wird zwar bei den Gewichtszunahmen Wasser zurückgehalten, eine solche Wasserretention kommt aber bei einer jeden Mastkur vor. Diese Wasserretention wäre also nicht auf die Rechnung des Insulins zu setzen. Auch BÖCKHELER und SIMON lehnen eine wasserretinierende Wirkung des Insulins ab, da während der Insulinkur oft eine überschießende Diurese zu beobachten war. Im allgemeinen hält man es aber doch für wahrscheinlich, daß bei der Körpergewichtszunahme, besonders in den ersten Tagen der Behandlung, die wasserbindende Fähigkeit des Insulins mitspielt. Dafür sprechen die starken Gewichtszunahmen, die von einem Tag auf den anderen  $\frac{1}{2}$  kg und mehr erreichen können, die schnelle Besserung des Gewebsturgors, die Veränderung im Aussehen der Patienten (FALTA, FRANK). FRANK meint, daß die Wasserdurchtränkung der Zellen und Gewebe nach Insulinzufuhr ein spezieller Fall der Wasserbindung durch Kohlehydrate ist. SCHELLONG und HUFSCHMIED haben den Wirkungsmechanismus des Insulins bei Mastkuren mittels Gaswechseluntersuchungen eingehend studiert. Sie fanden, daß die Verabreichung von Insulin eine Anregung der Hormonproduktion des Inselapparates hervorruft, die Nahrung wird besser ausgenützt und die Umwandlung der Kohlehydrate in Fett begünstigt. Doch dürfte ein Wasseransatz im Sinne eines vermehrten Turgors dabei mitspielen. Trotzdem ist der Wasserretention keine allzu hohe Bedeutung zuzumessen. Hierfür spricht das Verhalten des R.Q. nach Insulinzufuhr, ferner die Tatsache, daß nach Absetzen des Insulins Wasser kaum im stärkeren Maße ausgeschwemmt wird.

## Epithelkörperchen.

Über die Beziehungen zwischen Wasserstoffwechsel und Epithelkörperchen sind wir einerseits durch Beobachtungen der Veränderungen des Wasserhaushaltes bei der Tetanie und andererseits durch Untersuchungen über die Wirkungen des Epithelkörperchenhormons auf den Wasserstoffwechsel unterrichtet.

Die ersten klinischen Beobachtungen über Störungen des Wasserstoffwechsels bei der Tetanie haben an Kindern LUST und an Erwachsenen FALTA und KAHN gemacht. Bei einem 2jährigen Mädchen hat LUST im Verlauf einer Verdauungsinsuffizienz Ödeme beobachtet. Gleichzeitig mit den Ödemen traten Karpopedalspasmen und Übererregbarkeit des Nervensystems auf. Die tetanischen Erscheinungen verschwanden in demselben Augenblick wie die Ödeme. Ähnliches konnten FALTA und KAHN bei Erwachsenen feststellen. Auch nach den Beobachtungen von ELIAS, KORNFELD und WEISSBARTH geht das klinische Bild der Tetanie und die Störung des Wasserstoffwechsels miteinander parallel. Eine ihrer Patientinnen bekam vor den Anfällen Gesichtsoedeme. Nach BOSSERT treten auch bei mit Eiermehlbrei ernährten Kindern Ödeme und Karpopedalspasmen zusammen auf. Ebenso konnte BOSSERT nach Zulage von Plasmon zur Frauenmilchernährung, sowie nach rectaler Zufuhr von Natriumcitrat Ödeme und Karpopedalspasmen hervorrufen. Auch BRATUSCH-MARRAIN wies darauf hin, daß das Auftreten tetanischer Erscheinungen fast regelmäßig mit der Zunahme des Körpergewichtes parallel geht. Die elektrische Erregbarkeit hängt stark vom Wasserhaushalt ab. Bei Wasserausschwemmungen geht die Übererregbarkeit zurück. Bei der symptomatischen Tetanitherapie sind Gewichtsabnahmen festzustellen (TETZNER). Ebenso wirken Eingriffe, die ein Abströmen von Gewebsflüssigkeit verursachen (Aderlaß), günstig auf den tetanischen Zustand ein (ELIAS und Mitarbeiter).

BAAR hat die Wirkung der Diuretica auf die Tetanie untersucht. Die Wirkung des Harnstoffes ist schwer zu beurteilen, da die Kinder appetitlos werden und weniger Flüssigkeit zu sich nehmen.

Salyrgan ist unwirksam. Theozin dagegen führt zu ebenso günstigen Erfolgen wie die  $\text{CaCl}_2$ - oder Salmiaktherapie.

Eingehende Untersuchungen über den Wasserhaushalt der Tetaniker haben ELIAS und Mitarbeiter vorgenommen. Nach der Zufuhr von kleineren Säuremengen (250 ccm n/10 HCl) scheiden Tetaniekranke weniger Säure aus als auf Zufuhr einer äquimolekularen Kochsalzlösung, während alle Kontrollen bedeutend mehr Säure eliminierten. Wenn man die Säurezufuhr auf das Doppelte steigert, so scheidet ein Teil der Tetaniker noch immer weniger Säure aus als im Kochsalzversuch. Auch die Phosphat- und Ammoniumsalzausscheidung ist geringer als beim Normalen. Es konnte im Wasserversuch oft eine verringerte Diurese festgestellt werden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen können wir darin zusammenfassen, daß Tetaniekranke eine Tendenz zur Wasserretention zeigen.

Über die Wirkung des Nebenschilddrüsenhormons (Parathormon) auf den Wasserstoffwechsel gibt es nur wenige Untersuchungen.

CANTAROW und BURGESS, GORDON haben den Einfluß des Parathormons auf die Entstehung und den Inhalt der Cantharidinblasen untersucht. Die Versuche führten zu dem Ergebnis, daß das Parathormon die Wasserbindungsfähigkeit

der Gewebe deutlich herabsetzt. Nach HUEPER kann man nach der Einspritzung der Parathormons bei Hunden die Steigerung der Harnausscheidung beobachten. Tötet man die Tiere auf der Höhe dieser Wirkung, dann findet man eine Erweiterung der Nierengefäße, besonders der Glomerulusschlingen. Die Nierenepithelien sind unverändert. Diese diuresefördernde Wirkung des Parathormons wurde auch beim Menschen in Ödemzuständen festgestellt (MACCANN, LEWIS und SCRIVER).

Wie ist die Ödembereitschaft bei der Tetanie und die diuresefördernde Wirkung des Parathormons zu erklären?

Die Besprechung der tetanischen Stoffwechselstörung würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten. Es sei nur auf einige Anhaltspunkte hingewiesen, die zum Verständnis der Wasserstoffwechselveränderungen bei der Tetanie beitragen können. Bei der Erklärung der bei der Tetanie beobachteten Veränderungen des Wasserhaushaltes wurde auf die hauptsächlich von FREUDENBERG und GYÖRGY verfochtene, aber noch keineswegs gesicherte Annahme einer alkalotischen Stoffwechselrichtung hingewiesen. Gewichtsanstieg, tetanische Erscheinungen und Alkalose, Gewichtsabnahme, Azidose und Heilung der Tetanie zeigen einen Parallelismus (BRATUSCH-MARRAIN). Die Beziehungen der Alkalose zur Wasserretention und der Azidose zur Wasserabgabe sind bekannt. Nach ELIAS und Mitarbeiter genügt aber die Alkalose und Azidose zur Erklärung der tetanischen Wasserstoffwechselstörung keineswegs. Sie nehmen eine tiefgreifende Störung im Wasser- und Mineralstoffwechsel an. Worin ist nun das Wesen dieser Störung zu suchen?

Die Erregbarkeit ist an einen bestimmten Zustand der Kolloide gebunden (HÖBER). Bei der Tetanie, wo ein Calciummangel und relatives Übergewicht der Na- und K-Ionen vorhanden ist, sind die Bedingungen für einen anomalen Quellungs Zustand gegeben. Von der obigen Annahme HÖBERs ausgehend, hatte BAAR die Anionen und Kationen auf ihre tetanigene Wirkung untersucht. Es ergab sich in einer Untersuchungsreihe an latent tetanischen Kindern — wobei in einer Reihe nur das Kation, in einer anderen Reihe nur das Anion gewechselt wurde — ein Parallelismus zwischen Ionenwirkung und Stellung in der HOFMEISTERSchen Reihe. Kalium unter den Kationen und  $\text{HPO}_4$  unter den Anionen fielen durch die Stärke ihrer Wirkung aus der Reihe. BAAR weist darauf hin, daß solche Abweichungen zwischen Ionenwirkung und Stellung in der HOFMEISTERSchen Reihe vorkommen können. Gegen die Auffassung von HÖBER spricht nun, wie auch BAAR hervorhebt, der Umstand, daß Kaliumsalze diuretisch, entquellend wirken und die Erregbarkeit steigern. — Wie diese entquellende und erregbarkeitssteigernde Wirkungen miteinander in Einklang gebracht werden können, kann BAAR nicht erklären.

An der diuresefördernden Wirkung des Nebenschilddrüsenextraktes sind vermutlich mehrere Faktoren beteiligt. Das Parathormon hat eine kalkmobilisierende Wirkung. Ca-Salze wirken aber diuretisch, wie wir aus den Untersuchungen von BLUM, RÖSE, HÜLSE ferner BARÁTH und GYURKOVICS wissen. Parathormonwirkung und Kalkwirkung sind aber trotzdem nicht identisch. So z. B. verursacht der COLLIPsche Extrakt gelegentlich eine Abnahme des vermehrten Reststickstoffes, während nach Kalkzufuhr der Reststickstoff des Blutes ansteigt (KORÁNYI). Das Parathormon hat auch eine Nierenwirkung (HUEPER). Ob diese Nierenwirkung, die bisher nur in Versuchen an Hunden beobachtet wurde, auch beim Menschen eine Rolle spielt, dafür gibt es keine Anhaltspunkte.



treten in der Harnabgabe, Blutzusammensetzung charakteristische Veränderungen auf; in der Niere sind typische, histologische Veränderungen zu beobachten. Die Nierenfunktion bleibt zuerst unverändert. In einem späteren Stadium nimmt die Harnmenge ab und vor dem Tode werden die Tiere anurisch (BORNSTEIN und HOLM, LUCAS, BANTING und GAIRNS). In diesem Stadium ist die Ausscheidung von Harnstoff und Kreatinin stark verzögert (MARSHALL und DAVIS), die Kochsalzausscheidung jedoch nicht beeinträchtigt. Die Wasserausscheidung nebennierenloser Ratten wird nach intraperitonealer Injektion von Wasser, Salz und Harnstofflösungen vermindert; die Chlorabgabe ändert sich kaum (SILVETTE und BRITTON). Es konnte übereinstimmend festgestellt werden, daß bei nebennierenlosen Tieren das Blut eingedickt wird. Zeichen dieser Bluteindickung sind: Zunahme der roten und weißen Blutkörperchen, des Trockenrückstandes und der Viscosität (GRADINESCU, HARTMANN, OHGURI, BORNSTEIN und HOLM, SWINGLE, PICO-ESTRADA, VIALE und BRUNO u. a.). Bei Blutmengenbestimmungen mit Kongorot zeigte es sich, daß die Verminderung des Blutvolumens stärker ist, als es der Vermehrung der Erythrocyten entsprechen würde. Das Plasma tritt in die Gewebe und die serösen Höhlen über (GRADINESCU). In der Zusammensetzung des Blutes sind so typische und eindeutige Veränderungen festzustellen, daß diese Reaktionsgruppe sich für die Prüfung des Rindenhormons eignet (ZWEEMER). Das Gesamt-N, Rest-N und der Harnstoffgehalt des Blutes steigen stark an. Die Zunahme des Harnstoffs ist größer, als der Bluteindickung entsprechen würde (MARSHALL und DAVIS, BANTING und GAIRNS, SWINGLE, SWINGLE und EISENMANN, VYNMANN, OHGURI, KEITEL, ZWEEMER, HARTMANN und Mitarbeiter). Die Vermehrung des Kreatinins ist wesentlich geringer (ROGOFF und STEWART). Die Harnsäure ist oft vermehrt, manchmal bleibt sie aber unverändert (VIALE und BRUNO). Es steigt auch der Rest-N-Gehalt der Gewebe an (WILL). Die Vermehrung der Stickstoffsubstanzen ist nicht Ursache des Todes, da bei der Urämie wesentlich höhere Werte vorkommen. Die Alkalireserve sinkt, es entsteht eine Azidose (SWINGLE, ZWEEMER, VIALE). Auch die Blutzuckerwerte sinken beträchtlich. „Nach allen vorliegenden Angaben sinkt die Chlormenge ab. Auch die Natriummengen scheinen oft herunterzugehen, während man den Kaliumgehalt im Durchschnitt um 23% erhöht fand. Keine sichere Veränderung erleidet der Magnesiumgehalt, während der Gehalt an Ca und anorganischem P häufig etwas ansteigt. Bei Kaninchen fand man keine erhebliche Störung an Ca und anorganischem P“ (TRENDELENBURG).

Nach Nebennierenexstirpation wurden auch im Wassergehalt der verschiedenen Organe Veränderungen festgestellt. Blut und Nieren sind wasserärmer, Leber und die übrigen Organe wasserreicher (SILVETTE, SILVETTE und BRITTON).

Die histologische Untersuchung der Nieren ergab Degeneration der Tubulusepithelien mit starker Lipoidvermehrung (GUNN, ARTHUR, DEAN und HARTMANN, BANTING und GAIRNS). Das histologische Bild der Niere ist der der Lipoidnephrose ähnlich (MACMAHON und ZWEEMER).

Die Entfernung der Nebennieren beeinflusst, wie die Versuche MONAUNIS am Frosch zeigen, die Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe. Der Wassergehalt der Muskeln ist zwar unverändert, aber die Muskelmembranen besitzen eine erhöhte Durchlässigkeit für Wasser. In diesem Sinne sprechen auch die Untersuchungen von WINTER an Ratten. Er fand, daß in hypo- und hypertonen Salzlösungen

im Muskel nebennierenloser Ratten die Wasserauf- und abnahme schneller als im Muskel normaler Tiere vor sich geht.

Am TRENDELENBURGSchen Froschpräparat zeigt sich bei nebennierenlosen Fröschen eine geringere Ödembildung. An der Entstehung dieser Reaktion könnten sich nach MONAUNI zwei Faktoren beteiligen: eine geringere Quellbarkeit der Gewebeskolloide und die Abdichtung des Capillarendothels. Für die geringere Quellbarkeit der Gewebe spricht der Umstand, daß die Muskeln nebennierenloser Frösche in Ringer- oder isotonischer Kochsalzlösung eine geringere Wasseraufnahmefähigkeit zeigen; es läßt sich eher eine Tendenz zur Wasserabgabe feststellen. Eine Abdichtung der Capillarendothelien ist weniger wahrscheinlich, da nach den Untersuchungen von GRADINESCU die Durchlässigkeit der Capillaren vermehrt ist.

Am gesunden Menschen wurden nach Cortininjektion, von der Senkung des Cholesterinspiegels abgesehen, keine gesetzmäßigen Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes festgestellt (BAUER und BUTTU).

Bei der ADDISONschen Krankheit sind schwere Störungen im Wasserstoffwechsel vorhanden (GREENE, LEONARD, ROWNTREE, WILBUR und SWINGLE). Man unterscheidet drei Stadien: das Initialstadium, das Stadium der erkennbaren Zerstörung und die Krisis. In der Krisis waren eine Entwässerung und Niereninsuffizienz zu beobachten. In einem Falle wurden praktisch alle Harnbestandteile retiniert. Die bisherigen Ergebnisse zeigen, daß das Hormon der Nebennierenrinde für das Aufrechterhalten des normalen Wassergleichgewichtszustandes im Körper eine nicht zu vernachlässigende Bedeutung besitzt. Die Wirkungen dieses Hormons sind mannigfaltig. Der Ausfall der Funktion des Nierenrindengewebes erzeugt eine Niereninsuffizienz, deren Entstehung hauptsächlich durch die Azidose bedingt ist (TRENDELENBURG), vermutlich sind aber hierbei auch Störungen im Lipidstoffwechsel und vielleicht auch toxische, histaminähnliche Stoffe beteiligt (LUCAS). Die Insuffizienz der Nieren führt zur Anhäufung stickstoffhaltiger Stoffe. Die Wirkung des Nebennierenhormons erstreckt sich ferner auf die Durchlässigkeit der Capillaren und auf das Elektrolytgleichgewicht des Blutes. Nach den Untersuchungen von MONAUNI ist es nicht unwahrscheinlich, daß das Rindenhormon auch den Quellungszustand der Gewebe beeinflußt.

Der Mechanismus der durch den Ausfall des Nebennierenrindenhormons verursachten Störungen ist Gegenstand einer regen Diskussion. SWINGLE und Mitarbeiter meinen, daß die negative Wasserbilanz dadurch bedingt sei, daß bei nebennierenlosen Tieren der Mechanismus für die Blutverdünnung fehlt, bzw. erheblich gestört ist. BRITON und SILVETTE weisen auf die schweren Störungen des Kohlehydratstoffwechsels hin und betrachten sie als die Ursache der Veränderungen des Wasserstoffwechsels.

### Thymus.

Über die Wirkung des Thymusextraktes auf den Wasserhaushalt gibt es nur wenige Arbeiten. BOEHNHEIM fand, daß der Thymusextrakt eine blutchlor-senkende Wirkung ausübt. ZONDEK und BERNHARDT hatten in einem Falle hypophysär-cerebellarer Fettsucht vom Thymuspulver eine diuresefördernde Wirkung gesehen. Die wichtigsten Untersuchungen über die Wirkung des

Thymus auf den Wasser- und Salzstoffwechsel stammen von SECKEL und SCHEER. SECKEL hatte bei Säuglingen nach Teezufuhr und Einspritzung eines wäßrigen Thymusextraktes Wasserretention, verminderte renale und extrarenale Wasserausscheidung, sowie Kochsalzretention beobachtet. Die Hydrämiekurve wird gebremst. SECKEL nimmt an, daß der Thymusextrakt die Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe erhöht. Er mißt dem Thymus in der hormonalen Regulation des Wasserstoffwechsels der Säuglinge eine wichtige Rolle bei. Das Hormon wirkt im Sinne der Integration, d. h. es befördert die Zunahme der Körpermasse. In diesem Sinne sprechen die Versuche von SCHEER. SCHEER beobachtete bei Versuchen *in vitro*, daß durch den Thymusextrakt die Quellung des Muskelgewebes und der Gelatine verstärkt wird.

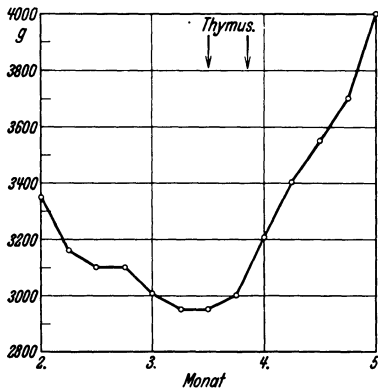


Abb. 5. Günstige Einwirkung eines wäßrigen Thymusextraktes auf die Gewichtskurve eines schweratrophischen Säuglings.

Die Auffassung SECKELs kann durch Tierversuche und klinische Beobachtungen gestützt werden. Es ist bekannt, daß Tiere, dessen Thymus exstirpiert oder mit Röntgenstrahlen zerstört wurde, in der körperlichen Entwicklung zurückbleiben (MATTI, BASCH, VOGT und KLOSE). Die Haut wird, wie MATTI beschreibt, welk, und die Tiere verfallen schließlich in einen Zustand von Kachexie. Das klinische Bild des Status thymicus spricht auch dafür, daß der Thymus den Quellungs-zustand des Körpergewebes beeinflusst.

Durch theoretische Überlegungen geleitet, hatte SECKEL die Behandlung der Intoxicatio alimentaris und Säuglingsatrophie mit Thymusextrakt empfohlen. Ich habe die Behandlung der Säuglingsatrophie mit Thymusextrakt bei 20 schweratrophischen Säuglingen versucht. Der wäßrige Thymusextrakt (RICHTER) wurde intramuskulär eingespritzt. Es scheint, daß der Thymusextrakt den atrophischen Zustand günstig beeinflusst, in manchen Fällen ist eine überraschende Wirkung zu beobachten. In 6 Fällen konnte Heilung, in 8 Fällen eine Besserung erzielt werden. Die günstige Wirkung des Thymusextraktes beruht zum Teil sicher auf einer vermehrten Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe. Dafür sprechen die steilen Gewichtszunahmen, die in einem Teil der Fälle beobachtet werden konnten (Abb. 5).

### Keimdrüsen.

Klinische Beobachtungen und experimentelle Untersuchungen beweisen, daß am Aufrechterhalten des Wasserstoffgleichgewichtes den Keimdrüsen eine nicht unwesentliche Rolle zukommt. Wir verweisen vor allem auf das bekannte Bild des Eunuchoidismus und auf die klimakterischen Störungen des Stoffwechsels. An der Entstehung der Fettansammlungen, die bei diesen Krankheitsbildern beobachtet werden können, hat die Wasserretention sicher einen Anteil. 4 Fälle, die durch R. MEYER-BISCH beobachtet wurden, weisen eine isolierte Störung des Salzstoffwechsels auf; die Genitalien waren unentwickelt und auch die Genitalbehaarung spärlich. Wichtig ist in dieser Beziehung eine Beobachtung

von GÖMÖRI und MOLNÁR. Diese Forscher beschrieben ein Ödem unklarer Genese, bei dem Oligurie, Hypalbuminose, hoher Kochsalzspiegel und Wasserretention im Wasserversuch vorhanden waren. Das Ödem und die Salzretention erreichte den Höhepunkt während der Menstruation. Geschlechtshormone waren unwirksam.

Von Störungen des Wasserstoffwechsels während der Menstruation berichten die älteren Mitteilungen von EEKE und die neueren Arbeiten von EISENHARDT und SCHAEFER, ferner R. HEILIG. VER EEKE hatte in 4 Fällen, wo die Menstruation stark war, Schwankungen der Harnstoff-, Chlorid- und Phosphatausscheidung festgestellt. Im Prämenstruum fand er eine erhöhte Harnstoffausscheidung, die allmählich beim Herannahen der Menstruation absank, um dann am ersten Tag der Periode parallel mit der Intensität der Blutung wieder in die Höhe zu gehen. Nach Aufhören der Menstruation fallen die Harnstoffwerte wieder ab. Ein ähnliches Verhalten konnte er auch in der Ausscheidung des Kochsalzes und der Phosphate feststellen. Wo die Blutung weniger stark war, waren diese Schwankungen auch geringer; in Normalfällen sind die Unterschiede noch unwesentlicher, insbesondere ist die Chlorausscheidung wenig beeinflusst. SCHICKELE bemerkt, daß die Arbeit von VER EEKE nicht einwandfrei ist, da sich die untersuchten Frauen nicht im Stoffwechselgleichgewicht befanden. EISENHARDT und SCHAEFER hatten kurz prämenstruell oder an den ersten beiden Tagen der Menstruation eine Hyperchlorämie festgestellt. Die Wasser- und Chlorausscheidung wird nach Untersuchungen R. HEILIGs merklich beeinflusst. Von 1000 ccm Wasser oder 15 g Kochsalz, das nüchtern zugeführt wurde, wird an den ersten beiden Tagen der Menstruation um 50% weniger ausgeschieden als im Intervall. Hierher gehört auch die schon erwähnte Beobachtung von SCHITTENHELM und EISLER über die Wirkung des Thyroxins bei menstruirenden Frauen.

Über die Wirkung der Geschlechtshormone auf den Wasserstoffwechsel liefert die Literatur nur einige wenige experimentelle Arbeiten. VEIL und BOHN hatten nach Oviglandoleinspritzungen Körpergewichtszunahmen beobachtet. Beim Absetzen der Oviglandolbehandlung trat Polyurie, Hyperchlorurie, Absturz des Körpergewichtes auf. VEIL und BOHN nehmen auf Grund dieser Beobachtungen an, daß Ovarialextrakte den Quellungszustand der Körperkolloide fördern. HOFBAUER konnte bei eklampthischer Anurie die Diurese mit der Einspritzung von 3 Phiolen Oviglandol in Gang setzen. Das gonadotrope Vorderlappenhormon (Prolan) erzielt im Wasser- und Mineralstoffwechsel gesunder Frauen keine Veränderungen. Nach der Einspritzung eines Hodenextraktes hatte BOEHNHEIM vermehrte Wasser- und Chlorausscheidung festgestellt. Neuerdings hatten TÖRÖK und NEUFELD bei Kindern nach Einspritzung von Glanduantin (gonadotropes Hypophysenvorderlappenhormon), Glandubolin (Follikelhormon), Glanduovin (Ovariumextrakt) und Extraktum testiculi (Präparate der Firma Richter), Chlorretention gefunden. Glanducorpin (Corpus luteum) zeigt diese Wirkung nicht.

Da die Ergebnisse der spärlichen Arbeiten über die Wirkung der Geschlechtshormone auf den Wasserstoffwechsel nicht einheitlich sind, können wir uns über die Beziehungen der Geschlechtshormone zum Wasserstoffwechsel kein klares Bild schaffen.



## Leber.

Die Rolle der Leber in der Regulation des Wasserstoffwechsels ist noch nicht in jeder Beziehung klargestellt, es gibt aber zahlreiche Anhaltspunkte dafür, daß dies die Wasserbewegung im Körper auf mannigfacher Weise beeinflusst. Sie kontrolliert, wie Untersuchungen von BECKMANN zeigen, das Ionen- und Wassergleichgewicht des Blutes und reguliert die Flüssigkeitsverteilung im Körper, indem sie durch ihre Sperrvorrichtungen größere Flüssigkeitsmengen zurückhalten und wieder abgeben kann. (Ausführliche Literatur bei MAUTHNER.) Es liegen auch Beobachtungen vor, die eine hormonale Wirkung der Leber wahrscheinlich machen.

Hier interessiert vornehmlich die Frage nach der Existenz eines Leberhormons, und falls diese Frage bejaht werden sollte, wie dieses Leberhormon in die Regulation des Wasserstoffwechsels eingreift. Für die hormonale Tätigkeit der Leber sprechen zahlreiche experimentelle und klinische Erfahrungen.

Wir wissen aus den Untersuchungen von Cow, daß nur das peroral zugeführte Wasser ausgeschieden wird, nach einer subcutanen Infusion wird die Harnmenge kaum vermehrt. ADLERSBERG konnte ferner zeigen, daß eine Flüssigkeitsmenge in die peripherische Vene infundiert, langsamer ausgeschieden wird als die per os zugeführte, wenn sie aber in eine Mesenterialvene gespritzt wird, wirkt sie ebenso diuretisch wie die getrunkene. ADLERSBERG glaubt daher annehmen zu können, daß die Leber an das durchlaufende Wasser einen Stoff abgibt, der vielleicht hormonartiger Natur ist und das Wasser harnfähig macht.

Einige Befunde sprechen aber auch dafür, daß in der Leber Stoffe gebildet werden, die eine Fernwirkung auf die Gewebe ausüben und die Wasseraufnahme und Abgabe der Gewebe beeinflussen. Versuche, die in diesem Sinne verwertet worden sind, wurden teils bei Fröschen, teils bei Warmblütern vorgenommen. Nach der Exstirpation der Leber treten im Wasserhaushalt des Frosches schwere Störungen auf; entlebte Winterfrösche werden stark ödematös. Das Coffein, welches den Wasserhaushalt der normalen Frösche nicht beeinflusst, verursacht bei entlebten abgekühlten Sommerfröschen eine Quellung, bei leberexstirpierten gewärmten Sommerfröschen aber eine Entquellung und Anstieg der Diurese (MOLITOR und PICK). Nach FRÖHLICH und ZAK treten bei entlebten, ferner auch bei mit Phosphor vergifteten Fröschen Wasserretention, Zunahme des Körpergewichtes und Hydrämie auf. Zeichen der Hydrämie sind Erweiterung der Zungencapillaren und Abnahme der Erythrocytenzahl. Bei Warmblütern wurde die Rolle des Leberhormons im Wasserstoffwechsel vielfach untersucht. Zu interessanten Ergebnissen führten diejenigen Versuche, die bei Hunden mit einer Eckschen und umgekehrten Eckschen Fistel vorgenommen wurden (MOLITOR und PICK, KUNZ und MOLITOR, GLAUBACH und MOLITOR). Beim ECK-Hunde wird die Wasserausscheidung beschleunigt. Bei Hund mit umgekehrter Eckscher Fistel verläuft die Wasserausscheidung verzögert und die Diurese wird durch Harnstoff nicht gefördert und durch Pituitrin nicht gehemmt. Obwohl an diesen Versuchsergebnissen sicher auch hämodynamische Momente beteiligt sind, glauben KUNZ und MOLITOR, daß Untersuchungen am Hunde mit umgekehrter Eckscher Fistel für eine hormonale Tätigkeit der Leber sprechen.

Es wurden auch im Wasserhaushalt der mit Phosphor vergifteten Tiere eingreifende Veränderungen festgestellt. Beobachtungen an Blasenfistelhunden

lehren, daß im ersten Stadium der Phosphorvergiftung die Diurese überschießend ist, und der Gipfel derselben sich früher einstellt (Linksverschiebung), als es normalerweise der Fall ist. Im Spätstadium der Phosphorvergiftung kann eine Wasserretention und Rechtsverschiebung der Diurese beobachtet werden (ADLERSBERG).

Für eine Fernwirkung der Leber auf die Gewebe sprechen Beobachtungen von FRÖHLICH, KLINGER und ZAK, ferner von ADLERSBERG. Wenn das Leberparenchym geschädigt wird, sei es durch eine Phosphorvergiftung, sei es durch Vereisung der Leber durch einen Chloräthylspray, dann wird die Quaddelzeit (MACCLURE-ALDRICH-Reaktion) stark verkürzt.

Die bisher erörterten Tierversuche sprechen indirekt dafür, daß in der Leber auf den Wasserstoffwechsel wirkende Stoffe gebildet werden; in einigen Arbeiten wurde nun der Versuch unternommen, diese Stoffe direkt aus der Leber zu gewinnen. LAMPE konnte durch Ammonsulfatfällung der mit Säurealkohol gewonnenen Extrakte Fraktionen aus der Rinderleber darstellen, welche intravenös injiziert, die Harnausscheidung hemmen. Hingegen konnte er mit Extrakten aus der Hundeleber keine eindeutigen Ergebnisse erzielen. Gegen die Ergebnisse von LAMPE erheben GLAUBACH und MOLITOR triftige Einwände. Wie aus den Protokollen von LAMPE ersichtlich ist, sind an den Hunden schwere Shockwirkungen zu beobachten, welche für eine unspezifische Wirkung sprechen.

Um diese Fehlerquellen zu vermeiden, haben GLAUBACH und MOLITOR Präparate aus der Rindsleber dargestellt, zum Teil mittels eines ähnlichen Verfahrens, wie es bei der Insulindarstellung benutzt wird, zum Teil nach einem anderen Verfahren, und diesen Extrakt subcutan injiziert. Die Wirkung wurde an Blasenfistelhunden mit und ohne umgekehrte ECKSche Fistel geprüft. Es ergab sich, daß die Wirkung der Präparate nicht einheitlich ist. Dasselbe Präparat kann die Diurese hemmen, fördern oder unbeeinflusst lassen. Die Ergebnisse von GLAUBACH und MOLITOR berechtigen daher zu keinen sicheren Schlußfolgerungen.

Klinische und experimentelle Beobachtungen liefern auch bei Menschen Anhaltspunkte dafür, daß der Leber im Wasserstoffwechsel eine wichtige Rolle zukommt. Bei Erkrankungen der Leber, beim Ikterus, bei der Lebercirrhose, beim Carcinom, bei Azoamylie ist im VOLHARDSchen Wasserversuch die Wasserausscheidung verzögert und die Konzentration des Harnes herabgesetzt (PICK und WAGNER, ADLER, ADLERSBERG). Nach Diathermie der Leber hatte ADLERSBERG eine gewaltige Steigerung der Harnausscheidung beobachtet. Die Wasserprobe hat sich als Funktionsprüfung der Leber bewährt (POZZI, ADLERSBERG, CABRINI). Bei Lebererkrankungen sind auch Störungen des Chlorstoffwechsels vorhanden. Nach Zulage von Kochsalz wird der größte Teil des Chlors retiniert, während nach Zulage von Kaliumchlorid oder Ammoniumchlorid die Chlorausscheidung prompt und oft auch überschießend ist (KRISSE und POLLAK). Die Wirkung des Novasurols ist beim Leberkranken herabgesetzt (POLLITZER und SCHOLZ). Die Salyrgandiurese wird beim Leberkranken durch Pituitrin nicht gehemmt (ZAK). Weiter haben LANDAU und PAP gezeigt, daß die Hydrämie nach intravenöser Infusion einer Normosallösung beim Leberkranken verzögert abklingt. Die Quaddelzeit ist beim Leberkranken ebenso wie bei Tieren mit Leberparenchymschädigungen verkürzt, hingegen verursacht Pituitrin keine Verkürzung der Quaddelzeit (KISS, ZAK). Diese Beobachtungen an Menschen können schwerlich nur durch mechanische Faktoren allein erklärt werden.

Schließlich sind noch Beobachtungen zu erwähnen über Störungen des Wasserhaushaltes und der Nierenfunktion bei den Erkrankungen der Leber, oder bei operativen Eingriffen an der Leber. (Ausführliche Literatur bei NONNENBRUCH, KOCH.) EPPINGER hebt hervor, daß die Ödeme bei Erkrankungen der Leber keineswegs immer hämodynamisch erklärt werden können, auch NONNENBRUCH beschreibt Lebererkrankungen, bei denen eine Hyposthenurie auftrat, welche nicht durch eine primäre Störung der Leberfunktion bedingt war. Die Wirkung der Leber auf den Wasserstoffwechsel wurde auch therapeutisch ausgenutzt. Leberextrakte wurden erfolgreich bei Lebererkrankungen angewandt, wo eine Störung des Wasserstoffwechsels vorlag (MAURAS, GALLIARD, ADLERSBERG u. a.), ebenso bei Nephrosen (ROHAČEK, GROSSMANN, PORGES).

Berechtigten diese tierexperimentellen und klinischen Erfahrungen zum Schluß, daß die Leber in die Regulation des Wasserstoffwechsels auch hormonal eingreift?

Wir glauben, daß wir diese Frage auf Grund des bisherigen Materials noch nicht mit Sicherheit beantworten können. Obwohl die Annahme eines solchen Hormons viel Wahrscheinlichkeit für sich hat, kann die Entscheidung der Frage nur weitere, auf die chemische Isolierung des Hormons gerichtete Untersuchungen bringen. Wenn schon die Existenz dieses Hormons eine Vermutung ist, so läßt sich noch weniger über den Angriffspunkt dieses Stoffes etwas aussagen. Ob es sich bei den Wirkungen dieses Hormons nur um die Beeinflussung des Quellungszustandes der Gewebe oder, wie es NONNENBRUCH meint, auch um eine Einwirkung auf das Diuresezentrum und auf die Nierenfunktion handelt, ist einstweilen hypothetisch.

### Nierenhormone.

Ob in der Niere hormonartige, auf die Diurese wirkende Stoffe gebildet werden, ist eine offene Frage. KORÁNYI weist darauf hin, daß es nicht unmöglich ist, „daß die Durchtränkung der Harnkanälchenepithelien mit harnfähigen Stoffen etwa durch eine Wirkung, die der dem Sekretin ähnlich ist, die mit Verschuß abwechselnde Durchblutung der Glomeruli regelt, wie es in den RICHARDSchen Untersuchungen in Erscheinung tritt“.

Extrakte, die aus der Niere hergestellt wurden, beeinflussen merklich die Harnausscheidung (BINGEL und STRAUSS, RICHET, KIMURA, HONORATO, LINDBERG). Die ersten Untersuchungen über die Wirkung eines Nierenextraktes auf die Diurese wurden durch BINGEL und STRAUSS vorgenommen. Der Extrakt wurde aus dem Preßsaft der Niere durch Autolyse, Filtration, Aussalzen mit Ammonsulfat und Dialyse hergestellt. Der Extrakt (Renin) hat eine blutdrucksteigernde Wirkung, erweitert das Nierenvolumen und ruft eine ausgeprägte Diureseförderung vor. Die Reaktion dauert  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  Stunde lang. Auf das mit Sublimat vergiftete Tier übt der Extrakt keine Wirkung aus. RICHET hat überlebende Kälber- oder Hundenieren mit  $9\frac{1}{2}$  ‰ iger Natriumcarbonatlösung durchströmt. Von der so gewonnenen sanguinolenten Flüssigkeit hatte RICHET Hunden 0,5—1 ccm in die Vena saphena injiziert. Er konnte manchmal eine vorübergehende Oligurie beobachten, die aber auch fehlen kann; nach 10 bis 30 Minuten trat eine vermehrte Harnabgabe auf. Die thermostabile, wirksame Substanz wurde durch Sättigung mit NaCl, Auflösung in 3 ‰ iger Sodalösung und Dialysierung weiter gereinigt. Sie kann auch mit Alkohol gefällt werden. Milz-

durchströmungsflüssigkeit hat diese Wirkung nicht. KIMURA hat die frisch entnommene Kaninchennierenrinde — das Tier wurde vorher entblutet — mit destilliertem Wasser *oder* physiologischer Kochsalzlösung zu einer 10%igen Emulsion verarbeitet, in den Brutschrank gestellt und zentrifugiert. Von der überstehenden Flüssigkeit wurden 5 ccm (0,05 g Nierenrinde) pro Kilogramm Körpergewicht eingespritzt. Der wäßrige Extrakt ruft nun sofort eine ausgiebige Diurese hervor, während derjenige, welcher mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt wurde, erst nach 2 Stunden wirkt. HONORATO hat 100 g pulverisierte Niere in 300 ccm Alkohol aufgenommen, im Rückflußkühler extrahiert, eingedampft und in Wasser gelöst. 5 ccm dieses Extraktes riefen in 19 Versuchen eine Vermehrung der Urinausscheidung um durchschnittlich 54% hervor. LINDBERG hat seine Versuche bei Ureterfistelhunden nach rectaler oder oraler Zufuhr von 250—500 ccm Wasser durchgeführt. Rinden- oder Markstückchen wurden in Alkohol, oder Alkohol + Wasser extrahiert, eingedampft und in Wasser aufgenommen. Intravenös eingespritzt wurde durch diesen Extrakt eine 3—4fache Vermehrung der Spontan- und Wasserdiurese beobachtet. Die Dauer der Diurese ist auch verlängert. Markextrakte wirkten wesentlich schwächer als Rindenextrakte. Extrakte aus den übrigen Organen waren wirkungslos.

Ob diese, auf verschiedene Weise hergestellten diuretisch wirkenden Stoffe hormonartiger Natur sind, wissen wir nicht. Zur Entscheidung der Frage, ob in der Niere Hormone gebildet werden, die in den Ablauf der Diurese eingreifen, genügen die wenigen Versuche, die bisher durchgeführt wurden, nicht.

### Darmhormone.

Aus der Dünndarmschleimhaut lassen sich Stoffe gewinnen, welche die Nierentätigkeit beeinflussen. Die ersten Untersuchungen über solche Stoffe haben BARBERA und SCULCO vorgenommen. Sie fanden eine antidiuretische Wirkung. GISELT hatte Extrakte verschiedener Darmteile Hunden intravenös eingespritzt. Die abgeschabte Schleimhaut wurde in n/10 HCl aufgenommen, filtriert, mit  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  neutralisiert, gekocht und noch einmal filtriert. Dieser Extrakt hemmt zunächst die Harnabgabe einige Minuten lang, in einer zweiten Phase steigt die Urinmenge an. Durch subcutane Einspritzung eines Extraktes, der durch Extraktion mit dünner Salzsäure, wiederholter Filtration und Neutralisation mit Soda gewonnen wurde, konnte Cow eine diuresefördernde Wirkung erzielen. Kochen oder Erwärmen im Wasserbad macht den Extrakt wirkungslos. AMBARD und SCHMIDT stellten aus der Dünndarmschleimhaut des Ochsen mit der, für die Insulingewinnung üblichen Methode eine Substanz her, von der 1 mg pro Kilogramm bei Hunden diuretisch wirkte. Größere Dosen riefen eine Anurie und Shock hervor.

Cow nimmt an, daß die aus dem Duodenum gewonnene Substanz fermentartiger Natur sei. Die Versuche von GISELT, ferner HASHIMOTO sprechen aber entschieden dagegen. Während der Diuresehemmung wird der Blutdruck stark herabgesetzt. Dieser Umstand, ferner weitere Untersuchungen von GISELT, in denen auch mit Wittepepton dieselben Wirkungen erzielt werden konnten, sprechen dafür, daß es sich bei der Wirkung der Darmextrakte um nicht spezifische Shockwirkungen handelt (s. auch die Versuche von AMBARD und SCHMIDT).

Es spielt hierbei, wie GISELT und HASHIMOTO betonen, der Salzgehalt des Extraktes eine nicht zu vernachlässigende Rolle. HASHIMOTO konnte zeigen, daß Extrakte verschiedener Abschnitte des Verdauungstractus (Magen, Duodenum, Dünn- und Dickdarm, sowie auch der Leber), nur insofern auf die Diurese Einfluß haben, als die in ihnen enthaltenen Mineralbestandteile diuretisch wirken.

### Überblick.

In den vorliegenden Ausführungen wurden die Wirkungen der einzelnen innersekretorischen Drüsen auf den Wasserstoffwechsel besprochen. Diese Arbeit war analytisch, indem wir die Wirkung der einzelnen Glieder des Systems gesondert betrachteten. Im folgenden möchten wir ein zusammenfassendes Bild, eine Synthese der Ergebnisse geben.

Nach SZONDI können die folgenden vier Arten physiologischer Korrelationen der Inkrete unterschieden werden:

1. Physiologische Beziehungen der Inkretorgane zueinander.
2. Physiologische Beziehungen der Inkretorgane zu den Erfolgsorganen, also die regionäre, biohormonale Beziehung.
3. Physiologische Beziehungen der Inkretorgane zum Nervensystem, also neurohormonale Beziehung.
4. Physiologische Beziehungen der Inkrete zu der Gesamtpersönlichkeit, also die personalthormonale Beziehung.

Betrachten wir diese Beziehungen einzeln.

Ad 1. Die innersekretorischen Drüsen beeinflussen ihre Wirkungen gegenseitig. Der Gleichgewichtszustand der gegenseitigen Korrelationen, deren Einzelheiten wir an dieser Stelle nicht besprechen können (s. BIEDL, TRENDLENBURG, BAUER, SZONDI u. a.), spielt in der körperlichen und geistigen Entwicklung der Persönlichkeit eine ausschlaggebende Rolle und sichert den ungestörten Ablauf der Stoffwechselvorgänge. Die Hypo-, Hyper- und Dysfunktion einer Drüse beeinflusst die Stoffwechselvorgänge auf einem zweifachen Wege. Erstens wird durch die Störung die Hormonproduktion der anderen Drüsen in Mitleidenschaft gezogen. Die Wirkung der anderen Drüsen wird je nach dem korrelativen Verhältnis zu der entsprechenden Drüse verändert, entweder im Sinne einer Mehr- oder im Sinne einer Minderproduktion. Zweitens werden bei der Störung *eines* Stoffwechselprozesses infolge der engen Verkoppelung der einzelnen Stoffwechselvorgänge auch die übrigen Stoffwechselvorgänge beeinflusst.

Solange zwischen den einzelnen Drüsen die physiologische Korrelation ungestört ist, befindet sich der Wasserhaushalt des Organismus im Gleichgewicht. Wenn sich aber die Funktion einer innersekretorischen Drüse verändert, dann ist aus den oben erörterten Gründen auch das Gleichgewicht des Wasserhaushaltes verändert, da ein jedes Inkretorgan an der Regulation des Wasserstoffwechsels direkt oder indirekt beteiligt ist. Diese Veränderungen sind klinisch nicht immer augenfällig und nicht in jedem Stadium der Erkrankung bemerkbar. Durch Belastungsproben aber oder dann, wenn die Hormonproduktion der betreffenden Drüse tiefere Störungen erleidet, kann man immer Störungen des Wasserstoffwechsels aufdecken. Am augenfälligsten sind diese Störungen bei den Erkrankungen des Systems Tubercin-Hypophyse, ferner bei schweren Fällen

von Diabetes mellitus. Wir wissen aber, daß auch beim Morbus Basedow und beim Myxödem, bei der Tetanie, ADDISONscher Krankheit und bei verschiedenen Erkrankungen der Hypophyse, wie Akromegalie und SIMMONDScher Krankheit, bei verschiedenen Formen von Fettsucht im Wasserstoffwechsel mehr oder weniger tiefgreifende Veränderungen vor sich gehen.

Es darf also der Satz ausgesprochen werden: Zur Aufrechterhaltung des normalen Wasserstoffwechsels gehört die ungestörte physiologische Korrelation der Inkretorgane untereinander; wenn in der Funktion eines Gliedes dieses Systems Störungen vor sich gehen, dann ist auch das physiologische Wasserstoffwechselgleichgewicht des Organismus verändert.

Dieser Gleichgewichtszustand ist in den verschiedenen Lebensaltern verschieden. In der ersten Lebenszeit ist sie im Sinne einer starken Quellung der Gewebe verschoben. Insulin und Thymus haben das Übergewicht, die Wasserbindungsfähigkeit der Körperkolloide ist erhöht (SECKEL). Diese Tendenz kommt nicht nur in der Beschaffenheit der Haut, im Tumor des Säuglings zum Vorschein, sondern auch darin, daß der Säugling besonders im ersten und zweiten Trimenon auf eine Wasserbelastung nicht mit einer überschießenden Diurese reagiert, ferner darin, daß der Säugling auf quellungfördernde Hormone gut anspricht, wie die Versuche von MEYER, SECKEL und KALLNER mit Insulin, die von SECKEL und mir mit Thymus zeigen. Beim gereiften Individuum ist zwischen Wasserabgabe und Aufnahme ein Gleichgewichtszustand vorhanden. Im Involutionsalter, wo die Tätigkeit der Geschlechtsdrüsen ausfällt, sind im Wasserstoffwechsel besonders durch das Aufhören der Ovarialfunktion Veränderungen festzustellen. Es besteht eine Neigung zum Fettsatz und zur Wasserretention.

Ad 2. Bei Wasserbewegungen im Körper spielen als Aufnahmeorgane der Magen und das Duodenum, wo die Resorption der aufgenommenen Flüssigkeit vor sich geht, als Depotorgane die Muskeln, Bindegewebe und Leber, als Transportorgan das Blut, als Ausscheidungsorgane Niere, Lunge und Haut die Hauptrolle. Wir wissen, daß einige Hormone, wie Insulin, Adrenalin und Hypophysenhinterlappenextrakt im Tierversuch die Resorption von Flüssigkeit fördern und hemmen können. Ob aber Hormone die Resorptionsgeschwindigkeit der Flüssigkeit unter physiologischen und pathologischen Bedingungen beeinflussen, darüber wissen wir nichts Sicheres. Besser sind wir über die Wirkung der Hormone auf die Blutkolloide unterrichtet. Die diesbezüglichen Arbeiten von ELLINGER und Mitarbeiter brachten auf diesem Gebiet viel Anregung. Auf die Wasserbindungsfähigkeit der Blutkolloide üben die Hormone, wie es besonders die Untersuchungen von OEHLKER beweisen, keinen bedeutenden Einfluß aus.

An der Regulation des Quellungs Zustandes der Gewebeskolloide nehmen vermutlich die meisten Hormone, teils im Sinne einer quellenden, teils im Sinne einer entquellenden Wirkung teil. Auf der einen Seite stehen Thymus und Insulin, welche die Quellung fördern, auf der anderen Schilddrüse und Nebenschilddrüse, welche eine Entquellung hervorrufen. Das Hypophysenhinterlappenhormon beherrscht den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe wahrscheinlich auf dem Wege der Regulierung der Chlorverteilung zwischen Gewebeskolloiden, Gewebsflüssigkeit und Blut. Vermutlich spielen bei Änderungen des Quellungs Zustandes der Gewebeskolloide auch das Leber- und

Nebennierenrindenhormon, ferner die Geschlechtshormone eine Rolle. Die Natur ihres Einflusses ist aber noch unklar.

Das Abströmen der Flüssigkeit von den Geweben ins Blut geschieht durch die Capillarwände. Die Durchlässigkeit und der Tonus der Capillaren wird, wie wir besonders aus den Untersuchungen der KROGH'schen Schule wissen, hormonal beeinflusst. Es muß vor allem an das Adrenalin und Pituitrin gedacht werden. Nach KROGH ist das Adrenalin das Hormon der Arteriolen und das Pituitrin das der Capillaren. KROGH betont aber, daß die Wirkung des Pituitrins physiologischen Konzentrationen bisher nur für die Hautcapillaren nachgewiesen ist und daß die Capillaren anderer Organe vielleicht anders oder gar nicht reagieren. Die Untersuchungen von ELLINGER und HEYMANN sowie DRINKER machen es wahrscheinlich, daß die Aufgabe der Regulation der Capillardurchlässigkeit einem besonderen Hormon zufällt, das bisher noch nicht isoliert werden konnte.

An der hormonalen Regulation der Nierentätigkeit beteiligt sich in erster Reihe des Hypophysenhinterlappenhormon, indem es die Tätigkeit der gewundenen Kanälchen beherrscht. Für eine Nierenwirkung des Schilddrüsenhormons gibt es auch einige Anhaltspunkte, allerdings keine Beweise. Das Filtersystem der Niere, die Glomeruli, werden, wie es die grundlegenden Untersuchungen von RICHARDS und PLANT beweisen, durch das Adrenalin und eine Fraktion des Hypophysenhinterlappenhormons beeinflusst, die aller Wahrscheinlichkeit nach mit der die Tätigkeit der Nierenkanälchen beeinflussenden Substanz nicht identisch ist. Durch die Verengung bzw. Erweiterung der Vasa efferentia können diese Hormone Schwankungen der Diurese verursachen.

Die extrarenale Wasserabgabe steht unter dem Einfluß von Hormonen, die teils dämpfen (Insulin, Thymus), teils fördern (Thyreoida, Hypophyse).

Ad 3. Die Beziehungen zwischen Nervensystem, innersekretorischen Drüsen und Wasserstoffwechsel sind sehr verwickelt. Der Wasserstoffwechsel untersteht dem regelnden Einfluß des Nervensystems und der innersekretorischen Drüsen. Ob es, wie es MOLITOR und PICK annehmen, ein besonderes Wasserzentrum gibt, welches vielleicht aus einem hydrämisierenden, einem anhydrämisierenden und den diesen Zentren zugeschalteten Salzzentrum (ADLERSBERG) bestehen würde, ist noch keineswegs bewiesen. Es stehen uns noch nicht genügend klare und einwandfreie experimentelle Tatsachen zur Verfügung, um die Wirkung des Nervensystems auf die Erfolgsorgane des Wasserhaushaltes, besonders auf die Wasseraufnahme und Abgabe durch die Gewebe beurteilen zu können. Das Nervensystem gibt nervöse Impulse an die innersekretorischen Drüsen, aber die Hormone selbst beeinflussen, wie SCHITTENHELM und EISLER für Thyroxin zeigen, die Tätigkeit der vegetativen Zentren; außerdem wird aber auch die Empfindlichkeit der Erfolgsorgane durch nervöse Impulse beeinflusst.

Ad 4. Die Personalhormonale Relation führt uns auf ein Gebiet, welches noch kaum berührt wurde. Unsere Kenntnisse über die Beziehungen zwischen Wasserstoffwechsel, innerer Sekretion und Konstitution sind sehr spärlich. Es war unser Bestreben, auf die Abhängigkeit der Hormonwirkungen von der Konstitution betreffs des Wasserhaushaltes hinzuweisen. Wir wissen, daß die Hormone bei verschiedenen Individuen, die noch in die Grenzen der normalen Variationsbreite fallen, verschiedene Wirkungen hervorrufen können. Das

Adrenalin ruft bei verschiedenen Personen, unabhängig von der Dosis, einmal Diureseförderung, einmal Diuresehemmung hervor. Ähnliches ist beim Insulin der Fall. Das Thyroxin verursacht zwar immer eine Wasserabgabe, aber diese Wasserabgabe geht aus Gründen, die wir nicht kennen, bei einem Teil der Individuen renal, bei dem anderen Teil extrarenal vor sich. Die individuelle Reaktionsbereitschaft des Körpers fällt bei der Wirkungsrichtung der Hormone entscheidend in die Waage. Es ist nicht zu bezweifeln, daß die Ursache dieses Verhaltens zum Teil darin zu suchen ist, daß die einzelnen Organe physiologisch auf verschiedene Hormonmengen eingestellt sind. Die endogene Hormonproduktion und die Reaktionsbereitschaft der Organe sind einander angepaßt. Wenn aber diese Einstellung durch die Einfuhr einer unphysiologischen Hormonmenge gestört wird, dann fallen die Reaktionen bei den verschiedenen Personen natürlich verschiedenartig aus, da eben die Empfindlichkeit der Erfolgsorgane eine verschiedene ist.



# XI. Physiologie und Pathologie der 24-Stunden-Rhythmik des Menschen.

Von  
ARTHUR JORES-Rostock.

Mit 21 Abbildungen.

| Inhalt.  |  | Seite |
|--|--|-------|
| A. Einleitung . . . . .  |  | 583   |
| Allgemeines über Untersuchungsmethoden der Rhythmen . . . . .                                |  | 584   |
| B. Physiologie der 24-Stunden-Rhythmik . . . . .   |  | 585   |
| I. Die einzelnen Rhythmen  |  |       |
| 1. Der Schlaf als rhythmisches Phänomen und die an den Schlaf gekoppelten Rhythmen . . . . . |  | 585   |
| 2. Die Rhythmen von Puls, Blutdruck und Atmung . . . . .                                     |  | 587   |
| 3. Der Rhythmus der Körpertemperatur . . . . .   |  | 590   |
| 4. Der Rhythmus von Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureabgabe. . . . .                       |  | 592   |
| 5. Der Rhythmus der Blutbestandteile. . . . .  |  | 593   |
| a) Rhythmen der Formbestandteile des Blutes. . . . .   |  | 593   |
| a) Erythrocyten und Hämoglobin . . . . .   |  | 593   |
| β) Leukocyten . . . . .  |  | 594   |
| γ) Thrombocyten . . . . .  |  | 600   |
| δ) Blutsenkungsgeschwindigkeit . . . . .   |  | 600   |
| b) Rhythmen der Plasmabestandteile . . . . .   |  | 601   |
| 6. Der Rhythmus der Wasserausscheidung . . . . .   |  | 602   |
| 7. Der Rhythmus in der Ausscheidung fester Substanzen . . . . .                              |  | 604   |
| 8. Der Rhythmus in den Liquorbestandteilen. . . . .  |  | 606   |
| 9. Der Rhythmus in der Tätigkeit innerer Organe . . . . .                                    |  | 606   |
| a) Der Leberrhythmus. . . . .  |  | 606   |
| b) Der Magenrhythmus . . . . .   |  | 609   |
| 10. Der Rhythmus in der Tätigkeit von Nebenniere und Hypophyse . . . . .                     |  | 609   |
| II. Die Ursachen der 24-Stunden-Rhythmen . . . . .   |  | 612   |
| 1. Endokrines und vegetatives System in ihrer Bedeutung für die Rhythmen                     |  | 612   |
| 2. Der kosmische Faktor . . . . .  |  | 614   |
| III. Die Bedeutung der 24-Stunden-Rhythmik . . . . .   |  | 620   |
| C. Pathologie der 24-Stunden-Rhythmik . . . . .  |  | 622   |
| 1. Die Rhythmik beim kranken Menschen . . . . .  |  | 622   |
| 2. Der Zusammenhang pathologischer Ereignisse mit der Rhythmik . . . . .                     |  | 626   |
| 3. Die Bedeutung der 24-Stunden-Rhythmik für die Therapie. . . . .                           |  | 627   |
| D. Schlußbetrachtung . . . . .   |  | 628   |

## Literatur.

ÅGREN, G., O. WILANDER and E. JORPES: Cyclic changes in the glykogen content of the liver and the muscles of rats and mice. Their bearing upon the sensitivity of the animals to insulin and their influence on the urinary output of nitrogen. *Biochemic. J.* **25**, 777 (1931).

- ARNETH u. L. OSTENDORF: Über die Verdauungsleukocytose auf Grund quantitativer Blutuntersuchung nach ARNETH. *Fol. haemat. (Lpz.)* **29**, 213 (1923).
- ARON: Über den Schlaf im Kindesalter. *M Schr. Kinderheilk.* **26**, 209 (1923).
- ARRAK, A.: Über die Blutdruckschwankungen bei Nierenkrankheiten und ihre Ursache. *Z. klin. Med.* **96**, 453 (1923).
- ASHDOWNS, H.: Zit. nach POSNER.
- BÁBAK, E.: Über die Wärmeregulation bei Neugeborenen. *Pflügers Arch.* **89**, 154 (1902).
- BASS, E. u. K. HERR: Untersuchungen über die Erregbarkeit des Atemzentrums im Schlaf, gemessen an der Alveolarspannung der Kohlensäure. *Z. Biol.* **75**, 279 (1922).
- BAUER, J.: Zur Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **107**, 39 (1912).
- BAZETT, H. C., S. THURLOW, C. CROWELL and W. STEWART: The diuresis caused by warm baths, together with some observations on urinary tides. *Amer. J. Physiol.* **70**, 430 (1924).
- BECKER, E.: Über die Veränderungen der Zusammensetzung des Blutes durch vasomotorische Beeinflussung, insbesondere durch Einwirkung von Kälte auf den ganzen Körper. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **70**, 17 (1901).
- BELING, I.: Über das Zeitgedächtnis der Bienen. *Z. vergl. Physiol.* **9**, 259 (1929).
- BENEDICT, C. G. and T. M. CARPENTER: The metabolism and energy transformation of healthy man during rest. *Carnegie. Inst. Washington Publ.* **126**, 36 (1910).
- BENEDICT, F. G.: Studies in body temperature. I. Influence of the inversion of daily routine. The temperature of night-workers. *Amer. J. Physiol.* **11**, 145 (1904/05).
- u. J. T. SNELL: Körpertemperaturschwankungen mit besonderer Rücksicht auf den Einfluß, welchen die Umkehrung der täglichen Lebensgewohnheit beim Menschen ausübt. *Pflügers Arch.* **90**, 33 (1902).
- BENNIGHOF, F.: Klinische Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen im Citratblut. *Münch. med. Wschr.* **1921 II**, 1319.
- BIERRING, K.: Variations in the number of erythrocytes in normal persons. *Acta med. scand. (Stockh.)* **55**, 584 (1921).
- Schwankungen der Erythrocytenzahl bei normalen Menschen. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **82**, 1445 (1920). Zit. nach K. Z. **16**, 165 (1921).
- BISSONETTE, TH. H.: Studies of the sexual cycle in birds. IV. Experimental modification of the sexual cycle in males of the European Starling by changes in the daily period of illumination and of muscular work. *J. of exper. Zool.* **58**, 281 (1931).
- Effects of light of different intensities upon testis activity of the European Starling. *Physiologic. Zool.* **4**, 542 (1931).
- BLANKENHORN, M. A. and H. E. CAMPBELL: The effect of sleep on blood pressure. *Amer. J. Physiol.* **74**, 115 (1925).
- BORNSTEIN, A. u. H. VÖLKER: Über die Schwankungen des Grundumsatzes. *Z. exper. Med.* **53**, 439 (1926).
- BROADHURST, H. C. and J. B. LEATHES: The excretion of the phosphoric acid in the urine. *J. of Physiol.* **54**, 28 (1920/21).
- BROOKS, H. and J. H. CARROL: A clinical study of the effect of sleep and rest on blood pressure. *Arch. int. Med.* **10**, 97 (1912).
- BRÜCKE: Zit. nach POSNER.
- BUCHSER: Zit. nach BENEDICT u. SNELL.
- BÜNNING, E.: Untersuchungen über die autonomen tagesperiodischen Bewegungen der Primärblätter von *Phaseolus multiflorus*. *Jb. Bot.* **75**, 439 (1931).
- Über die Erbllichkeit der Tagesperiodizität bei den *Phaseolus*blättern. *Jb. Bot.* **77**, 283 (1932).
- BURCKARD, E. et L. DONTCHEFF et CH. KAYSER: Le rhythm nycthésméral chez le pigeon. *Ann. de Physiol.* **9**, 303 (1933). Zit. K. Z. **74**, 27 (1934).
- CAMPBELL, I. A. and T. A. WEBSTER: Day and night urine during complete rest, laboratory routine, light muscular work and oxygen administration. *Biochemic. J.* **15**, 660.
- — Effect of severe muscular work on composition of the urine. *Biochemic. J.* **16**, 106.
- — Note of urinary tides and excretory rythm. *Biochemic. J.* **16**, 507 (1922).
- CARLSSON: Zit. nach KLEITMANN.
- CATHCART, KENNAWAY and LEATHES: *Quart. J. Med.* **1**, 416 (1907).

- COHEN, I. and E. C. DODDS: Twenty-four hour observations on the metabolism of normal and starving subjects. *J. of Physiol.* **59**, 259 (1924/25).
- COHNSTEIN u. ZUNTZ: Zit. nach ZIRM u. BAUERMEISTER.
- COLLIP, J. B.: Effect of the sleep upon alkali reserve of the plasma. *J. of biol. Chem.* **41**, 473 (1920).
- CRAMER, M.: Über die Tagesschwankungen der Säuglingssterblichkeit. *Münch. med. Wschr.* **1920 II**, 1341.
- CREMER, H.: Untersuchungen über die periodischen Bewegungen der Laubblätter. *Z. Bot.* **15**, 593 (1923).
- CULLEN, G. E. and I. EARLE: The variation of acid-base condition in the individual throughout the day. *Amer. J. Physiol.* **90**, 322 (1929).
- CUSHING, H.: The reaction to posterior pituitary extract when introduced into the cerebral ventricles. *Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A.* **17**, 163 (1931).
- CUTLER, E. G. and E. H. BRADFORD: Changes of the globular richness of human blood. *J. of Physiol.* **1**, 427 (1878/79).
- DAHNS, F.: Die kosmische Ursache der Lebensentwicklung. Augsburg 1932.
- DEBECZYBSKI: Zit. nach BENEDICT u. SNELL.
- DELCOURT, B. et A. MAYER: Recherches sur le métabolisme de base. *Ann. de Physiol.* **1925 I**, 536, 552.
- DEMOLE, V.: Pharmakologisch-anatomische Untersuchungen zum Problem des Schlafes. *Arch. f. exper. Path.* **120**, 229 (1927).
- DOAN, C. I. and L. G. ZERFAS: The rythmic range of the white blood cells in human pathological leucopenic and leucocytic states, with a study of thirty-two human bone marrows. *J. of exper. Med.* **46**, 511 (1927).
- DOBREFF, MINKO u. TR. SAPRANOFF: Physiologische Tagesschwankungen im Liquor cerebrospinalis. *Z. exper. Med.* **85**, 299 (1932).
- DÖBLIN, A. u. P. FLEISCHMANN: Über die nervöse Regulierung der Körpertemperatur, insbesondere über die Rolle der Nebenniere. *Z. klin. Med.* **78**, 275 (1913).
- DREYER, G., H. C. BAZETT and H. F. PIERCE: Diurnal variation in the haemoglobin content of the blood. *Lancet* **1920 I**, 588.
- DÜROFF u. MÜHLHÄUSER: Zit. nach KIRCHHOFF.
- EADIE, G. S.: The variations of the blood sugar of the rabbit throughout the day and the effect of the subcutaneous injections of glucose. *Amer. J. Physiol.* **63**, 513 (1922/23).
- EDLEFSEN, G.: Zur Physiologie der Harnansammlung in der Blase. *Pflügers Arch.* **71**, 499 (1873).
- EHRENWALD, H.: Über den Strahlensinn des Menschen. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1473.
- ELLERMANN, V. u. A. ERLANDSEN: Über Leukocytenzählung und Inhomogenität. *Arch. klin. Med.* **100**, 545 (1910).
- ENDRES, G.: Atmungsregulation und Blutregulation im Schlaf. *Biochem. Z.* **142**, 53 (1923).
- EULER, U. v. u. A. HOLMQUIST: Tagesrhythmik der Adrenalinsekretion und des Kohlehydratstoffwechsels beim Kaninchen und Igel. *Pflügers Arch.* **234**, 210 (1934).
- FALK: Zit. nach SPECK.
- FARKAS, G. v.: Zur Pathologie der Bluteiweißkörper. *Z. exper. Med.* **63**, 64 (1928).
- FARMER u. CHAMBERS: Zit. nach LANDIS.
- FISCHER, W.: Die Verteilung der Todesfälle auf die einzelnen Stunden des Tages. *Münch. med. Wschr.* **1932 II**, 1449.
- FONTÉS, G. et A. YVANOVITSCH: Influence de la lumière sur le métabolisme azoté. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 269 (1925).
- FORSGREN, E.: Über Glykogen- und Gallenbildung in der Leber. *Skand. Arch. Physiol.* (Berl. u. Lpz.) **55**, 144 (1929).
- Über die rhythmische Funktion der Leber und ihre Bedeutung für den Kohlehydratstoffwechsel bei Diabetes und für die Insulinbehandlung. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 1110.
- 24-Stunden-Variation der Gallensekretion. *Skand. Arch. Physiol.* (Berl. u. Lpz.) **59**, 217 (1930).
- 24-Stunden-Variation des RN-Gehaltes im Blute. *Acta med. scand.* (Stockh.) **73**, 213 (1930).
- The connection between the functional activities of the liver and the susceptibility of the organism to insulin. *Acta med. scand.* (Stockh.) **73**, 60 (1930).

- FORSGRÉN, E.: Über Leberfunktion, Harnausscheidung und Wasserbelastungsproben. *Acta med. scand. (Stockh.)* **76**, 285 (1931).
- and R. SCHNELL: On the rhythm of the metabolism. *Acta med. scand. (Stockh.)* **82**, 155 (1934).
- FREY, A.: Der Tod des Menschen in seinen Beziehungen zu den Tages- und Jahreszeiten. *Dtsch. Z. Chir.* **218**, 366 (1929).
- GALBRAITH, J. J. and S. SIMPSON: Temperature variation in nocturnal and other birds. *J. of Physiol.* **30**, 19 (1904).
- — Conditions influencing the diurnal wave in the temperature of the monkey. *J. of Physiol.* **30**, 20 (1904).
- GARBREY, W. E. and BUTLER: Physiological Leukocytosis. *Amer. J. Physiol.* **90**, 355 (1929).
- — The digestive leukocytosis question. *Amer. J. Physiol.* **100**, 351 (1932).
- GESSLER, H.: Die täglichen Schwankungen der Körpertemperatur. *Pflügers Arch.* **207**, 390 (1925).
- GIBSON, R. B.: The effects of transposition of the daily routine on the rhythm of temperature variation. *Amer. J. med. Sci.* **129**, 1048 (1905).
- GIGON, A.: Biologische Lichtwirkungen. *Klin. Wschr.* **1930 II**, 1947.
- GLASER, F. u. P. BUSCHMANN: Die Bedeutung der Spontanschwankungen der Leukocyten. *Med. Klin.* **1923 II**, 1144.
- GLUM: Zit. nach QUINKE.
- GOLLWITZER, KL., MEIER u. CHR. KROETZ: Über den Blutchemismus im Schlaf. *Biochem. Z.* **154**, 82 (1924).
- GÖNCZY, I. u. J. KISS u. Z. ENYEDY: Über den Venendruck und dessen Tagesschwankungen. *Z. exper. Med.* **70**, 236 (1930).
- GRAGERT, O.: Über Fehlerquellen bei der Bestimmung der Erythrocytensenkungsgeschwindigkeit mit der LINZENMEIERSCHEN Methode. *Münch. med. Wschr.* **1923 I**, 765.
- GUJER, H.: Der Einfluß von Schlaf, Ruhe und verstärkter Lungenventilation auf das Pneumotachogramm. *Pflügers Arch.* **218**, 698 (1928).
- HAEBERLIN, C.: Lebensrhythmen und menschliche Rhythmusstörungen. Berlin 1933.
- HAGEN, W.: Periodische, konstitutionelle und pathologische Schwankungen im Verhalten der Blutcapillaren. *Dtsch. med. Wschr.* **1922 II**, 1507.
- HAGENTORN, A.: Was wissen wir über den Zusammenhang von Wetter und Krankheit. *Münch. med. Wschr.* **1932 II**, 1181.
- HALDANE, J. S., WIGGLESWORTH and WOODROW: The effect of reaction changes on human inorganic metabolism. *Proc. roy. Soc. Lond. B* **96**, 1 (1924).
- HASSELBACH, K. A. u. S. A. HEYERDAHL: Über einige physische Ursachen zu Schwankungen der Menge von Blutkörperchen. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **20**, 289 (1908).
- HATLEHOL, R.: The influence of fasting on the blood sugar in diabetes. *Acta med. scand. (Stockh.)* **7**, 176 (1924).
- HEGAR: Zit. nach SPECK.
- HEILIG, R. u. H. HOFF: Schlafstudien. *Klin. Wschr.* **1925 II**, 1963.
- HELLGREN, E.: Über den Einfluß der Lichtwirkung auf die Zahl der weißen Blutkörperchen im Blute. *Acta path. scand. (Københ.)* **5**, 271 (1928).
- HENNING, N. u. L. NORPOTH: Untersuchungen über die sekretorische Funktion des Magens während des nächtlichen Schlafes. *Arch. Verdgskrkh.* **53**, 64 (1933).
- HENSEN, H.: Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Blutdruckes. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **67**, 436 (1900).
- HERZ, F.: Selbstbeobachtung über freiwillige Schlafentziehung. *Pflügers Arch.* **200**, 429 (1923).
- HESS, W. R.: Der Schlaf. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 129.
- HIGGINS, G. M., J. BERKSON and E. FLOCK: The diurnal cycle in the liver. I. Periodicity of the cycle with analysis of chemical constituents involved. *Amer. J. Physiol.* **102**, 673 (1932).
- — — The diurnal cycle in the liver. II. Food a factor in its determination. *Amer. J. Physiol.* **105**, 177 (1933).
- HILDÉN, A. u. K. S. STENBÄCK: Zur Kenntnis der Tagesschwankungen der Körpertemperatur bei den Vögeln. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **34**, 382 (1916).

- HOCHEIN, M., MICHELSEN u. H. BECKER: Schlaf, Schlaflosigkeit und körperliche Arbeit in ihrem Einfluß auf den Blutchemismus. *Pflügers Arch.* **226**, 244 (1931).
- HOESCH, K.: Tagesantidiurese und Nykturie bei Lues cerebrospinalis. *Z. klin. Med.* **118**, 49 (1931).
- HOLMGREN, H.: Beitrag zur Kenntnis von der Leberfunktion. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **24**, 632 (1931).
- Beitrag zur Kenntnis der Funktion der Leber. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **32**, 306 (1933).
- HOLMQUIST, A. G.: Beiträge zur Kenntnis der 24stündigen Rhythmik der Leber. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **25**, 30 (1931).
- Der Zusammenhang zwischen dem Schlaf und dem Adrenalingehalt der Nebennieren. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **65**, 18 (1933).
- Tägliche cyclische Schwankungen im Calciumgehalt des Blutes bei Menschen und Kaninchen. *Z. exper. Med.* **93**, 370 (1934).
- HOWELL, W. H.: A contribution to the physiology of sleep, based upon plethysmographic experiments. *J. of exper. Med.* **2**, 313 (1897).
- HOPMANN, R.: Die Diuresesteigerung durch Morphin und andere Schlafmittel bei Erkrankungen des Kreislaufapparates. *Z. klin. Med.* **107**, 582 (1928).
- IMANOW, W. u. J. BASILEWITSCH: Über periodische Schwankungen in der Senkungsgeschwindigkeit des Erythrocyten. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 497.
- ISENSCHMID, R.: Physiologie der Wärmeregulation. *BETHE-BERGMANN, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 17, III, S. 3. 1926.
- JAEGER, H.: Über die Körperwärme des gesunden Menschen. *Arch. klin. Med.* **29**, 516 (1881).
- JAKOBSEN, E.: Einige Untersuchungen über statische Leukocytenreaktion. *Hospitid. (dän.)* **1926**, 9, 197. *Zit. Fol. haemat. (Lpz.)* **42** (1930).
- JAPHA, A.: Die Leukocyten beim gesunden und kranken Säugling. *Jb. Kinderheilk.* **52**, 242 (1900).
- JENNY, ED.: Tagesperiodische Einflüsse auf Geburt und Tod. *Schweiz. med. Wschr.* **1933 I**, 15.
- JOERGENSEN, G. et V. ELLERMANN: Recherches sur la relation de dépendance entre le nombre des leucocytes et la position du corps. *C. r. Soc. Biol. Paris* **83**, 689 (1920).
- JOFFE, A., F. MAINZER u. E. SCHERER: Über das zeitliche Verhalten der Ausscheidung organischer Säuren im Harn. *Z. klin. Med.* **111**, 464 (1929).
- JOHANSSON, J. E.: Über die Tagesschwankungen des Stoffwechsels und der Körpertemperatur in nüchternem Zustand und vollständiger Muskelruhe. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **8**, 85 (1898).
- JOHNSTON, R. L. and H. WASHEIM: Studies in gastric secretion. II. Gastric secretion in sleep. *Amer. J. Physiol.* **70**, 247 (1924).
- JORES, A.: Die Urineinschränkung in der Nacht. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **175**, 244 (1933).
- Über Nykturie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **175**, 484 (1933).
- Tag- und Nachtwechsel in seiner Wirkung auf den Menschen. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1538.
- Nykturie als Symptom zentral-nervöser Störungen. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 130.
- Die 24-Stunden-Perioden des Menschen. *Med. Klin.* **1934 I**.
- Über den Einfluß des Lichtes auf die 24-Stunden-Perioden des Menschen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **176**, 544 (1934).
- Über die Funktionen des Pigmenthormons im Säugetierorganismus. *Erscheint Z. exper. Med.*
- u. H. BECK: Nykturie und Ulcuskrankheit. *Klin. Wschr.* **1935 I**.
- u. W. KUPPLER: *Erscheint Dtsch. Arch. klin. Med.*
- u. MÜNSTERMANN u. JAKOBI: *Erscheint Z. exper. Med.*
- u. G. SCHROFF: *Erscheint Sitzgsber. naturforsch. Ges. Rostock.*
- JOSEPHSON, B. u. H. LARSSON: Über die Periodizität der Gallensekretion bei einem Patienten mit Gallenistel. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **69**, 227 (1934).
- JÜRGENSEN: Die Körperwärme des gesunden Menschen. Leipzig 1873.
- JUSATZ, H. J. u. E. ECKARDT: Die häufigste Todesstunde. *Münch. med. Wschr.* **1934 I**, 709.
- KANNER, L.: The influence of rest, sleep and work upon the action of the heart. *J. amer. med. Assoc.* **171**, 331 (1926).

- KASAM TASHIRO: Studies on Urea-Nitrogen concentration of the blood. I. Physiological-variations of the blood Urea-Nitrogen concentration and the influence of fixation and anaesthesia upon it. *Tohoku J. exper. Med.* **6**, 601 (1925).
- KATSCH, G. u. H. PANSDORF: Die Schlafbewegungen des Blutdruckes. *Münch. med. Wschr.* **1922 II**, 1715.
- KATZ, G., L. RABINOWITSCH-KEMPNER: Spezifische Cutanreaktion. Komplementablankung mit BESREDKA-Antigen und Blutkörperchensenkungsreaktion in ihrer Bedeutung für Diagnose und Prognose der Lungentuberkulose. *Z. Tbk.* **38**, 401 (1923).
- u. M. LEFFKOWITZ: Die Blutkörperchensenkung. *Erg. inn. Med.* **33**, 266 (1928).
- KIRCHHOFF, H.: Unterliegt der Wehenbeginn kosmischen Einflüssen? *Z. Gynäk.* **59**, 134 (1935).
- KLEIN, O.: Zur Nykturie bei Herz- und Nierenkranken. *Z. klin. Med.* **97**, 312 (1923).
- KLEINHOONTE, A.: Untersuchungen über die autonomen Bewegungen der Primärblätter von *Canavalia ensiformis* DC. *Jb. Bot.* **75**, 679 (1932).
- KLEITMANN, N.: Studies on the physiology of sleep. I. The effect of prolonged sleeplessness on man. *Amer. J. Physiol.* **66**, 67 (1923).
- III. The effect of muscular activity, rest and sleep on the urinary excretion of phosphorus. *Amer. J. Physiol.* **74**, 225 (1925).
- V. Some experiments on puppies. *Amer. J. Physiol.* **84**, 386 (1928).
- Sleep. *Physiologic. Rev.* **9**, 624 (1929).
- VIII. Diurnal variations in performance. *Amer. J. Physiol.* **104**, 499 (1933).
- V. R. COOPERMAN and F. J. MULLIN: IX. Motility and body temperature during sleep.
- and A. DOKTORSKY: VII. The effect of the position of the body and of sleep on rectal temperature in man. *Amer. J. Physiol.* **104**, 340 (1933).
- KLEWITZ, F.: Der Puls im Schlaf. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **112**, 38 (1913).
- KNÖPFELMACHER: *Zit. nach ZIRM u. BAUERMEISTER.*
- KOBYNER, A.: Über den physiologischen Verlauf der Leukocytose beim Menschen. *Z. klin. Med.* **102**, 470 (1926).
- KÖLLNER: Über die regelmäßigen täglichen Schwankungen des Augendruckes und ihre Ursache. *Arch. Augenheilk.* **81**, 120 (1916).
- KOLLER, G. u. W. RODEWALD: Über den Einfluß des Lichtes auf die Hypophysentätigkeit des Frosches. *Pflügers Arch.* **232**, 637 (1933).
- KRANZFELD, B.: Zur Frage über die physiologischen Tagesschwankungen der Thrombocytenzahl. *Pflügers Arch.* **210**, 583 (1925).
- KROETZ, CH.: Über einige stoffliche Erscheinungen bei verlängertem Schlafentzug. I. Mitt. Der Säurebasenhaushalt. *Z. exper. Med.* **52**, 770 (1926).
- KÜSTNER, H.: Haben Lichtstrahlen einen Einfluß auf die Hormone? Wirkung im Tier- und Pflanzenreich. *Z. Geburtsh.* **103**, 305 (1932).
- KUNZE, J.: Die Veränderung der Hydrogenionenkonzentration während des Schlafes. *Z. exper. Med.* **59**, 248 (1928).
- LAEHR: *Zit. nach QUINKE.*
- LANDIS, C.: Electrical Phenomena of the body during sleep. *Amer. J. Physiol.* **81**, 6 (1927).
- LANDERS, C.: Changes in blood pressure during sleep as determined by the Erlanger method. *Amer. J. Physiol.* **73**, 551 (1925).
- LANG, R.: Über Tagesschwankungen in dem Schwefel- und Tryptophangehalt der menschlichen Serumweißkörper. *Arch. f. exper. Path.* **154**, 342 (1930).
- LANGE, H. u. J. SCHLOSS: Das Verhalten des Blutzuckers in der Nacht und in den Morgenstunden. *Arch. f. exper. Path.* **139**, 274 (1929).
- LASCH, C. H. u. H. U. BILLICH: Die täglichen Schwankungen der Erythrocytenzahlen, zugleich ein Beitrag zur Frage der Blutwasserbestimmung. *Z. exper. Med.* **48**, 651 (1926).
- LAUE: *Zit. nach KIRCHHOFF.*
- LAURENS, H.: The physiological effects of radiation. *Physiologic. Rev.* **8**, 1 (1928).
- LEAKE, C. D., M. KOHL and G. STEBBINS: Diurnal variations in the blood specific gravity and erythrocyte count in healthy human adults. *Amer. J. Physiol.* **81**, 493 (1927).
- LEATHES, J. B.: On diurnal and nocturnal variations in the excretions of uric acid. *J. of Physiol.* **35**, 125 (1906/07).
- LEFFKOWITZ, M.: Die Bestimmung der Blutkörperchensenkung. *Handbuch der allgemeinen Hämatologie*, Bd. 2, 1, S. 435. 1933.

- LEICHTENSTERN, O.: Untersuchungen über den Hämoglobingehalt des Blutes in gesunden und kranken Zuständen. Leipzig 1878.
- LIEBERMEISTER, C.: Handbuch der Pathologie und Therapie des Fiebers. Leipzig 1875.
- LINDHARD: Meddel. Grönland **44** (1917).
- LÖHR, H.: Die Beeinflussung der Blutkörperchengeschwindigkeit durch Reizstoffe. Z. exper. Med. **27**, 1 (1922).
- LOYD-JONES: On the variations in the specific gravity of the blood in health. J. of Physiol. **8**, 1 (1887).
- Further Observations in the specific gravity of the blood in health and disease. J. of Physiol. **12**, 299 (1891).
- MCWILLIAM: Zit. nach KLEITMANN.
- MARTIN, H. E.: Physiological leucocytosis. The variation in the leucocyte count during rest and exercise and after the hypodermic injection of adrenalin. J. of Physiol. **75**, 113 (1932).
- MASON, E. D. and F. G. BENEDICT: The effect of sleep on human basal metabolism with particular reference to south indian women. Amer. J. Physiol. **108**, 377 (1934).
- MAYERSON, H. S., GUNTHER and H. LAURENS: The physiological action of darkness, daylight and of carbon arc radiation. I. The effects of darkness on metabolism in the dog. Amer. J. Physiol. **75**, 399 (1925/26).
- — — II. The effect of carbon arc radiation on metabolism in the dog. Amer. J. Physiol. **75**, 421 (1925/26).
- — — III. The effect of darkness in some physical characters of the blood of dogs. Amer. J. Physiol. **75**, 443 (1925/26).
- MEDLAR, E. M.: The extent of the variations in the leukocytes of normal individuals. Amer. J. med. Sci. **177**, 72 (1929).
- MICHAJLOW, F.: Die Schwankungen der Leukocytenzahl und Leukocytenformel im peripherischen Blute des Menschen und die Verdauungsleukocytose. Fol. haemat. (Lpz.) **32**, 196 (1926).
- MÖLLERSTRÖM, J.: Periodicity in the carbohydrate metabolism. Acta med. scand. (Stockh.) **50**, 250 (1932).
- Periodicity of carbohydrate metabolism and rhythmic functioning of the liver. Arch. int. Med. **52**, 649 (1933).
- MOLNAR, ST.: Die Urineinschränkung in der Nacht. Bemerkungen zur gleichnamigen Arbeit von JORES. Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, 679 (1934).
- MOOG, O. u. I. SCHÜRER: Die Blutdruckkurve der Kriegsnephritis. Dtsch. med. Wschr. **1919 I**, 455.
- MOSSO: Zit. nach KLEITMANN.
- Arch. ital. de Biol. (Pisa) **8**, 177 (1887).
- MÜHLMANN, M.: Über die Ursache der täglichen Schwankung der Körpertemperatur. Pflügers Arch. **69**, 613 (1898).
- MÜLLER, C.: Die Messung des Blutdruckes am Schlafenden als klinische Methode. Acta med. scand. (Stockh.) **55**, 443 (1921).
- MÜLLER, E. F. u. W. F. PETERSEN: Die Bedeutung der physiologischen Schwankungen in den peripheren Leukocytenzahlen. Klin. Wschr. **1926 I**, 345.
- — Die Bedeutung der physiologischen Schwankungen der peripheren Leukocytenzahlen. II. Ihre Beziehungen zur Mageninnervation. Klin. Wschr. **1927 I**, 807.
- — Leukocytose und Leukopenie. Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. 1, 2, S. 736. 1933.
- MÜLLER, L. R.: Lebensnerven und Lebenstriebe. Berlin 1931.
- NAEGELI, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin 1933.
- OHLSSON, B. and G. BLIX: On cyclic changes in the lipid content of the liver in the rat. Scand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **69**, 182 (1934).
- OLIVER: Zit. nach WEYSEE u. LUTZ.
- OPPENHEIM, F. u. L. RITTER: Über die Tagesschwankungen der Sterblichkeit. Münch. med. Wschr. **1920 II**, 1339.
- OSBORNE: Body temperature and periodicity. J. of Physiol. **36**, Nr. 39, 18 (1907/08).
- PAAL, H.: Über periodische Vorgänge im Organismus. Klin. Wschr. **1932 I**, 649.
- PETTENKOFER u. VOIT: Zit. nach SONDÉN u. TIGERSTEDT.

- PFUFF, F. and W. BALCH: An experimental investigation of some of the conditions influencing the secretion and composition of human bile. *J. of exper. Med.* **2**, 49 (1897).
- PFEFFER: Zit. nach BÜNNING.
- POLIMANTI, O.: (Ital. Zus.) Deutsch: *Z. Physiol.* **16**, 506 (1914).
- PONDER, E., G. SASLOW and M. SCHWEITZER: On variations in the white cell count of man. *Quart. J. exper. Physiol.* **21**, 21 (1932).
- POSNER, C.: Das Verhalten der Harnabsonderung während der Nacht. *Arch. f. Physiol.* **1887**, 389.
- PREININGER, TH.: Über die diagnostische Bedeutung der Senkung roter Blutkörperchen in der Dermatologie. *Dermat. Wschr.* **1925 I**, 733.
- PRICE-JONES, C.: The diurnal variation in the sizes of red blood cells. *J. of Path.* **23**, 371 (1920).
- QUINKE, H.: Über den Einfluß des Schlafes auf die Harnabsonderung. *Arch. f. exper. Path.* **7**, 115 (1877).
- Über Tag- und Nachtharn. *Arch. f. exper. Path.* **32**, 211 (1893).
- RABINOVITSCH, I. M.: Variations of the percentage of hemoglobin in man during the day. *J. Labor. a. clin. Med.* **9**, 120 (1923). Zit. nach *Fol. haemat. (Lpz.)* **23**, 145 (1926).
- RAISKY, D.: Untersuchungen über die Abhängigkeit der Leukocytenzahl des Blutes von der Verdauungs- und der Muskeltätigkeit. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1225.
- RAKESTREW, N. W. and FL. O. WHITER: The effect of loss of sleep on the composition of blood and urine. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 5 (1923).
- REED, C. I.: Physiological evidence of the existence of a non-visual afferent mechanism in the eye. I. Vasomotor responses to intense light. *Amer. J. Physiol.* **65**, 477 (1923).
- Studies on the physiological action of light. II. Depressions of arterial blood pressure. *Amer. J. Physiol.* **74**, 511 (1925).
- III. Effect on arterial blood pressure of direct irradiation of blood in vivo. *Amer. J. Physiol.* **74**, 518 (1925).
- and N. KLEITMANN: Studies on the physiology of sleep. The effect of sleep on the respiration. *Amer. J. Physiol.* **75**, 600 (1925).
- REGELSBERGER, H.: Tagesrhythmik und Reaktionstypen des Polarisationswiderstandes der menschlichen Haut. *Z. exper. Med.* **70**, 438 (1930).
- REINERT, E.: Die Zählung der Blutkörperchen und deren Bedeutung für Diagnose und Therapie. Leipzig 1891.
- RICHTER: Zit. nach LANDIS.
- ROSEMANN, R.: Über den Verlauf der Stickstoffausscheidung beim Menschen. *Pflügers Arch.* **65**, 343 (1897).
- RUD, J.: Le nombre des globules rouges chez les sujets normaux et leurs variations dans les diverses conditions physiologiques. *Acta med. scand. (Stockh.)* **57**, 325 (1922).
- DE RUDDER: Wetter und Jahreszeit als Krankheitsfaktoren. Berlin 1931.
- RUNEBERG, J. W.: Zur Frage des Vorkommens der Albuminurie bei gesunden Menschen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **26**, 211 (1880).
- RUNGE, W.: Über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen bei Gesunden und Geisteskranken. *Münch. med. Wschr.* **1920 II**, 933.
- SABIN, F. R., R. S. CUNNINGHAM, C. A. DOAN and J. A. KINDWALL: The normal rhythm of the white blood cells. *Bull. Hopkins Hosp.* **37**, 14 (1925).
- SCHILDMACHER, H.: Zur Physiologie des Zugtriebes. I. Versuche mit weiblichem Sexualhormon. *Vogelzug* **4**, 21 (1933).
- Zur Physiologie des Zugtriebes. II. Weitere Versuche mit weiblichem Sexualhormon. *Vogelzug* **5**, 1 (1934).
- SCHMALTZ, R.: Die Untersuchungen des spezifischen Gewichtes des menschlichen Blutes. *Arch. klin. Med.* **47**, 145 (1891).
- SCHNEIDER, C. F.: Ein Beitrag zur Ermittlung der Sterblichkeitsverhältnisse in Berlin nach den Tageszeiten. *Virchows Arch.* **16**, 95 (1859).
- SCHNEIDER, E. C. and O. TRUESDELL: Daily variations in cardio-vascular conditions and a physical efficiency rating. *Amer. J. Physiol.* **67**, 192 (1923/24).
- SCHOENEWALD, S.: Über Nykturie. *Zbl. Herzkrkh.* **14**, 71 (1922).
- Zur Geschichte der Nykturie. *Z. Kreislaufforsch.* **20**, 13 (1928).
- Zur Kreislaufdynamik der Nykturie. *Z. Kreislaufforsch.* **21**, 414 (1929).



- SCHULZ, G.: Experimentelle Untersuchungen über das Vorkommen und die diagnostische Bedeutung der Leukocytose. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **51**, 234 (1893).
- SCHWEIG: Zit. nach SPECK.
- SCHWEIZER, M.: The „basal level“ of white cell count in man. *Amer. J. Physiol.* **105**, 217 (1933).
- SCHWINGE, W.: Untersuchungen über den Hämoglobingehalt und die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen in den verschiedenen menschlichen Lebensaltern unter physiologischen Bedingungen. *Pflügers Arch.* **73**, 299 (1898).
- SEMON: Zit. nach BÜNNING.
- SEYDERHELM, R. u. E. GOLDBERG: Untersuchungen über die Wasserausscheidung bei orthostatischer Albuminurie. *Z. klin. Med.* **105**, 539 (1927).
- u. C. OESTREICH: Das Tagesprofil des Blutzuckers beim Gesunden und beim Diabetiker. *Z. klin. Med.* **109**, 35 (1929).
- SHAW, A. F. B.: The diurnal tides of the leucocytes of man. *J. of Path.* **30**, 1 (1927).
- SHEPARD, I. F.: The circulation and sleep. New York 1914.
- SIMPSON, G. E.: Diurnal variations in the rate of urin excretion for two hour intervals. *J. of biol. Chem.* **59**, 107 (1924).
- The effect of sleep on urinary chlorids and ph. *J. of biol. Chem.* **67**, 505 (1926).
- SIMPSON, S. and J. J. GALBRAITH: An investigation into the diurnal variation of the body temperature of nocturnal and other birds and a few mammals. *J. of Physiol.* **33**, 225 (1905/06).
- SMITH, CHR. and McDOWELL: Normal rhythm of white blood cells in women. *Arch. int. Med.* **43**, 68 (1929).
- u. PRIEST: Further observations on the normal variations in erythrocyte values in women. *Amer. J. Physiol.* **99**, 562 (1931/32).
- SONDÉN, K. u. R. TIGERSTEDT: Die Respiration und der Gesamtstoffwechsel des Menschen. III. Über die Kohlensäure und die Stickstoffabgabe des Menschen während der verschiedenen Stunden des Tages. *Skand. Arch. Physiol.* **6**, 1, 101 (1895).
- SPECK: Untersuchungen über die Beziehungen der geistigen Tätigkeit zum Stoffwechsel. *Arch. f. exper. Path.* **15**, 81 (1882).
- STOPPEL, R.: Tagesperiodische Erscheinungen bei Pflanzen. BETHE-BERGMANN, *Handbuch der pathologischen und normalen Physiologie*, Bd. 17, S. 659; Bd. 18, S. 448.
- Die Schlafbewegungen der Blätter von *Phaseolus multiflorus* in Island zur Zeit der Mitternachtssonne. *Planta (Berl.)* **2**, 342 (1926).
- Die Beziehungen tagesperiodischer Erscheinungen beim Tier und bei der Pflanze zu den tagesperiodischen Intensitätsschwankungen der elektrischen Leitfähigkeit der Atmosphäre. *Planta (Berl.)* **2**, 356 (1926).
- Jahreszeitlicher und tageszeitlicher Rhythmus der Lebewesen im Lande der Mitternachtssonne. *Deutsche Islandforschung*, 1930.
- STRAUB, H.: Über Schwankungen in der Tätigkeit des Atemzentrums speziell im Schlaf. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **117**, 397 (1915).
- Störungen der physikalisch chemischen Atmungsregulation. *Erg. inn. Med.* **25**, 1 (1924).
- SUTER, F. u. H. MEYER: Beitrag zur Physiologie der normalen Harnsekretion beim Menschen. *Arch. f. exper. Path.* **32**, 241 (1893).
- SZABUNIEWICZ, B.: Studien über Verdauungsleukocytose. *Pflügers Arch.* **220**, 35 (1928).
- Reflektorische Entstehung der Verdauungsleukocytose. *Pflügers Arch.* **220**, 366 (1928).
- Über die Leukocytose nach Zuführung von Pepton in den Darm und über den sog. aminoneutrophilen Koeffizienten. *Pflügers Arch.* **224**, 535 (1930).
- SZYMANSKI, L. S.: Aktivität und Ruhe bei den Menschen. *Z. angew. Psychol.* **20**, 192 (1922).
- THIEL, R.: Die physiologischen und experimentell erzeugten Schwankungen des intraokularen Druckes im gesunden und glaukomatösen Auge. *Arch. Augenheilk.* **96**, 331 (1925).
- TOULOUSE et PIÉRON: *J. Physiol. et Path. gén.* **1907**, 9.
- UHLLENBRÜCK, P.: Plethysmographische Untersuchungen am Menschen. Über die Wirkung des Sinnesnerven der Haut auf den Tonus der Gefäße. *Z. Biol.* **80**, 35 (1924).
- VIERORDT: *Arch. physiol. Heilk.* **11**, H. 5 (1852). — *Arch. f. Heilk.* **19**.
- VÖLKER, H.: Über tagesperiodische Schwankungen einiger Lebensvorgänge des Menschen. *Pflügers Arch.* **215**, 43 (1927).

- VOGEL: Zit. nach SPECK.
- WAHL, O.: Neue Untersuchungen über das Zeitgedächtnis der Bienen. Z. vergl. Physiol. **16**, 529 (1932).
- WALTERHÖFER, G.: Experimentelle Untersuchungen über Leukocytenschwankungen. Dtsch. Arch. klin. Med. **153**, 190 (1926).
- WARD, H. C.: The hourly variations in the quantity of haemoglobin and in the number of the corpuscles in human blood. Amer. J. Physiol. **11**, 394 (1904).
- WATSON, E. M.: Reaction of urine. J. of Physiol. **58**, Nr 14 (1923).
- WEIL, P.: Über Leukocyten und Lungentuberkulose. III. Die physiologischen Tagesschwankungen im Leukocytenbild. Z. Tbk. **30**, 76 (1919).
- WENDT: Zit. nach QUINKE.
- WESTERGREN, A.: Die Senkungsreaktion. Erg. inn. Med. **26**, 577 (1924).
- WESTPHALEN, H.: Ein Fall von Gallenfistel. Dtsch. Arch. klin. Med. **11**, 588 (1873).
- WEYSSEE, A. and B. R. LUTZ: Diurnal variations in arterial blood pressure. Amer. J. Physiol. **37**, 330 (1915).
- WIECHMANN, E. u. J. BAMBERGER: Puls und Blutdruck im Schlaf. Z. exper. Med. **41**, 37 (1924).
- WIGAND, R.: Der Tod des Menschen an inneren Krankheiten in seinen Beziehungen zu den Tages- und Jahreszeiten. Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1709.
- WILSON, C.: On diurnal and nocturnal excretion of urine. Lancet **1889 I**, 1299.
- ZADEK, J.: Die Messung des Blutdruckes am Menschen mittels des BACHSchen Apparates. Z. klin. Med. **2**, 509 (1881).
- ZEHETMEYER: Zit. nach SCHOENEWALD.
- ZIRM u. BAUERMEISTER: Über physiologische Tagesschwankungen der Leukocyten. Z. klin. Med. **125**, 282 (1933).

## A. Einleitung.

Der Mensch ist in dem kosmischen Geschehen nur ein kleines Einzelglied und die Faktoren der Außenwelt beeinflussen ihn in einem Maße, dessen volle Höhe wir erst in den letzten Jahren anfangen zu erkennen. Mit der gewaltigen Entwicklung exakter naturwissenschaftlicher Forschung vor einigen Jahrzehnten ging naturgemäß eine mehr realistisch-materialistische Einstellung zu den Fragen des Lebens Hand in Hand. Die Beziehungen zwischen Umwelt und Krankheit, Krankheitsbeginn und Verlauf haben erst in den letzten 10 Jahren ein erhöhtes Interesse erfahren. Es braucht hier nur an die zahlreichen statistischen Feststellungen über die jahreszeitliche Gebundenheit von Krankheiten erinnert zu werden wie an das Studium der Epidemien. Durch die Untersuchungen von DE RUDDER und vielen anderen sind zum ersten Male die Faktoren der Umwelt gefunden worden, die als auslösende Ursache für gewisse Krankheiten, wie die Tetanie und den Croup der Diphtheriekranken verantwortlich zu machen sind. Diese Befunde stellen aber erst einen Anfang dar. Die kosmischen Faktoren, die für den Eintritt vieler Krankheiten wie für die Schwankungen der Morbidität und Mortalität der Infektionen verantwortlich zu machen sind, sind auch heute noch völlig unbekannt. Der Weg, diese Dinge zu erforschen, ist zunächst nur die sorgfältige Materialsammlung und Beobachtung, auf Grund deren es später einmal möglich sein wird, die verantwortlichen Faktoren der Außenwelt zu finden.

Diesem Zwecke dient auch die vorliegende Arbeit, die eine Zusammenstellung für ein enges Teilgebiet des ganzen Problemenkreises darstellt, nämlich für die sich mit dem Tag- und Nachtwechsel vollziehenden cyclischen Schwankungen. Es soll in dieser Arbeit zunächst nur das gesamte für den Menschen bekannte

Material zusammengetragen werden. Diese Materialsammlung hat auch heute schon ein großes Interesse. Einmal stellt die Kenntnis der cyclischen Schwankungen die Grundlage dar für diagnostische, und wie später auszuführen sein wird, auch für mannigfache therapeutische Eingriffe. Andererseits ist der hier behandelte Problemenkreis der 24-Stunden-Periodik des Menschen nur ein kleines Teilgebiet der Tagesperiodik der lebendigen Materie. Wir kennen dieselben tagesperiodischen Rhythmen, die für den Menschen aufgezeigt werden sollen, für nahezu alle Lebewesen. Die Tagesperioden sind damit ein allgemein biologisches Problem. Zu der Lösung dieses Problems ist es jedoch erforderlich, die gesamten biologischen Tagesrhythmen mit in Betracht zu ziehen, und je mehr hierüber bekannt wird, desto mehr dürften wir uns wohl einer Lösung dieser Frage nähern.

Unter Rhythmus verstehen wir die in regelmäßigen Zeitabständen erfolgende Wiederkehr nicht von Gleichem, sondern von Ähnlichem (s. darüber KLAGES). Es gibt unendlich viel Dinge, die sich in unserem Organismus rhythmisch vollziehen. Es sei hier nur auf die Ausführungen von PAAL verwiesen, der kürzlich diese Zusammenhänge ausführlich behandelt hat. Aber Rhythmik ist nicht nur eine Eigentümlichkeit des Lebendigen, sondern sie findet sich auch vielfach in der unbelebten Natur. Insbesondere das kosmische Geschehen um uns vollzieht sich im steten Wechsel unter der Wiederkehr von Ähnlichem in gleichen Zeitabständen. Die eindrucksvollste Periodik dieser Art ist der Wechsel zwischen Tag und Nacht wie der Wechsel der Jahreszeiten. Beide Perioden stehen mit der Bewegung der Erde in Zusammenhang. Hier soll uns der sich mit dem Tag-Nachtwechsel vollziehende Wechsel einer ganzen Reihe von Vorgängen im menschlichen Organismus beschäftigen. Viele dieser Perioden sind bekannt, doch selten sind sie in ihren großen Zusammenhängen erkannt worden. Meist ist die Auffassung vorherrschend, daß diese Periodik nur die Folge der Lebensweise des Menschen sei. Sicher ist, daß die Lebensweise die meisten Perioden gleichsinnig beeinflußt, doch sind sie letzten Endes alle unabhängig von der Lebensweise, von den Ruhe- und Aktivitätsphasen, wie im einzelnen gezeigt werden soll.

Nur die von Ruhe, Bewegung, Nahrungsaufnahme und Schlaf unabhängigen Rhythmen sprechen wir als echte 24-Stunden-Rhythmen an. Sie lassen also nur eine Bindung an die Tageszeit erkennen.

**Allgemeines über Untersuchungsmethoden der Rhythmen.** Diejenigen Faktoren, die einem 24-Stunden-Rhythmus unterliegen, sind sämtlich vegetativ gesteuert und sprechen auch auf mannigfache Einflüsse der Umwelt an. Keiner der später zu erwähnenden Rhythmen ist völlig unabhängig. Das Wesen lebender Organismen ist die Anpassungsfähigkeit an die Umweltbedingungen, und so läßt sich für alle Rhythmen zeigen, daß sie auf die Umweltfaktoren ansprechen. Wenn wir sie also studieren wollen, ist erste Voraussetzung, daß wir die Umweltfaktoren, soweit dies in unserer Macht steht, konstant halten, d. h. also, daß wir für die Feststellung, ob es sich um echte Rhythmen im Sinne der eben gegebenen Definition handelt, für den Menschen die Bewegung, die Nahrungszufuhr und für manche Fragestellungen auch den Schlaf ausschalten. Es hat sich als außerordentlich zweckmäßig erwiesen, zum Studium der Umwelteinflüsse Menschen heranzuziehen, die eine umgekehrte Lebensweise führen, also tags schlafen, nachts arbeiten und essen, oder auch die Umwelt und Lebensweise

um etwa 5—8 Stunden zu verschieben. Die große Ansprechbarkeit vieler Rhythmen — es sei an die Schwankungen der Leukocyten erinnert — auf die Einflüsse des Lebens machen es erforderlich, daß bei Untersuchungen über die rhythmischen Schwankungen peinlichst genau verfahren wird. Die Versuchstechnik stellt damit auch an die Versuchspersonen Anforderungen. Sehr schön ist der Einfluß der Umweltfaktoren und Lebensweise in dieser Hinsicht in den Untersuchungen von VOELKER variiert worden, und die Ergebnisse fallen dementsprechend eindeutig aus. Es sei auch hier schon bemerkt, daß manche der aufzuführenden rhythmischen Schwankungen, weil sie noch in einem hohen Maße anderen Einflüssen unterliegen, sich nicht bei allen Menschen immer mit derselben Konstanz finden. Auch der Schlaf, wohl das eindrucksvollste Phänomen, das sich im 24-Stunden-Wechsel vollzieht, ist nicht die Ursache für die tagesperiodischen Schwankungen. Es ist nur ein sehr kleiner Teil der Schwankungen, der als unmittelbare Folge des Schlafes angesprochen werden muß; die Mehrzahl ist auch vom Schlaf unabhängig. Es gibt also nur wenig Rhythmen, die an den Schlaf als solchen gebunden sind. Ich habe diese deswegen bereits in einer früheren kurzen Zusammenfassung als gekoppelte Rhythmen bezeichnet.

## B. Physiologie der 24-Stunden-Rhythmik.

### I. Die einzelnen Rhythmen.

#### 1. Der Schlaf als rhythmisches Phänomen und die an den Schlaf gekoppelten Rhythmen.

Der Wechsel zwischen Wachen und Schlafen nimmt unter den Rhythmen insofern eine Sonderstellung ein, als er bis zu einem hohen Grade der Willkür unterstellt ist. Es wäre jedoch falsch, den Schlaf nicht unter die cyclischen Vorgänge zu zählen. Selbst wenn er unserer Willkür unterstellt ist, so besteht doch auf der anderen Seite eine große Zwangsläufigkeit für den Schlafeintritt, der an eine bestimmte Tageszeit gebunden ist. Der Mensch nimmt hier gegenüber den Tieren eine gewisse Sonderstellung ein. Die Untersuchungen von SZYMANSKY über den Wechsel zwischen Ruhe und Aktivitätsphasen bei zahlreichen Tieren haben eindeutig gezeigt, daß sich für jede Tierart individuell verschiedene Perioden ergeben, die mit einer absoluten Zwangsläufigkeit und unbedingt rhythmisch aufeinanderfolgen. Der Mensch teilt mit den übrigen Augentieren die Eigentümlichkeit einer kontinuierlichen Aktivitäts- und Ruhephase. Daß auch für den Menschen dieser Wechsel zwischen Aktivität und Ruhe als echter Rhythmus anzusprechen ist, geht eindeutig aus einer Reihe von Beobachtungen hervor. So berichten z. B. KLEITMANN, HERZ sowie KLEITMANN, COOPERMAN und MULLIN in ihren Versuchen über verlängerten Schlafentzug — ersterer brachte es bis zu einer Wachperiode von 115 Stunden —, daß es bereits von der zweiten durchwachten Nacht an, immer in der Nacht, weniger am Tage, außerordentlich schwer gefallen ist, sich wach zu halten. Ich selbst hatte früher bei Studien an Nachtschwestern Gelegenheit, entsprechende Beobachtungen anzustellen. Selbst diejenigen Schwestern, die eine gute Gewöhnung an die Nachtwache zeigten und darüber berichteten, daß sie einen ausreichenden und tiefen Tagesschlaf hatten, schilderten immer wieder die Müdigkeit, mit der sie

insbesondere in den Stunden zwischen 12 und 2 Uhr zu kämpfen hatten. Einer ganzen Reihe von Menschen gelingt es z. B. nie, die Umstellung restlos zu vollziehen. Der Tagesschlaf führt bei ihnen nie zu der Erholung wie der Nachtschlaf. Die Umkehr der Lebensweise führt schließlich zu einem schweren Erschöpfungszustand als Folge der Disharmonie von Lebensrhythmen und Lebensweise.

Die Tatsache, daß es sich bei dem Wechsel zwischen Wachsein und Schlaf um einen echten Rhythmus und einen mit einer gewissen Zwangsläufigkeit auftretenden Vorgang handelt, wird übrigens von allen Autoren vertreten, die sich mit dem Problem des Schlafes, das hier als solches nicht berührt und behandelt werden soll, befassen (HESS, L. R. MÜLLER, KLEITMANN u. a.). Der Eintritt des Schlafes ist also auch für den Menschen, wenn auch nicht mehr mit absoluter Fixierung, da sich der Mensch überhaupt von vielen naturgebundenen Rhythmen unabhängig gemacht hat, an die Tageszeit gebunden, und als erholend und wirksam kann nur der Nachtschlaf bezeichnet werden.

Der Schlaf als solcher hat nun eine ganze Reihe von Umstellungen zur Folge, die zum Teil an ihn gebunden sind. Auf Grund dieser einwandfrei feststehenden Tatsache ist es zunächst verständlich, daß man für die meisten der später zu besprechenden Zyklen auch annimmt, daß sie nur mit den tiefgreifenden Umstellungen des Schlafes zusammenhängen. Es wird aber gleich zu zeigen sein, daß die Zahl der gekoppelten Rhythmen doch relativ klein ist. Die Frage, wie weit ein cyclischer Vorgang an den Wechsel zwischen Wachen und Schlaf gebunden ist, kann nur durch Untersuchungen bei Umkehr der Lebensweise und im Tagesschlaf entschieden werden. Es soll hier jedoch schon betont werden, daß auch die vom Schlaf unabhängigen Rhythmen, wie der Temperaturverlauf, durch die mit dem Schlaf verbundene Ruhe gleichsinnig beeinflußt werden.

Selbstverständlich sind auch die an den Schlaf gekoppelten Rhythmen in demselben Sinne wie der Schlaf zu den uns hier beschäftigenden cyclischen Vorgängen zu zählen, denn unter den Bedingungen des täglichen Lebens folgen sie in demselben steten Wechsel wie jeder echte Rhythmus und zeigen eine Bindung an die jeweilige Tageszeit.

Im Mittelpunkt der sich mit dem Schlaf vollziehenden Umstellungen steht die von STRAUB und LEATHES gefundene Tatsache, daß die alveolare Kohlendioxidspannung im Schlaf erhöht ist. Dieser Befund STRAUBS hat eine Reihe weiterer Bestätigungen gefunden (BASS und HERR u. a.), und es hat sich überdies gezeigt, daß der Anstieg der alveolaren Kohlensäure einen Gradmesser für die Schlaftiefe darstellt (BASS und HERR). Da nach ENDRES die Alkalireserve nicht ansteigt, muß das Blut im Schlaf saurer werden. Denselben Befund hat auch COLLIP erhoben. Während ENDRES und COLLIP den vermehrten H-Ionengehalt des Blutes nach der HASSELBALCHSchen Gleichung berechneten, hat KUNZE ihn direkt colorimetrisch gemessen. Nach dessen Untersuchungen sinkt während des Schlafes der  $p_{\text{H}}$ -Wert des Blutes um 0,02—0,06. Die Ursache für dieses Phänomen wurde schon von STRAUB in einer herabgesetzten Erregbarkeit des Atemzentrums erblickt. Nach den Untersuchungen von GOLLWITZER-MEYER und KROETZ hängen nun mit dieser herabgesetzten Erregbarkeit des Atemzentrums und der damit verbundenen Verschiebung der H-Ionenkonzentration des Blutes noch eine Reihe anderer chemischer Änderungen zusammen. Die

Autoren fanden durch Blutanalysen von Schlafenden, daß der Hämatokritwert des Blutes im Schlaf abnimmt; das Blut wird also wässriger. Das Bicarbonat bleibt unverändert. Cl' nimmt zu, ebenso der säurelösliche Phosphor. Den Phosphoranstieg hatten HALDANE, WIGGLESWORTH und WOODROW bereits früher festgestellt. Na fand sich erhöht, K und Ca blieben unverändert. Es muß also ein Einströmen einer kochsalz- und phosphatreichen Flüssigkeit in das Blut stattfinden. Der Eiweißgehalt wird etwas vermindert. Durch weitere Untersuchungen von KROETZ ist nun gezeigt worden, daß diese Umstellungen gekoppelte Rhythmen sind. Bei Schlafentzug werden sie völlig vermißt. Denselben Befund erhoben HOCHREIN, MICHELSSEN und BECKER, die diese Änderungen auch dann vermißten, wenn am Tage vorher erhebliche körperliche Arbeit geleistet wurde. RAKESTREW und WHITER untersuchten zahlreiche Mineralsalze sowie die Säureverhältnisse von Harn und Blut. Sie vermißten die Umstellungen des Schlafes bei längerdauerndem Schlafentzug ebenfalls. Wir dürfen also den Anstieg der Erregbarkeit des Atenzentrums, die nach den Untersuchungen von STRAUB, GOLLWITZER-MEYER und KROETZ die Ursache für die übrigen Umstellungen darstellt, als streng an den Schlaf gekoppelt betrachten, um so mehr, als es sich auch zeigen ließ, daß diese Umstellungen sich im Tages-schlaf auch vollziehen (KLEITMANN, JORES). Bezüglich des Verhaltens des Blutcalciums liegen von den eben zitierten Untersuchungen abweichende Befunde vor. DEMOLE stellte im hypnotischen Schlaf ein Absinken, HELIG und HOFF sowie HOLMQUIST, der eine regelmäßige Periodik fand, die uns später noch beschäftigen soll, stellten einen Anstieg des Calciumgehaltes in der Nacht fest. Dieser letztere Befund hat für das Problem des Schlafes insofern eine Bedeutung, als DEMOLE in seinen bekannten Untersuchungen zeigte, daß es durch intracerebrale Injektion von Calcium gelingt, Schlaf herbeizuführen. Mit der Verschiebung der Reaktion des Blutes nach der sauren Seite finden wir auch entsprechende Umstellungen in der Acidität des Harnes und in der Ausscheidung einiger fester Substanzen, die ebenfalls an den Schlaf gekoppelt sind, aber später im Zusammenhang mit den Rhythmen der Ausscheidung fester Substanzen besprochen werden sollen.

Als besonders wichtig wurde von vielen Untersuchern die mit dem Schlaf eintretende Umstellung im vegetativen System angesehen. Nach den maßgebenden Untersuchungen von HESS und L. R. MÜLLER hat in der Nacht der Vagus, am Tage der Sympathicus die Vorherrschaft. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß dieser Wechsel in der Einstellung des vegetativen Nervensystems grundlegende Bedeutung für die hier zu besprechenden cyclischen Vorgänge hat. Er scheint mir aber aus Gründen, auf die später noch eingegangen werden soll, nicht unbedingt an den Schlaf gekoppelt. Wir werden später in einem anderen Zusammenhang auf diesen Rhythmus noch einzugehen haben.

## 2. Die Rhythmen von Puls, Blutdruck und Atmung.

Die Änderungen der Herzfrequenz, des Blutdruckes und der Atmung, insbesondere während des Schlafes, sind Gegenstand einer ganzen Reihe von Untersuchungen gewesen. Die Tatsache, daß die Herzfrequenz im Schlafe absinkt, dürfte wohl schon lange bekannt sein. Systematische Untersuchungen darüber finden wir zuerst bei KLEWITZ. KLEWITZ fand, daß die Herzfrequenz im Nachtschlaf um 19,9% absinkt. Im Tagesschlaf ist der Abfall viel geringer.

KANNER fand mittels eines Kardiophonographen, daß das Intervall zwischen 1. und 2. Ton vermindert und die Herzaktion verlangsamt ist. Im Elektrokardiogramm ergab sich eine verlängerte Überleitungszeit. BOAS und WEISS fanden bei automatischer Registrierung eine langsamere Herzaktion, die infolge des Fehlens äußerer Reize sehr viel regelmäßiger war als im wachen Zustand.

BROOKS und CARROL beobachteten, daß der Blutdruck auch bei Hypertonien im Schlafe absank. Sie stellten fest, daß der tiefste Wert etwa 2 Stunden nach Schlafbeginn erreicht wird, und daß auch ohne Schlaf bei Bettruhe ein Blutdruckabfall eintritt, der nur nicht so stark war wie im Schlaf. Bei Störungen des Schlafes durch Schmerzen, Träume usw. wurde der Blutdruckabfall vermißt. SHEPHARD widmete den Kreislaufverhältnissen im Schlaf eine sehr ausführliche Untersuchung. Auch er stellte ein Absinken des Blutdruckes fest. Die Herzfrequenz fand er ziemlich unverändert. Bei 3 Versuchspersonen, die einen Schädeldefekt aufwiesen, fand er eine Zunahme des Gehirnvolumens. Nach C. MÜLLER, der sich besonders mit den Verhältnissen des Blutdruckes unter pathologischen Bedingungen beschäftigte, sinkt bei Gesunden der Blutdruck in der Nacht etwa 2 Stunden nach Schlafbeginn auf einen ganz konstanten Wert ab, der für Männer 94 mm Hg, für Frauen 88 mm Hg im Mittel beträgt. Jenseits des 45. Lebensjahres liegen diese Werte etwas höher. Der diastolische Druck sinkt nach C. MÜLLER nicht wesentlich ab. KATSCH und PANSDORF und MCWILLIAM kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie die eben genannten Autoren. KATSCH und PANSDORF fanden sogar ein gewisses Steigen des diastolischen Blutdruckes. Nach C. MÜLLER sowie KATSCH und PANSDORF zeigt die essentielle Hypertonie in der Nacht normale Werte, während bei renalem Hochdruck auch der nächtliche Blutdruck erhöht ist. WIECHMANN und BAMBERGER fanden das Absinken des Blutdruckes parallel mit dem Absinken der Herzfrequenz und stellten überdies fest, daß dieselben Verhältnisse im Tagesschlaf auftreten. BLANKENHORN und CAMPBELL sowie LANDIS kamen zu denselben Ergebnissen. Die Befunde der genannten Autoren stimmen also durchaus überein. Etwa 2 Stunden nach Schlafbeginn wird der tiefste Wert des Blutdruckes erreicht, dann folgt ein langsamer Anstieg und mit dem Erwachen ein meist ziemlich plötzliches Emporschnellen. KATSCH und PANSDORF vermuten eine Parallelität zu der Schlaftiefe. Daß im Schlaf die peripheren Gefäße eine Erweiterung erfahren, scheint aus den Untersuchungen von MOSSO, HOWELL und UHLENBRUCK hervorzugehen, die pletysmographisch eine Volumenvermehrung der Extremitäten feststellen konnten. Alle Autoren führen diese Veränderungen auf den Einfluß des Schlafes zurück, zumal WIECHMANN und BAMBERGER wie auch A. JORES an Untersuchungen im Tagesschlaf dieselben Verhältnisse feststellen konnten wie im Nachtschlaf.

Nun sind aber die Herzaktion sowie das Verhalten des Blutdruckes zwei Faktoren, die eine große Abhängigkeit von Ruhe und Bewegung, von psychischen Erregungen usw. aufweisen. Es wäre durchaus denkbar, daß das Absinken während des Schlafes nur durch die Ruhelage und durch die mit dem Schlaf verbundene Ausschaltung aller äußeren Einflüsse hervorgerufen wird. Daß dies in der Tat der Fall ist, und daß zum mindesten ein Teil der auf den Schlaf zurückgeführten Wirkung in Wirklichkeit einem echten rhythmischen Geschehen folgt, geht eindeutig aus den schon erwähnten Beobachtungen von KLEWITZ, BROOKS und CARROL wie den Untersuchungen von VOELKER hervor. In allen

drei Untersuchungen wird festgestellt, daß in der Nacht auch ohne Schlaf ein Absinken der Herzfrequenz wie des Blutdruckes mit einem Minimum in den frühen Morgenstunden zwischen 2 und 4 Uhr festzustellen ist. Diese Befunde zeigen also, daß die Änderungen des Kreislaufes in der Nacht nicht nur die Folgen des Schlafes sind, sondern ein vom Schlaf an sich unabhängiges rhythmisches Geschehen. Es ist selbstverständlich und soll durchaus nicht verkannt werden, daß der Schlaf, wie wir das später noch für andere Rhythmen besprechen werden, diesen Rhythmus gleichsinnig beeinflußt und dadurch das Absinken von Blutdruck und Herzfrequenz noch verstärkt.

Daß diese Auffassung richtig ist, geht aus einer Reihe schon älterer Untersuchungen hervor, die sich mit der Frage der Tagesschwankungen des Blutdruckes beschäftigen. So stellte ZADEK 1881 fest, daß der Blutdruck bei den meisten Menschen unabhängig von der Nahrungszufuhr abends höher ist als morgens. Er fand eine Differenz von 8—15 mm Hg. Ähnlich verhielt sich die Pulsfrequenz, nur daß aus erklärlichen äußeren Gründen der abendliche Anstieg des Pulses nicht immer deutlich war. Zu denselben Ergebnissen kam HENSEN, der in einer Reihe wochenlang untersuchter Gesunder regelmäßig den abendlichen Druck um 5—15 mm Hg höher fand als morgens. Auch HENSEN stellte fest, daß die Nahrungsaufnahme wohl zu einer Erhöhung führen kann, daß der abendliche Anstieg jedoch damit in keinem Zusammenhang steht. OLIVER bestätigte diesen Befund ebenso wie WEYSEE und LUTZ, SCHNEIDER und TRUESDELL. Letztere beobachteten ebenfalls einen Anstieg nach den Mahlzeiten, aber davon unabhängig abends höhere Werte als morgens. Aus den Kurven der Untersuchungen von VOELKER geht eindeutig hervor, daß entsprechend den Schwankungen des Blutdruckes auch solche der Pulsfrequenz bestehen, die von der Lebensweise völlig unabhängig sind. Das Maximum liegt gegen 18 Uhr, das Minimum gegen 4 Uhr. Nach den Untersuchungen von HAGEN besteht auch ein Zyklus in der Weite der Capillaren. Abends gegen 18 Uhr finden sich sehr weite Capillaren, die in der Nacht enger werden und am Morgen gegen 2 Uhr die größte Enge aufweisen. Auf die Parallelität dieses Verhaltens zur Temperaturkurve macht HAGEN aufmerksam. Dieser Capillarrhythmus findet sich auch bei Schlaflosigkeit, ist also ebenfalls vom Schlaf unabhängig.

Es sei in diesem Zusammenhang noch erwähnt, daß von GÖNCZY, KISS und ENYEDY auch Schwankungen des Venendruckes im Laufe des Tages gefunden wurden. Sie betragen bei Gesunden 1 ccm H<sub>2</sub>O, bei Neurasthenikern und Hypertonikern waren sie stärker. Doch findet sich in der entsprechenden Untersuchung keine Angabe über einen regelmäßigen Rhythmus. Ebenso sei in diesem Zusammenhang erwähnt, daß von KÖLLNER und THIEL ein rhythmisches Verhalten des Augendruckes festgestellt wurde, derart, daß die Tension morgens höher liegt als abends.

Wir stellen also zusammenfassend fest, daß es einen echten Rhythmus für Puls, Blutdruck, Capillarweite und Augendruck gibt. Die Pulsfrequenz, der Blutdruck und die Capillarweite haben gegen 18 Uhr ihr Maximum, dann sinken sie auch unabhängig vom Schlaf ab zu einem Minimum um 4 Uhr. Der Schlaf wirkt auf diesen Rhythmus nur verstärkend, er stellt nicht die Ursache dar. Die Beobachtung, daß sich ähnliche Umstellungen auch im Tages-schlaf vollziehen, spricht nicht gegen diese Schlußfolgerung. Das Absinken von



Puls und Blutdruck im Tagesschlaf ist lediglich die Folge der Ruhelage wie des Ausschaltens äußerer Reize. Auch die Körpertemperatur sinkt z. B. unter diesen Bedingungen ab, und trotzdem ist der nächtliche Temperaturabfall von dem Schlaf völlig unabhängig. Es darf bei der Beurteilung der zitierten Untersuchungen nicht vergessen werden, daß es kaum einen Faktor gibt, der so stark auf äußere Reize anspricht wie Blutdruck und Puls.

Nach SHEPARD findet mit dem Einsetzen des Schlafes eine Abnahme der abdominellen und eine Zunahme der thorakalen Atmung statt. REED und KLEITMANN fanden in ihren Untersuchungen nicht regelmäßig eine Änderung des Atemtypes. Auch die Änderung in den Atemzügen im Sinne einer verminderten Frequenz bei vermehrter Atemtiefe konnte von den genannten Autoren nicht als ein regelmäßiges Begleitsymptom des Schlafes festgestellt werden. Mitunter bleibt die Atmung mit dem Eintritt des Schlafes nach diesen Untersuchungen völlig unverändert. GUJER maß mit dem Pneumotachographen die Geschwindigkeit der Ausströmung der Atemluft und stellte fest, daß die Atmung im Schlaf charakterisiert ist durch niedrigere Frequenz bei größerer Atemtiefe und größeren Atempausen. Da die Atmung in einem hohen Maße der Willkür unterstellt ist, wird es kaum möglich sein, festzustellen, ob die Änderung in der Atmung, wie sie von den genannten Autoren mit dem Schlaf beobachtet ist, ein echter Rhythmus oder eine Folge des Schlafes ist. Letzteres scheint wahrscheinlicher, da sich nach den Untersuchungen von STRAUB mit dem Schlaf eine Änderung der Erregbarkeit des Atemzentrums vollzieht. Die Frage, ob es einen echten Rhythmus in dem Verhalten der Atmung gibt, muß offen bleiben.

### 3. Der Rhythmus der Körpertemperatur.

Die ersten Untersuchungen über den Tagesverlauf der Körpertemperatur gehen auf JÜRGENSEN zurück, nachdem WUNDERLICH 15 Jahre vorher die Thermometrie als klinische Methode eingeführt hatte. Nach den Untersuchungen JÜRGENSENS, die eine Erweiterung und Bestätigung durch die Beobachtungen von LIEBERMEISTER erfuhren, fällt das Maximum der Temperatur auf die Stunden 17—20, das Minimum auf 2—6 Uhr. Die Differenz zwischen Minimum und Maximum beträgt im Durchschnitt 1°. Das Steigen während des Tages ist nicht gleichmäßig, es ist zu Beginn des Tages am stärksten bis etwa 11 Uhr, dann erleidet die Kurve häufig wieder einen kleinen Abfall. Das Fallen der Kurve ist zwischen 20 und 21 Uhr am stärksten. LIEBERMEISTER stellte bereits fest, daß dieser Temperaturverlauf von den äußeren Faktoren wie Bewegung, Nahrung und Schlaf weitgehend unabhängig ist, glaubt sie aber trotzdem als die Ursache anzusprechen zu müssen mangels einer anderen Erklärung. Auch der durch die Jahrhunderte bedingten Gewöhnung schrieb er einen Einfluß zu.

Durch weitestgehende Ausschaltung der Muskeltätigkeit gelang es JOHANSSON, die täglichen Schwankungen der Temperatur sehr zu reduzieren. Bei umgekehrter Lebensweise sah er auch eine Umkehr des Temperaturverlaufes und schloß daraus, daß die Ursache in körperlicher Arbeit und Bewegung am Tage und in der Ruhe bei Nacht gelegen sein müsse. Auf die Beobachtung HÖRMANNs, der bei einer Stuporösen fand, daß bei Ausschaltung äußerer Reize, insbesondere des Lichtes, Schwankungen der Temperatur ausblieben und die er auch in dem

eben zitierten Sinne deutet, wird später noch in einem anderen Zusammenhang zurückzukommen sein.

Die Frage, wie weit die Lebensweise auf den Verlauf der Temperaturkurve einen Einfluß hat, kann am klarsten durch Beobachtungen bei Umkehr der Lebensweise gelöst werden. Derartige Untersuchungen finden sich recht zahlreich. Es seien hier die älteren Untersuchungen von MOSSO, DEBECZYBSKI, BUCHSER, JÄGER und TOULOUSE und PIÉRON erwähnt. Alle diese Autoren fanden eine Umstellung derart, daß die Maximaltemperatur morgens, die Minimaltemperatur nach dem Tagesschlaf gefunden wurde, und schließen daraus, daß der normale Temperaturverlauf von der Lebensweise abhängig sei. Daß es sich hierbei um einen Fehlschluß handelt, wurde durch die sehr sorgfältigen Untersuchungen von F. G. BENEDICT und SNELL gezeigt. Mittels elektrischer Temperaturregistrierung wurde bei einem Nachtarbeiter, der nachts Versuche an einem Calorimeter zu überwachen hatte, alle 4 Minuten die Rectaltemperatur gemessen. Die Temperaturregistrierung dauerte 12 Nächte lang und am letzten Versuchstag auch einen Tag. Es zeigten sich im Temperaturablauf gewisse Unregelmäßigkeiten, doch geht aus diesen Untersuchungen klar hervor, daß der Grundtyp der Temperaturkurve durch die Umkehr der Lebensweise in keiner Weise beeinflußt wird. Wenn man gegen diesen Versuch noch einwenden könnte, daß der Mangel an Gewöhnung die Ursache für den Versuchsausfall gewesen sei, so wird dieser Umstand durch die weiteren Untersuchungen von BENEDICT endgültig widerlegt. F. G. BENEDICT wiederholte die Untersuchungen an einem Nachtwächter, der seit 8 Jahren ohne Unterbrechung eine umgekehrte Lebensweise durchführte, mit demselben eindeutigen Ergebnis. Der scheinbare Widerspruch zu den oben zitierten Untersuchungen erklärt sich daraus, daß die Lebensweise als solche, also Arbeit, Bewegung, Ruhe und Nahrungsaufnahme, einen Einfluß auf die Temperaturkurve ausüben und die echten Temperaturschwankungen völlig überdecken kann. So wird leicht ein anderer Rhythmus vorgetäuscht. Eine der BENEDICTSchen Beobachtungen analoge wurde auch von POLIMANTI veröffentlicht, der bei einer Versuchsperson, die 6 Jahre nachts arbeitete und tags schlief, auch keine Temperaturumkehr feststellen konnte. Diese Untersuchungen lassen keinen anderen Schluß zu als den, daß der Temperaturrhythmus unabhängig von der Lebensweise erfolgt und an die Tageszeit gebunden ist.

Auch die Beobachtungen von GALBRAITH und SIMPSON sowie die von HILDÉN und STENBÄCK sprechen nicht gegen diese Tatsache. Die genannten Autoren unternahmen Versuche an Vögeln, erstere auch an Affen. Sie fanden, daß eine völlige Umstellung der Lebensweise, d. h. der Beleuchtung wie der Fütterung, auch eine Umstellung der Temperatur zur Folge hatte. Eine Eule zeigte auch unter normalen Bedingungen eine Temperaturumkehr mit nächtlichem Maximum und dem Minimum am Tage. Doch fällt an diesen Untersuchungen auf, daß z. B. HILDÉN und STENBÄCK diese Umstellung erst nach 3—5tägiger Änderung der Lebensweise gelang. Bei einer Taube trat sie erst nach 28—30 Tagen auf, und bei einer Ente ist die Umstellung der Temperatur nie gelungen. Die Umstellung der Temperatur in diesen Versuchen ist sicher nur scheinbar. Vögel sind für diese Versuche insofern ungeeignet, als sie ausgesprochene Augentiere sind und sich bei Beleuchtung lebhaft und tätig und bei Dunkelheit ruhig verhalten. So ist es wahrscheinlich, daß der nächtliche Temperaturabfall nur durch die Bewegungstemperatur überdeckt wurde und

umgekehrt. Dieselbe Kritik übt auch VOELKER, der in seinen eigenen, sehr sorgfältigen Beobachtungen zeigt, wie die Änderung der Lebensweise nicht nur in Form der direkten Umkehr, sondern auch in Form einer Verschiebung um 6—8 Stunden wohl in der Lage ist, die Rhythmen, insbesondere auch den Temperaturrehythmus, zu verschieben, aber nicht völlig aufzuheben. Die Zeiten der Minima und Maxima liegen etwas anders, passen sich aber der Lebensweise nicht völlig an.

Für den nächtlichen Temperaturabfall ist sicher noch die von GESSLER gefundene Tatsache von Bedeutung, daß die chemische Wärmeregulation in der Nacht in ihrer Erregbarkeit herabgesetzt ist. GESSLER stellte fest, daß Wärmeentzug am Tage mit einer sehr viel stärkeren Steigerung des Sauerstoffverbrauches beantwortet wird als in der Nacht.

Wir schließen aus den genannten Untersuchungen, daß die Lebensweise einen Einfluß auf die Temperatur hat und daß sie unter normalen Bedingungen — wie wir das eben für die Beziehungen zwischen Schlaf, Blutdruck und Atmung geschildert haben — den Temperaturablauf gleichsinnig beeinflusst, daß sie aber nicht als die Ursache des Temperaturrehythmus angesprochen werden kann. Es handelt sich auch in dem Temperaturverlauf um einen echten Rhythmus, der nur eine Bindung an die Tageszeit erkennen läßt. Auf die Untersuchungen über das Verhalten der Temperatur bei Ortswechsel wird später einzugehen sein.

#### 4. Der Rhythmus von Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureabgabe.

Mit dem Verhalten der Temperatur hängt das Verhalten des Sauerstoffverbrauches aufs engste zusammen. F. G. BENEDICT und CARPENTER beobachteten

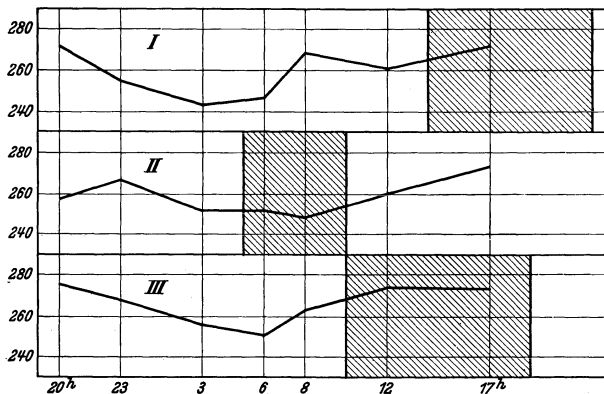


Abb. 1. Tagesschwankungen des O<sub>2</sub>-Verbrauches. (Nach BORNSTEIN und VÖLKER.) Die schraffierten Teile bezeichnen die Schlafperioden.

beim Erwachsenen ebenso wie ARON beim Kind in der Nacht ein Absinken des Grundumsatzes. DELCOURT und MAYER fanden zuweilen ein Absinken, zuweilen aber auch keine Änderung. Sie stellten weiter fest, daß das Absinken des Sauerstoffverbrauches auch bei sitzenden Versuchspersonen ohne Schlaf eintrat. Ferner berichtet KLEITMANN sowie MASON und F. G. BENEDICT über ein leichtes Absinken des

Grundumsatzes im Schlaf. Eingehendere Untersuchungen über die Periodizität des O<sub>2</sub>-Verbrauches sind, soweit ich sehe, erst von BORNSTEIN und VOELKER gemacht worden. Die Versuchsergebnisse von BORNSTEIN und VOELKER sind in der beigegeführten Abb. 1 graphisch aufgezeichnet auf Grund der von ihnen angegebenen Zahlen. Es ergibt sich unabhängig von dem Schlaf — die Schlafperiode wurde in 3 Versuchen, wie aus der Darstellung ersichtlich, variiert — zwischen 3 und 4 Uhr ein Minimum und gegen 17 Uhr ein Maximum. Während

dieser Versuche nahmen die Versuchspersonen keine Nahrung zu sich. Dasselbe Ergebnis hatte auch VOELKER bei seinen Untersuchungen in Hamburg und in Island. Auch hier zeigt sich der Rhythmus in dem Sauerstoffverbrauch unabhängig von der Lebensweise.

Über rhythmische Schwankungen in dem Stoffwechsel, gemessen an der Kohlensäureabgabe wie Stickstoffausscheidung, haben zuerst PETTENKOFER und VOIT sowie SONDÉN und TIGERSTEDT ausführliche Untersuchungen angestellt. Sie fanden dem Temperaturablauf entsprechende Schwankungen des Stoffwechsels. Das Verhältnis der Kohlensäureabgabe in der Nacht zu der am Tage betrug in ihren Untersuchungen 100 : 128 (PETTENKOFER und VOIT) bzw. 100 : 142 (SONDÉN und TIGERSTEDT). JOHANSSON fand auch bei völliger Muskelruhe wie im Hunger eine Herabsetzung der CO<sub>2</sub>-Abgabe in der Nachtperiode von 0 bis 8 Uhr um 3,7%. Das Verhältnis zwischen Nacht und Tag ist unter diesen Versuchsbedingungen wie 100 : 105. Nach den Untersuchungen von VOELKER geht die Kurve der CO<sub>2</sub>-Abgabe der des Sauerstoffverbrauches parallel. Der respiratorische Quotient erfährt also keine Änderungen. Das stimmt auch überein mit den Untersuchungsergebnissen von DELCOURT und MAYER.

Kohlensäureabgabe wie Sauerstoffverbrauch sind also unabhängig von der Lebensführung rhythmischen Schwankungen unterworfen. Das Maximum der Kurve findet sich gegen 17 Uhr, das Minimum gegen 4 Uhr. Die Lebensführung beeinflusst auch diesen Rhythmus gleichsinnig, stellt aber nicht die Ursache dar.

## 5. Der Rhythmus der Blutbestandteile.

a) Rhythmen der Formbestandteile des Blutes. *α) Erythrocyten und Hämoglobin.* Auf Verschiebungen in dem Verhältnis zwischen Formbestandteilen und Plasma deuten ältere Befunde über Schwankungen des spezifischen Gewichtes des Blutes hin. PRICE-JONES und SCHMALTZ fanden unabhängig voneinander, daß das spezifische Gewicht des Blutes morgens höher ist als abends. Letzterer findet z. B. morgens 1,0609, abends 1,0588 als Durchschnitt von 19 Einzelversuchen. In demselben Sinne sprechen die Befunde von O. KLEIN über ein Absinken des Refraktometerwertes gegen Abend. LEAKE, KOHL und STEBBINS berichteten ebenfalls über Schwankungen des spezifischen Gewichtes im Durchschnitt von 0,003. Doch findet sich in dieser Arbeit keine Angabe über eine Bindung dieser Schwankungen an die Tageszeit.

VIERORDT hat als erster Erythrocytenzählungen ausgeführt und bereits festgestellt, daß es etwa 2 Stunden nach der Mittagsmahlzeit zu einem Anstieg der Erythrocytenzahlen kommt. REINERT, der als erster 24stündliche Untersuchungen über die Zahl der roten und weißen Blutzellen wie das Hämoglobin anstellte, bestätigt diese Befunde. Er findet gegen 12 Uhr ein Maximum, dann ein Absinken der Erythrocyten und in der Nacht ein langsames Ansteigen zu einem zweiten Maximum gegen 2 Uhr. SCHWINGE fand bei Zählungen morgens und abends den 19-Uhr-Wert immer niedriger als den 8-Uhr-Wert. Auch von WARD werden diese Untersuchungsbefunde bestätigt. WARD gibt z. B. folgende Zahlen: Um 7 Uhr 4,9 Mill., um 17 Uhr 4,6 Mill. Dieser Befund wird auch von RUD bei sorgfältiger Zählung und unter Beachtung des mittleren Zählfehlers in 4 Fällen 3mal bestätigt. Durch Untersuchungen von BIERRING, LASCH und BILLICH, LEAKE, KOHL und STEBBINS wird weiter ermittelt, daß es bei einwandfreier Methode Schwankungen gibt, die bis zu  $\frac{1}{2}$  Mill. betragen. Bei diesen

Autoren finden sich keine Angaben darüber, daß diese Schwankungen mit einer gewissen Regelmäßigkeit und Beziehung zur Tageszeit erfolgen. Von diesen Befunden abweichend glauben C. SMITH und PRIEST, daß es keine Schwankungen außerhalb des statistischen Fehlers gibt. Ich selbst habe Untersuchungen über diese Frage an 5 Versuchspersonen mit Zählung während 24 Stunden durchgeführt. Es ergaben sich Schwankungen bis zu  $\frac{1}{2}$  Mill. In 3 dieser 5 Beobachtungen liegt der abendliche Wert etwas niedriger als der Morgenwert. Im übrigen konnte ich jedoch nur feststellen, daß die Schwankungen unregelmäßig erfolgen, ohne einen sehr deutlichen Rhythmus erkennen zu lassen. Die Durchschnittskurve dieser 5 Untersuchungen zeigt Werte zwischen 4,9 und 5,1 Mill., die innerhalb der Fehlergrenze liegen. Nach PRICE-JONES soll die Erythrocytengröße während des Tages zunehmen und während der Nacht wieder abnehmen.



Abb. 2. Tagesschwankungen des Hämoglobingehaltes. (Nach LEICHTENSTERN.)

Entsprechend den Schwankungen der Erythrocytenzahlen besteht nach LEICHTENSTERN für das Hämoglobin ein Maximum von 11—13 Uhr und ein Minimum von 16—18 Uhr. Eine 24-Stunden-Kurve der Hämoglobinschwankungen nach LEICHTENSTERN zeigt die nebenstehende Abb. 2.

DREYER, BAZETT und PIERCE untersuchten den Hämoglobingehalt des Venenblutes von Mensch und Ziege. Sie fanden Schwankungen bis 30%. Das Maximum ergab sich etwas früher als LEICHTENSTERN es fand, das Minimum zu derselben Zeit. Diese Befunde werden von WARD bestätigt. Andere Autoren stellen jedoch keine wesentlichen Änderungen fest. So berichtet SCHWINGE darüber, daß er nur 2mal in 15 Fällen das Hämoglobin abends höher als morgens gefunden hat. RUD ebenso wie CHR. SMITH und PRIEST finden überhaupt keine Änderungen. RABINOVITSCH stellte hingegen bei Messungen des Hämoglobingehaltes nach VAN SLYKE fest, daß im Laufe des Tages geringe Schwankungen auftreten, deren Maximum er mit 26% angibt.

Für die Erythrocyten sind demnach physiologische Schwankungen beobachtet, die bis zu  $\frac{1}{2}$  Mill. betragen. Von der Mehrzahl der Autoren wird darüber berichtet, daß in den Schwankungen insofern eine Regelmäßigkeit besteht, als der Morgenwert etwas höher liegt als der Abendwert. Es dürfte sich wahrscheinlich um einen echten Rhythmus handeln, dessen Ausmaße jedoch nicht sehr groß sind und der auch nicht mit allzu großer Regelmäßigkeit zum mindesten beim Gesunden konstatiert wird. Dasselbe gilt wohl auch für den Hämoglobingehalt, zumal die gefundenen Schwankungen sich mit denen der Erythrocyten decken. Der Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrocyten unterliegt demnach im Lauf des Tages keinen Änderungen, der Färbeindex bleibt gleich.

β) *Leukocyten.* Daß die Zahl der weißen Blutzellen Schwankungen unterworfen ist, wurde erstmalig 1850 von NASSE und 1854 von MOLESCHOTT festgestellt. Auf letzteren geht der Begriff der Verdauungsleukocytose zurück. Seit Feststellung eines Anstieges der Leukocyten nach einer Mahlzeit ist in der Literatur ein Streit entbrannt, wie weit die Nahrungsaufnahme als deren Ursache angesprochen werden kann. Dieser Streit ist auch heute noch nicht endgültig

entschieden. Es gibt wohl kaum ein Gebiet klinischer Forschung, auf dem sich in der Literatur derartige Widersprüche und entgegengesetzte Befunde finden. Es soll und kann hier nicht ausführlich insbesondere zu der Frage der Verdauungsleukocytose Stellung genommen werden. Man muß wohl allein aus der Tatsache, daß eine an sich so einfache Fragestellung wie die, ob es nach Nahrungsaufnahme einen Leukocytenanstieg gibt, noch nicht eindeutig entschieden ist, schließen, daß es noch eine Reihe anderer Faktoren gibt, die die Leukocytenzahlen beeinflussen, und daß es zum mindesten nicht angängig ist, die Verschiebungen in der Leukocytenzahl lediglich auf den Einfluß der Verdauung zu beziehen. Dieser Standpunkt wird auch von NAEGELI und von E. F. MÜLLER vertreten.

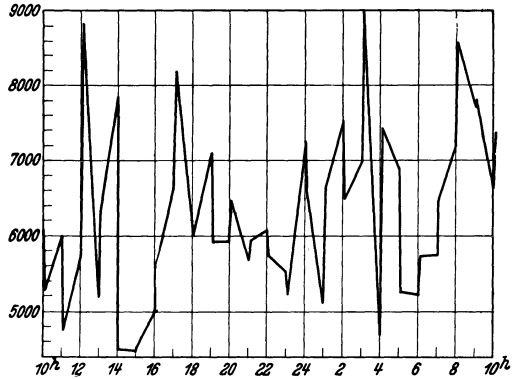


Abb. 3. Tagesschwankungen der Leukocyten im peripheren Blut. (Gezeichnet nach KOBRYNER.)

Wenn man bei Menschen oder Tieren in der üblichen Weise Zählungen der weißen Blutzellen vornimmt, so ergeben sich auch bei sorgfältiger Technik und bei Konstanz der äußeren Faktoren nicht unerhebliche Schwankungen, die bereits in Zeitabständen von 5 Minuten festzustellen sind und — das ist

wiederholt von den verschiedensten Autoren geprüft — außerhalb der Fehlergrenze der Methode liegen. Welche Ausmaße diese Schwankungen annehmen können, soll eine hier nach einem Versuch von KOBRYNER gezeichnete Kurve (Abb. 3) verdeutlichen. Die Schwankungen dieser Kurve betragen bis zu 100% und darüber, doch ist der Grad dieser Schwankungen — das ergibt sich auch eindeutig aus der Literatur — in einem nicht unerheblichen Maße von der Sorgfalt der Technik abhängig.

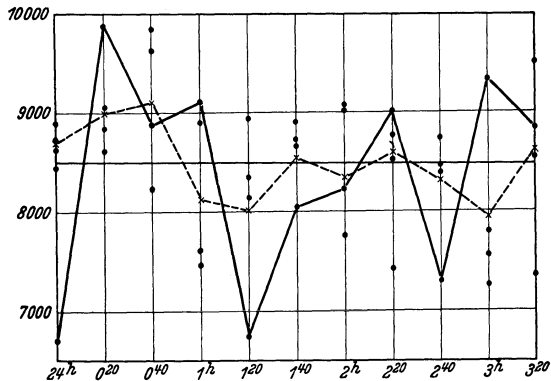


Abb. 4. Tagesschwankungen der weißen Blutzellen, wenn verschiedene Zellzahlen ausgezählt werden. Es bedeuten: Punkte 200 Zellen. Kreuze 800. (Nach PONDER, SASLOW und SCHWEITZER.)

PONDER und Mitarbeiter stellten z. B. fest, und belegten die Verhältnisse durch sehr eindrucksvolle Kurven (s. Abb. 4), die wir hier wiedergeben, daß sich bei sorgfältigster Technik die Schwankungen bis zu 30% vermindern. Aber diese Feststellung ändert nichts an der Tatsache, daß es ständige Schwankungen in der Zahl der Leukocyten in der Peripherie gibt, die sicherlich außerhalb der Fehlergrenze der Methode gelegen sind.

WALTERHÖFER glaubt diese Schwankungen nur auf den Einstich ins Ohr zurückzuführen, womit jedoch das Auf und Ab der Kurve bei längerer

Verfolgung keineswegs befriedigend erklärt werden kann. Es wurde eingangs schon erwähnt, daß als Ursache für einen Leukocytenanstieg in erster Linie die Nahrungszufuhr, und zwar insbesondere das Eiweiß, angeschuldigt wurde. Eine ausführliche Zusammenstellung der diesbezüglichen Literatur, aus der sich aber keineswegs eindeutige Schlüsse ergeben, findet sich bei ARNETH und OSTENDORF. Die Frage ist auch heute noch nicht geklärt. Die Dinge liegen so, daß es mit und ohne Nahrungszufuhr zu einem Anstieg der Leukocyten in den Nachmittagsstunden kommt, daß von einigen Autoren wie CUTLER und BRADFORD aber auch ein Absinken beobachtet worden ist. SZABUNIEWICZ stellte bei Hunden fest, daß dieser Anstieg erst aufhört, wenn die Tiere 2—3 Wochen gehungert haben, und schließt daraus, daß es sich um einen bedingten Reflex handle. Ich weiß nicht, ob man einen Hund, der 3 Wochen gehungert hat und nunmehr keine Schwankungen mehr in der Leukocytenzahl aufweist, noch als einen Organismus ansprechen kann, der sich in seinen Reaktionen und auch in dem rhythmischen Ablauf seiner Lebensvorgänge normal verhält. Außerdem ist es bezüglich der Frage der Verdauungsleukocytose bemerkenswert, daß die Angaben über den Zeitpunkt des Auftretens der Leukocytenvermehrung außerordentlich variieren. Der eben zitierte Autor spricht von einer Verdauungsleukocytose, die 3 Stunden nach der Nahrungsaufnahme auftritt und 10 bis 30 Stunden anhält. Andere finden sie bereits 1—2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme und nicht von so langer Dauer.

Ferner muß bedacht werden, daß es noch andere wirksame Faktoren gibt. Nach den Untersuchungen von COHNSTEIN und ZUNTZ, G. SCHULZ, GARREY und BUTLER sowie RAISKY u. a. kommt es nach Muskeltätigkeit zu einem Anstieg der Leukocyten. GARREY und BUTLER stellten fest, daß bei völliger Ruhelage auch die Zahl der Leukocyten konstant bleibt und sprechen von einem sog. „basal level“. Doch hielten diese Untersuchungen einer Nachprüfung nicht stand, obwohl die Befunde von RAISKY sie zunächst zu bestätigen schienen. SCHWEITZER und MARTIN fanden, daß einmal der „basal-level“, der von GARREY und BUTLER mit 5—6000 angegeben wird, keineswegs vorhanden ist, und daß die Schwankungen auch bei völliger Ruhelage bestehen bleiben. Weiter wurden von BECKER und KNÖPFELMACHER festgestellt, daß die Temperatur, und von HASSELBALCH und HEYERDAHL, JÖRGENSEN und ELLERMANN sowie JACOBSON, daß die Körperlage einen Einfluß hat. Im Stehen sollen die Leukocytenwerte höher sein als im Liegen. Diesen ganzen Untersuchungen, die hier nur in ihren wichtigsten Punkten angeführt werden konnten, ist ein Fehler gemeinsam. Keiner oder kaum einer der zitierten Autoren hat sich nämlich die Frage vorgelegt, wie weit die gefundenen Änderungen auf dem schon in der älteren Literatur wiederholt erwähnten „physiologischen“ Rhythmus beruhen. Jede von den Autoren gefundene Änderung wurde als Antwort auf die entsprechende Variation von äußeren Bedingungen, also körperliche Bewegung, statische Momente, Temperatur usw. angesprochen. Das ist meines Erachtens ein Hauptgrund für die Widersprüche. Es soll durchaus nicht verkannt werden, daß die gesamten äußeren Faktoren auch die Leukocytenzahlen beeinflussen. Doch lassen sich die großen Widersprüche nur so erklären, daß alle diese Faktoren keineswegs als die alleinige Ursache der Leukocytenschwankungen gelten können, sondern daß hier noch eine Reihe anderer, uns zunächst nicht ersichtlicher Faktoren mit im Spiele ist.

Die als physiologisch anzusprechenden Schwankungen wurden zuerst von REINERT festgestellt, der an sich selbst an 10 aufeinanderfolgenden Tagen zu verschiedenen Tages- und Nachtzeiten Leukocytenzählungen vorgenommen hat. Die von ihm an den verschiedenen Tagen gefundenen Schwankungen des Leukocytenverlaufes decken sich nicht. Ihnen allen ist aber das eine gemeinsam, daß nachmittags etwa gegen 16—18 Uhr ein konstanter Anstieg auftritt. Dieser von REINERT erhobene Befund des abendlichen Anstiegs wurde bis in die jüngste Zeit bei sorgfältiger Zählung immer wieder konstatiert. Ich führe hier die entsprechenden Untersuchungen an, die ich in der Literatur habe finden können. Es sind dies: SCHWINGE, JAPHA, ELLERMANN und ERLANDSEN, WEILL, SABIN, CUNNINGHAM, DOAN und KINDWALL, DOAN und ZERFAS, SHAW, MEDLAR, C. SMITH und McDOWELL, MARTIN, PONDER, SASLOW und SCHWEITZER, ZIRM und BAUERMEISTER, sowie A. JORES. Diesen Untersuchungen gegenüber stehen nur zwei Autoren, die in den Schwankungen der Leukocyten einen besonderen Rhythmus nicht finden konnten, das sind KOBRYNER sowie MICHAILOW. Es muß betont werden, daß in den oben angeführten Untersuchungen die äußeren Faktoren immer sehr beachtet worden sind, und daß ein Teil der Untersuchungen z. B. von SABIN und Mitarbeitern sowie von C. SMITH bei Nahrungskarenz sowie bei Verschieben der Mahlzeiten ebenso ausfielen. In 16 diesbezüglichen Untersuchungen wird also 14mal der Leukocytenanstieg in der Zeit zwischen 17 und 20 Uhr festgestellt. In Anbetracht der sonst so widerspruchsvollen Leukocytenliteratur eine bemerkenswerte Übereinstimmung der Ergebnisse!



Abb. 5. Leukocyten-tageskurve nach SHAW.

Bezüglich des weiteren Verlaufes der Tageskurve der Leukocyten, die durchaus nicht bis zum abendlichen Gipfel geradlinig ansteigt, weichen jedoch die Ergebnisse wieder etwas weiter voneinander ab. Einen regelmäßigen Rhythmus neben dem abendlichen Anstieg glaubten als erste SABIN, CUNNINGHAM, DOAN und KINDWELL zu finden. In dieser Untersuchung wurden die Leukocyten alle 15 Minuten gezählt. Das Ergebnis war in 6 Beobachtungen ein regelmäßiges Schwanken der Leukocytenzahlen in stündlichen Abständen. Doch ist dieser Befund von späteren Untersuchern nicht bestätigt worden. SHAW prüfte als erster diese Ergebnisse SABINs nach. Er fand auch bei Zählungen alle 15 Minuten Schwankungen, die zwischen 10 und 30% lagen mit einem höheren Gipfel nachmittags als morgens. Doch konnte er den stündlichen Zyklus nicht bestätigen. In seinen eigenen 24-Stunden-Versuchen ergaben sich Wellen von 6 Stunden Dauer. SHAW spricht von Ebbe und Flut. Am Vormittag findet sich eine Ebbe, am Nachmittag eine Flut, die zum abendlichen Gipfel ansteigt und bis 22 Uhr abebbt. Dann folgt kurz nach Mitternacht die zweite Flutwelle, die zum Vormittag hin abebbt, deren Höhepunkt aber nicht den abendlichen Höhepunkt erreicht (s. Abb. 5). Diese Befunde der 6stündigen Flutwellen erinnern an die von KOBRYNER, der bei seinen an sich sehr starken



Schwankungen — sie wurden oben zitiert — Wellen von etwa 5 Stunden Dauer, jedoch ohne eine feste Beziehung zur Tageszeit feststellte. Auch PONDER, SASLOW und SCHWEITZER konnten diese Befunde SABINs nicht bestätigen. Bei sorgfältiger Zählung, Auszählung von 800 Zellen, fanden die Autoren Schwankungen von 8%, die außerhalb der Fehlergrenze liegen, aber eine Regelmäßigkeit bis auf den abendlichen Anstieg nicht aufwiesen. So werden auch die Ebbe- und Flutwellen SHAWs von diesen Autoren nicht bestätigt.

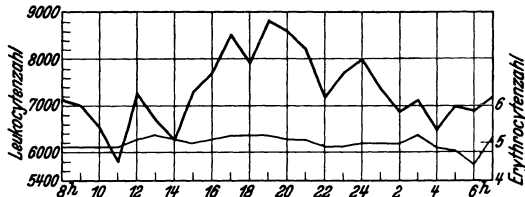


Abb. 6. Tagesschwankungen der Leukozyten und Erythrocyten. Durchschnitt aus je 7 Versuchen. (Eigene Beobachtung.)

Doch zeigen die Befunde von ZIRM und BAUERMEISTER ähnliche Flutwellen wie bei SHAW mit 2 Maxima und 2 Minima, nur daß die Zeiten für die Maxima und Minima etwas variieren. Nach ZIRM und BAUERMEISTER liegen die Maxima

um 5 und um 13 Uhr. Ich selbst konnte an 7 Untersuchungen mit stündlichen Zählungen während 24 Stunden den abendlichen Gipfel ebenfalls sehr konstant feststellen, und auch meine Kurven lassen gewisse Ähnlichkeiten mit denen von SHAW erkennen. Am Vormittag etwa gegen 10 Uhr findet sich ein Minimum (Ebbe), dann steigt — um mit SHAW zu reden — die Flutwelle bis gegen Abend hin an. Das Maximum habe ich in einigen Fällen erst etwa gegen

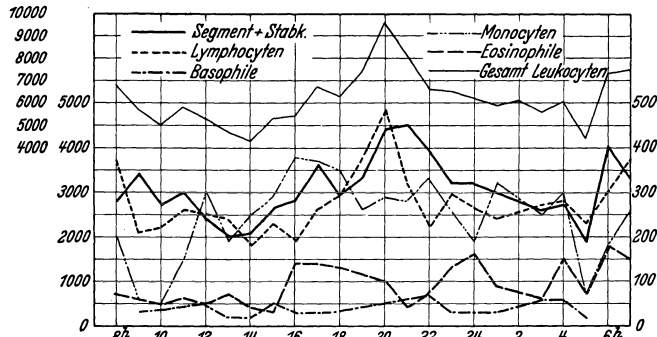


Abb. 7. Tagesschwankungen der weißen Blutzellen. (Eigene Beobachtung.)

20 Uhr gefunden. Es ebbt dann bis gegen 23 Uhr ab. Um Mitternacht, bzw. kurz nach Mitternacht, fand sich auch regelmäßig ein weiterer Anstieg, der aber nicht die Höhe des abendlichen erreicht, und bis zum Vormittag abklingt. Die aus meinen 7 Untersuchungen gewonnene Durchschnittskurve gebe ich in der Abb. 6 wieder.

Die Frage, wie weit die einzelnen weißen Zellarten an den Schwankungen teilnehmen, ist auch verschiedentlich Gegenstand von Untersuchungen gewesen. Besonders sorgfältige und eingehende Untersuchungen unter Berücksichtigung aller in Frage kommenden Zellarten nahmen SABIN und Mitarbeiter vor. Sie stellten fest, daß die Schwankungen der Gesamtleukozyten im wesentlichen von den Neutrophilen geteilt werden, während die Lymphocyten einem anderen Rhythmus mit etwas längerem Zeitintervall folgen. Ich habe in zwei meiner

eben zitierten Versuche auch die Ausstriche mit angefertigt und fand bei Auszählen von je 200 Zellen pro Ausstrich, daß, wie die Kurve (Abb. 7) dies zeigt, Neutrophile ebenso wie Lymphocyten im wesentlichen an den Schwankungen teilnehmen, daß das prozentuale Verhältnis zwischen den einzelnen Zellen aber während 24 Stunden keine wesentlichen Unterschiede aufweist.

Es wurde oben schon erwähnt, daß die von den verschiedenen Autoren angeführten äußeren Ursachen nicht in der Lage sind, den regelmäßigen Rhythmus der Leukocyten zu erklären. Es muß aber noch kurz zu der Frage Stellung genommen werden, wie weit es sich bei diesen Rhythmen nur um Verschiebungen in der Verteilung der Leukocyten handelt, da ja aus äußeren Gründen immer nur die Leukocyten der Peripherie gezählt worden sind. Hier ist es vor allem E. F. MÜLLER, der die Zählung der peripheren Leukocyten nur als Ausdruck eines steten Wechsels in der Verteilung anspricht. Nach ihm besteht in der Gefäßinnervation ein „splancho-peripherer Antagonismus“ derart, daß eine parasymphatische Erweiterung der Splanchnicusgefäße eine Verengung der Gefäße in der Peripherie zur Folge hat und umgekehrt. Da nach diesem Autor weiter das parasymphatische Übergewicht mit einer Vermehrung der Leukocyten, das sympathische mit einer Verminderung einhergeht, so bezieht er die Schwankungen der Leukocyten in der Peripherie auf das dauernde Wechselspiel der vegetativen Innervation, das unter anderem seinen Ausdruck in der rhythmischen Tätigkeit des Magens findet. So findet E. F. MÜLLER auch ein analoges Verhalten der Leukocyten der Peripherie mit der Tätigkeitskurve des Magens. Er versucht, diese Theorie noch weiter zu stützen, indem er bei Ratten nach deren Tötung durch Luftembolie ein antagonistisches Verhältnis zwischen dem Leukocytengehalt der Leber und dem der Peripherie feststellt. GLASER und BUSCHMANN haben beim Kaninchen die Leukocytenzahl im Capillarblut des Ohres mit der des Venenblutes verglichen und fanden auch im Venenblut Schwankungen, aber nur in 30% der Fälle. SHAW glaubt auf Grund einiger Tierversuche, daß die Schwankungen der Leukocytenzahlen von allen Organen geteilt werden. SABIN und Mitarbeiter untersuchten Ohrvenen und Herzblut des Kaninchens und fanden gleiche Zahlen. Als Ursache dieser Schwankungen sprechen SABIN und Mitarbeiter von „Leukocytenschauern“, in denen die Leukocyten periodisch zugrunde gehen und entsprechend neu ausgeschüttet werden. Durch diese Theorie angeregte Untersuchungen von DOAN und ZERFAS stellten fest, daß sich im Knochenmark auch jeweils die überwiegende Mehrzahl der Zellen in demselben Reifungszustand befindet. Damit würden die rhythmischen Schwankungen der Leukocyten der Peripherie auf eine rhythmische Tätigkeit des Knochenmarkes zurückgeführt. Diese Theorie wird von SHAW und vor allem von PONDER und Mitarbeitern deswegen abgelehnt, weil sie die Leukocytenschauern nicht feststellen konnten. Die Frage, wie weit die Schwankungen der Peripherie nur Änderungen in der Verteilung sind, kann auf Grund der zitierten Literatur einstweilen noch nicht sicher entschieden werden<sup>1</sup>.

Für unser Problem ist aus den zitierten Untersuchungen soviel mit Sicherheit zu ersehen, daß es in dem Gehalt des peripheren Blutes an Leukocyten einen

<sup>1</sup> Anmerkung bei der Korrektur: Eigene Untersuchungen zu dieser Frage ergaben, daß die Schwankungen der Zahl der Leukocyten sich im Herzblut wie dem Blut der unteren Hohlvene ebenso finden, nur sind die Ausmaße im peripheren Blut größer.

regelmäßigen Rhythmus gibt, dessen konstantes Phänomen ein Anstieg in den Abendstunden und ein Minimum in den Vormittagsstunden ist, und daß dieser Rhythmus sich von den äußeren Faktoren als weitestgehend unabhängig erweist und damit in die Reihe der bereits besprochenen tagesperiodischen Vorgänge eingereiht werden muß.

$\gamma$ ) *Thrombocyten*. Angaben über die Schwankungen der Blutplättchen finden sich in der Literatur nur in einer Arbeit von KRANZFELD vermerkt. In diesen Untersuchungen wurden die Plättchen von 10—23 Uhr bei 2stündlichen Entnahmen nach der Methode von FONIO gezählt. Der Verfasser berichtet über einen Anstieg bis 16 Uhr und einen Abfall bis 22 Uhr. Eine nach diesen Zahlen gezeichnete Kurve hat das in der Abb. 8 wiedergegebene Bild.

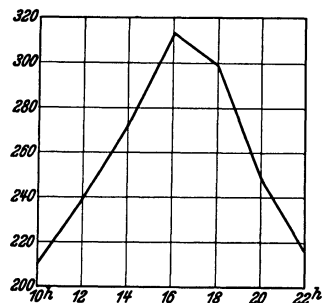


Abb. 8. Tagesschwankungen der Thrombocyten. (Gezeichnet nach KRANZFELD.)

SABIN und Mitarbeiter berichten, daß sie für die Thrombocyten ein ähnliches Verhalten gefunden hätten wie für die Leukocyten, doch fehlen genaue Angaben, insbesondere zahlenmäßige Unterlagen.

Nach VIERORDT bestehen auch Schwankungen in der Gerinnungszeit. Er fand in den Stunden vor dem Essen im Durchschnitt 8,6 Minuten, 2—3 Stunden nach dem Essen 10 Minuten. In der neueren Literatur habe ich keine Angaben finden können, die sich mit dieser Frage beschäftigen.

$\delta$ ) *Die Blutsenkungsgeschwindigkeit*. Die Frage, wie weit es Tagesschwankungen der Blutsenkung gibt, wird von den meisten Autoren verneint bzw.

angegeben, daß diese Schwankungen so geringfügig seien, daß sie keine Rolle spielen (RUNGE, BENNIGHOF, H. LÖHR, PREININGER, LEFFKOWITZ). Im Hinblick auf die eigenen Befunde scheint mir jedoch die Tatsache bemerkenswert, daß eine Reihe Autoren doch darüber berichten, daß die Senkung gegen Abend eine Beschleunigung erfahren kann (GRAGERT, KATZ und LEFFKOWITZ, KATZ und RABINOWITSCH-KEMPNER) und daß in pathologischen Fällen Schwankungen bis zu 20 mm beobachtet worden sind (WESTERGREN). KATZ und LEFFKOWITZ vermuten eine gewisse Parallelität zu dem Temperaturverlauf. Doch auch diese Autoren legen diesen Schwankungen keine Bedeutung bei. IMANOW und BASILEWITSCH fanden Änderungen in der Senkungsreaktion im Zusammenhang mit den Aktivitätsphasen des Magens. Sie gingen bei diesen Untersuchungen von der Anschauung russischer Autoren aus, daß zwischen den Schwankungen der Leukocyten und den Aktivitätsphasen des Magens Beziehungen beständen (s. auch E. F. MÜLLER). Sie fanden, daß die Senkung während der Aktivitätsphasen eine Verlangsamung während Mitte bis Schluß der Ruheperiode eine Beschleunigung erfährt. Die angegebenen Schwankungen sind nicht unerheblich; sie betragen nach der Methode von LINZENMEYER 8 Stunden 45 Minuten bis 6 Stunden 15 Minuten. Ich habe diese Befunde kürzlich gemeinsam mit STRUTZ nachgeprüft und konnte sie nicht bestätigen. Während der Ruhe und Aktivitätsphasen des Magens blieb die Senkungsgeschwindigkeit nach dem WESTERGRENSchen Prinzip völlig gleich.

Zur Klärung der Frage, wie weit es regelmäßige Tagesschwankungen der Senkung gibt, haben A. JORES und STRUTZ Untersuchungen unternommen, in denen 2stündlich nach dem Prinzip von WESTERGREN in Form der Mikro-

methode nach KANITZ Bestimmungen der Senkungsgeschwindigkeit während 24 Stunden in normalen wie pathologischen Fällen unternommen wurden. Die Ergebnisse fielen sehr eindeutig aus. Es zeigten sich mit großer Regelmäßigkeit Schwankungen mit einem abendlichen Gipfel (s. Kurve, Abb. 9). Das Ausmaß der Schwankungen war in den einzelnen Fällen verschieden, es betrug aber auch beim Normalen bis zu 50%. Nur wenn die Senkungswerte sehr niedrig sind (etwa 2—3 mm pro Stunde), ist die abendliche Beschleunigung nicht deutlich, die Kurve verläuft dann ziemlich unregelmäßig. Diese Befunde stehen in bester Übereinstimmung mit denen von LANG über eine abendliche Verschiebung des Bluteiweißbildes zur grob dispersen Seite. Auf die Verhältnisse unter pathologischen Bedingungen wird später zurückzukommen sein.

**b) Rhythmen der Plasmabestandteile.** In dem Verhältnis zwischen den Formelementen des Blutes zum Plasma findet nach den zitierten Untersuchungen von GOLLWITZER-MEYER und KROETZ eine offenbar an den Schlaf gekoppelte Verschiebung statt. Der Hämatokritwert wird niedriger, das Blut also etwas wässriger.

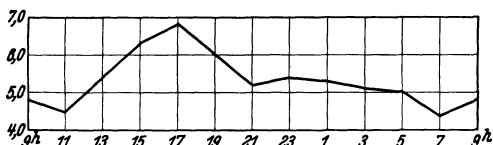


Abb. 9. Tagesschwankung der Blutsenkung. Durchschnittskurve aus 8 Versuchen. (Eigene Beobachtung.)

Das Blut ist demnach in der Nacht eiweißärmer als am Tage. FARKAS fand eine gewisse Gesetzmäßigkeit. Das Gesamteiweiß nimmt gegen Abend ab, und es tritt eine Verschiebung in den Eiweißfraktionen zugunsten des Globulins ein. Diese Befunde wurden von LANG nachgeprüft und bestätigt. In 15 von 20 Fällen findet der Autor eine „überraschende Übereinstimmung“ derart, daß gegen Abend eine Globulinvermehrung auftritt. Nur 3 Fälle zeigten keine Schwankungen und 2 einen Anstieg des Albumins. Gleichzeitig mit dem Globulinanstieg fand sich in den 15 Fällen auch ein Anstieg des Schwefelgehaltes.

Über die Verschiebungen weiterer Plasmabestandteile, insbesondere soweit sie an den Schlaf gekoppelt sind, wurde oben schon berichtet, wie Kohlensäure-, Bicarbonat- und Phosphoranstieg. Im Gegensatz zu den Befunden von GOLLWITZER-MEYER und KROETZ stellte ich bezüglich des Verhaltens des Chlorgehaltes des Gesamtblutes fest, daß auch unabhängig vom Schlaf der Chlorgehalt in der Nacht absinkt, am Morgen seinen höchsten Wert erreicht. Dieser Befund steht mit der Chlorausscheidung im Harn in Übereinstimmung, die sich in der Nacht vermindert und in den frühen Vormittagsstunden vermehrt. Auf gewisse Widersprüche in der Literatur bezüglich des Calciums, von dem es noch nicht feststeht, ob es sich mit dem Schlaf verschiebt, wurde oben schon hingewiesen. Hier an dieser Stelle sind noch die Untersuchungen von HOLMQUIST zu erwähnen, der einen ganz regelmäßigen Rhythmus fand. HOLMQUIST mißt diesem Befund insofern eine Bedeutung zu, als das Calcium nach den Untersuchungen von DEMOLE gewisse Beziehungen zum Schlaf hat, und weiter steht dieser Befund in Übereinstimmung mit den von HOLMQUIST und von EULER gefundenen Schwankungen im Adrenalinegehalt, auf die später noch eingegangen werden soll. Über regelmäßige Schwankungen im Gehalt des Blutes an Reststickstoff hat FORSGREN berichtet, der drei

Nephritiker mit erhöhtem Rest-N untersuchte. Er fand von der Nahrungszufuhr unabhängige Schwankungen, die aber eine übereinstimmende Gesetzmäßigkeit nicht erkennen ließen. Ich habe selbst die Verhältnisse beim Normalen geprüft, ohne nennenswerte Unterschiede zu finden. Eine Durchschnittskurve von 4 Versuchspersonen bei 4stündlichen Entnahmen während 24 Stunden ergab Werte, deren Maximum um 16 Uhr mit 36,1 mg-% und deren Minimum um 20 Uhr mit 34,4 mg-% lag. KASAM TASHIRO konnte beim Kaninchen ebenfalls keine Tagesschwankungen des Blut-RN feststellen. Auf die rhythmischen Schwankungen von Blutzucker und Bilirubingehalt des Blutes soll später in einem anderen Zusammenhang eingegangen werden.

### 6. Der Rhythmus der Wasserausscheidung.

Die ersten Beobachtungen über die zeitlichen Verhältnisse der Wasserausscheidung gehen auf SCHWEIG (1843) und auf VOGEL (1854) zurück. Diese Autoren berichteten bereits über eine kleinere Harnmenge in der Nacht als am Tag. 1845 erfolgte von ZEHETMEYER schon die erste Mitteilung über die Umkehr der zeitlichen Verhältnisse der Wasserausscheidung, die wir als Nykturie bezeichnen. In der älteren Literatur finden sich weitere Beobachtungen bei FALK, SPECK und bei WILSON. Doch gehen die ersten ausführlichen und auch heute noch grundlegenden Untersuchungen über diese Fragen auf QUINKE und seine Mitarbeiter zurück. QUINKE beobachtete als erster die morgendliche Harnflut und stellte fest, daß diese nur dann deutlich ist, wenn nach dem Erwachen die Ruhelage noch einige Zeit beibehalten wird. Nach dem Aufstehen und ebenso, wenn die Untersuchungsperson wieder einschläft, bleibt die morgendliche Harnflut aus. Aus dieser Beobachtung wie aus den Versuchen von LAEHR, der die nächtliche Harnverminderung nur dann fand, wenn er nachts in waagerechter Körperlage schlief, schließt QUINKE, daß diese die Harnausscheidung fördert. Der Schlaf übt hingegen eine Hemmung aus. Überdies wirken in der Nacht mangelnde Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr in demselben Sinne. Diese Untersuchungen wurden auch von WENDT, einem Schüler QUINKES, bestätigt. GLUM stellte fest, daß das normale Verhältnis von Tag- zu Nachtharn sich wie 3 : 2 verhält. Die Erklärung, die QUINKE dem Phänomen der nächtlichen Einschränkung der Flüssigkeitsausscheidung gibt, hat bis auf den heutigen Tag allgemeine Anerkennung gefunden, obwohl schon zu der Zeit, als die QUINKESchen Untersuchungen erschienen, Beobachtungen vorlagen, die dafür sprachen, daß der Schlaf nicht die Ursache der Harn einschränkung sein könne. SUTER und MEYER registrierten bei einem Knaben, der eine vollständige Blasenektomie hatte, die Harnausscheidung und vermerkten schon in ihren Protokollen, daß der Schlaf keine direkte Beziehung zu der nächtlichen Diureseshemmung hatte.

Für die Frage, wie weit der Schlaf die Wasserausscheidung hemmt, sind die Untersuchungen bei Umstellung der Lebensweise besonders wichtig. CAMPBELL und WEBSTER fanden, daß weder tags hungern noch nachts essen, noch eine für 5 Tage durchgeführte völlige Umkehr der Lebensweise an den zeitlichen Verhältnissen der Wasserausscheidung etwas änderte. Auch KLEITMANN beobachtete in seinen Untersuchungen über verlängerten Schlafentzug keine Änderung in dem Verhältnis zwischen Tag- und Nachtharn. SIMPSON gab während 24 Stunden bei Nahrungskarenz 2stündlich dieselbe Wassermenge zu

trinken und stellte ebenfalls fest, daß die nächtliche Harneinschränkung bestehen blieb. Auch aus den Versuchen von VOELKER ergibt sich dasselbe Bild. Weder die Umkehr noch die Verschiebung der Lebensweise ändert etwas an der nächtlichen Diuresehemmung. SIMPSON, der bei seinen Untersuchungen auch von der Annahme ausging, daß der Schlaf die Ursache für das Phänomen sein könne, prüfte die Wasserausscheidung in 17 Fällen während des Tagesschlafes und fand in diesen 17 Fällen nur einmal nach dem Schlaf eine kleinere Urinmenge als in der vorhergehenden und folgenden Wachperiode.

Ich selbst habe Untersuchungen zu dieser Frage an 10 Nachtwachen ausgeführt. Die Flüssigkeitszufuhr wurde über 24 Stunden gleichmäßig verteilt, die Nahrungszufuhr erfolgte nur in der Nachtperiode. Das Ergebnis war, daß das Verhältnis von Tag- zu Nachtharn keine Änderung erfuhr. Es zeigte sich sogar eine noch weitere Verschiebung zugunsten des Tages. Die Ruhelage am Tage fördert die Wasserausscheidung, wie schon von QUINKE und nach ihm von einer ganzen Reihe anderer Untersucher (SEYDERHELM und GOLDBERG u. a.) gefunden wurde. Der Schlaf als solcher kann demnach eine Hemmung auf die Wasserausscheidung nicht ausüben. In meinen Untersuchungen überzeugte ich mich davon, daß die Umstellungen des Schlafes im Tagesschlaf der Nachtwachen vorhanden waren. Da sich unter meinen Versuchspersonen auch eine befand, die seit 8 Jahren ununterbrochen als Nachtwache tätig war, kann der Versuchsausfall auch nicht an mangelnder Gewöhnung an die Umstellung der Lebensweise gelegen sein.

Gegen diese Untersuchung hat kürzlich MOLNÁR Einwände erhoben, die hier erörtert werden müssen. MOLNÁR meint und zeigt dies an einigen Beispielen, daß das Verhältnis von Tag- zu Nachtharn nur dadurch zustande kommt, daß die morgendliche Harnflut zur Tagesmenge gerechnet wird. Wenn man in der Bilanz die morgendliche Harnflut fortläßt, wird die pro Stunde sezernierte Harnmenge am Tag und in der Nacht gleich. Abgesehen davon, daß die morgendliche Harnflut auch ein cyclisches Phänomen ist, das sich durch äußere Faktoren nicht erklären läßt, kann ich die MOLNÁRsche Beobachtung aus meinen Zahlen nicht bestätigen. In der von mir mitgeteilten Tabelle über die Untersuchungen an Nachtwachen finden sich drei Versuche, in denen die morgendliche Harnflut fehlt, und trotzdem ist das Verhältnis von Tag- zu Nachtharn unverändert. Außerdem ergibt sich aus derselben Tabelle eindeutig, daß das Mittel der Harnausscheidung in den Nachtstunden kleiner ist als in den Tagesstunden. Die MOLNÁrschen Einwendungen treffen auf meine Untersuchungen demnach nicht zu.

Die Harnausscheidung ist von der Lebensweise völlig unabhängig, insbesondere übt der Schlaf eine Hemmung auf die Wasserausscheidung nicht aus. Die Umstellungen des Schlafes, der Anstieg der alveolaren Kohlensäurespannung und die daran geknüpften Folgen vollziehen sich im Tagesschlaf der Nachtwachen wie im Nachtschlaf. Trotzdem findet keine Verminderung der Harnmenge am Tage statt.

Außer dem Schlaf wird vor allem noch seit QUINKE die mangelnde Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr als Ursache angesprochen. Auch in dieser Richtung liegen eine Reihe von Untersuchungen vor, die bereits eingangs zitiert wurden; so die von CAMPBELL und WEBSTER, die tags hungern und dursten, nachts essen und trinken ließen, die von SIMPSON, der die Flüssigkeitszufuhr über 2 Stunden gleichmäßig verteilte sowie eigene Untersuchungen, in denen ebenfalls die Flüssigkeitszufuhr 2stündlich gleichmäßig verabreicht wurde. In allen diesen Untersuchungen ergab sich keine Änderung in den zeitlichen Verhältnissen der

Wasserausscheidung. Das Minimum liegt zwischen 24 und 4 Uhr und das Maximum in den Vormittagsstunden zwischen 8 und 12 Uhr.

Auch gegen diese Untersuchungen hat MOLNÁR Einwände erhoben, weil das Nahrungs- und Oxydationswasser, das tags zugeführt wird, nachts nicht berücksichtigt worden sei. Das trifft für meine Untersuchungen zu, für die von CAMPBELL und WEBSTER sowie SIMPSON nicht. Ich glaube auch nicht, daß dadurch ein so wesentlicher Versuchsfehler bedingt ist, obwohl die von MOLNÁR mitgeteilten Untersuchungen, in denen er das Oxydationswasser und Nahrungswasser berücksichtigt, dies darzutun scheinen. Für alle Wasserversuche ist der jeweilige Wasserbestand wie Wasserbedarf des Organismus von großer Bedeutung. Wenn beides überschritten wird, so kommt es auch nachts zur vermehrten Harnausscheidung. Ich habe selber ebenso wie FORSGREN Versuche publiziert, aus denen hervorgeht, daß Wasserversuche nachts zuweilen anders ausfallen als tags. Auch diesen Punkt meiner Untersuchungen hat MOLNÁR nachgeprüft und nicht bestätigt. Ich stimme ihm in dieser Hinsicht durchaus zu. Schon damals berichtete ich, daß ich den schlechteren Ausfall eines Wasserversuches nachts in 5 Fällen nur 2mal gesehen habe. Meine weiteren Erfahrungen gehen dahin, daß es in der Tat ein sehr viel selteneres Ereignis ist als ich früher annahm. Die nächtliche Diuresehemmung läßt sich leicht durch vermehrte Wasserzufuhr durchbrechen. In diesem Sinne scheinen die Untersuchungen zu sprechen, die MOLNÁR für die Tatsache anführt, daß die Harn einschränkung nachts nur die Folge der fehlenden Flüssigkeitszufuhr ist. Die zugeführten Flüssigkeitsmengen (317 ccm 4stündlich) sind relativ groß. Am ersten Tage des Versuches ist die nächtliche Harn einschränkung noch deutlich, an den folgenden Tagen ergibt sich sogar eine Nykturie. Vermehrter Wasserbestand des Organismus, vermehrt disponibles Wasser verursachen eine Nykturie, wie ich es in diesbezüglichen Untersuchungen dargetan habe. So glaube ich, daß die Untersuchungen von MOLNÁR nicht in der Lage sind, nicht nur die von mir, sondern auch die von den zitierten anderen Untersuchern gefundenen Ergebnisse zu widerlegen. Wenn die Flüssigkeitszufuhr sich den Bedürfnissen des Organismus anpaßt — wie es normalerweise spontan und unkontrolliert der Fall ist — besteht der Rhythmus in der Wasserausscheidung völlig unabhängig von den äußeren Faktoren.

Bei der Abhängigkeit der Nierentätigkeit von Durchblutung und Blutdruck lag es nahe, in dem nächtlichen Abfall des Blutdruckes die Ursache für die Harn einschränkung zu sehen. Doch ist diese Theorie eindeutig zu widerlegen, denn die Einschränkung der Flüssigkeitsausscheidung nachts läßt sich auch dann beobachten, wenn der Blutdruck nicht abfällt. Ferner zeigt sich, daß zwischen dem Eintritt der Blutdrucksenkung im Schlaf und dem Eintritt der Flüssigkeitseinschränkung keine Beziehungen bestehen.

Kurz erwähnen möchte ich noch eine Theorie zur Erklärung des Phänomens, die sich in der älteren Literatur findet. Die Theorie sagt, daß die Harn einschränkung in der Nacht durch eine Rückresorption des Wassers in der Blase verursacht sei (ASHDOWNS, BRÜCKE). Sie wurde von POSNER und EDLEFSEN endgültig widerlegt und hat in der neueren Literatur keinerlei Verfechter mehr gefunden.

Wir stellen also fest, daß es sich bei der Wasserausscheidung um ein cyclisches Phänomen handelt, einen echten 24-Stunden-Rhythmus, der sich unabhängig von der Lebensweise vollzieht. Auch hier sei betont, daß die Lebensweise, insbesondere die fehlende Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr in der Nacht, verstärkend auf diesen Rhythmus einwirkt, aber nicht als seine Ursache angesprochen werden kann.

## 7. Der Rhythmus in der Ausscheidung fester Substanzen.

Auch die Ausscheidung einer großen Reihe fester Substanzen verteilt sich über 24 Stunden nicht gleichmäßig, sondern folgt einem Rhythmus. SCHWEIG

hat als erster 1843 festgestellt, daß die Harnsäureausscheidung nachts geringer ist als am Tage. HEGAR fand dasselbe 1853 für die Chlorausscheidung und SPECK 1882 ein entgegengesetztes Verhalten für den Phosphor. Phosphor wird in der Nacht vermehrt, am Tage vermindert ausgeschieden. SONDÉN und TIGERSTEDT sowie ROSEMANN berichten darüber, daß die Stickstoffausscheidung nachts geringer ist als am Tage. ROSEMANN stellte überdies fest, daß in den Morgenstunden eine vermehrte Stickstoffausscheidung stattfindet und daß der Schlaf, der zunächst auch wieder als Ursache für dieses Phänomen angesprochen wurde, mit der verminderten N-Ausscheidung nichts zu tun hat. Im Tagesschlaf konnte ROSEMANN keine Einschränkung der N-Ausscheidung finden. Diese Untersuchungen der älteren Literatur wurden später vielfach bestätigt und weiter ausgebaut. Es seien hier erwähnt: LEATHES, CATHCART, KENNAWAY und LATHES, COHEN und DODDS, BROADHURST und LEATHES, KLEITMANN, CAMPBELL und WEBSTER, SIMPSON u. a. Die bereits zitierten älteren Untersuchungen bezüglich der Ausscheidung von Harnsäure, Chlor und Stickstoff wurden von diesen Untersuchern bestätigt. Es fanden sich außerdem entsprechende Schwankungen in der Ausscheidung des Kreatinins und der Aminosäuren (CAMPBELL und WEBSTER) wie der organischen Säuren (JOFFÉ, MAINZER und SCHERER). Die Verhältnisse werden am besten durch die nebenstehende Tabelle, wie durch Abb. 10 charakterisiert.

| Substanz  | Maximum | Minimum |
|---|---------|---------|
| Spezifisches Gewicht . . .                        | 2—4     | 8—10    |
| H-Ionenkonzentration und Titrationsacidität . . . | nachts  | 8—10    |
| Ammoniak . . . . .                                | nachts  | 8—10    |
| Phosphor . . . . .                                | 2—4     | 12      |
| Stickstoff . . . . .                              | 8—10    | 23—7    |
| Harnstoff . . . . .                               | 8—10    | nachts  |
| Harnsäure . . . . .                               | 7—10    | 20—4    |
| Chlor . . . . .                                   | 8—10    | nachts  |
| Kreatinin . . . . .                               | 7—10    | 20—4    |
| Aminosäuren . . . . .                             | 7—10    | nachts  |
| Organische Säuren . . . .                         | 7—10    | nachts  |

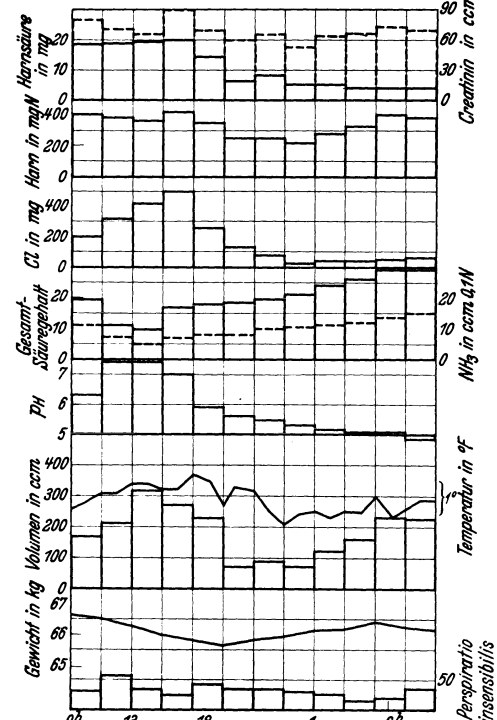


Abb. 10. Die zeitlichen Verhältnisse der Ausscheidung von Wasser und festen Substanzen. Stündlich 200 ccm Wasser, keine Nahrung. (Nach SIMPSON.)

Es ergibt sich also, daß die Acidität des Harnes nachts größer ist als am Tag, und daß die Ammoniak- wie Phosphorausscheidung nachts ihr Maximum und tags ihr Minimum haben. Für die gesamten übrigen in der Tabelle aufgeführten Substanzen besteht ein morgendliches Maximum. Die Verschiebung in den Aciditätsverhältnissen wie die in dem Gehalt des Harnes an Ammoniak



und Phosphor haben sich als eindeutig abhängig vom Schlaf erwiesen und von den sich mit dem Schlaf vollziehenden Umstellungen. Bei Umkehr der Lebensweise (KLEITMANN, A. JORES) stellen sich auch diese Verhältnisse um. Bei Schlafentzug (KLEITMANN, KROETZ) bleibt die Differenz zwischen Tag- und Nachtharn in dieser Beziehung aus. Es handelt sich also bei diesem Phänomen um einen an den Schlaf gekoppelten Rhythmus.

Die Frage, wie weit die Einschränkung der Ausscheidung fester Substanzen in der Nacht nur eine Folge der Einschränkung der Wasserausscheidung ist, wurde verschiedentlich untersucht (KLEITMANN, SIMPSON, CAMPBELL). Die Ergebnisse sind übereinstimmend. Die Einschränkung der Chlorausscheidung ist nicht die Folge der verminderten Harnmenge. SIMPSON fand in einigen Fällen, in denen diese nachts nicht vermindert war, trotzdem eine eindeutige Einschränkung der Chlorausscheidung. Ähnlich wie für die Wasserausscheidung in den Morgenstunden ein Maximum liegt, findet sich dasselbe für die Ausscheidung der meisten festen Substanzen. So steigen an das  $\text{Urin-p}_H$ : morgendliche Alkaliflut (LEATHES, ENDRES, WATSON, BAZETT und Mitarbeiter, GULLEN und EARLE), ebenso die Chlorausscheidung: morgendliche Chlorflut (BAZETT, KLEITMANN, SIMPSON) und die Ausscheidung der organischen Säuren (MAINZER und Mitarbeiter). Die Konzentration der genannten Substanzen ist jedoch im Nachtharn immer höher als im Tagharn. Das höhere spezifische Gewicht des Nachtharns als Ausdruck der erhöhten Konzentration ist schon lange bekannt.

Auch die Frage, ob die Arbeit am Tage wie die nachts fehlende Nahrungsaufnahme die Ursache für das Phänomen sei, ist geprüft worden. CAMPBELL und WEBSTER fanden bei tags geleisteter körperlicher Arbeit wie bei Beschränkung der Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr auf die Nacht in den Ausscheidungsverhältnissen keine Änderung. Ebenso ergibt sich aus den Untersuchungen von COHEN und DODDS, daß, wenn 24 Stunden lang gefastet wurde, das Verhältnis von Stickstoff und Harnsäure zwischen Tag- und Nachtharn unverändert blieb.

Wir dürfen also auch hier eindeutig feststellen, daß die Ausscheidung fester Substanzen einen von den äußeren Faktoren weitgehend unabhängigen Rhythmus darstellt.

### 8. Der Rhythmus in den Liquorbestandteilen.

Auch über das Verhalten des Liquor und die in dem Liquor gelösten Substanzen im Wechsel von Tag und Nacht liegen Untersuchungen vor. HEILIG und HOFF fanden nachts den Liquorzucker erhöht, Eiweiß- und Chlorgehalt vermindert. MINKO-DOBREFF und SAPRANOFF untersuchten den Liquor mittels einer 24 Stunden liegenden Dauerkanüle und stellten ebenfalls fest, daß nachts der Zucker im Liquor vermehrt, Chlor vermindert ist. Diese Befunde stimmen mit den Änderungen des Blutes überein. Auch der Blutzucker liegt nachts höher und die Chlorkonzentration des Blutes ist nachts geringer.

### 9. Der Rhythmus in der Tätigkeit innerer Organe.

a) **Der Leberrhythmus.** Im Jahre 1927 veröffentlichte FORSGREN Untersuchungen, in denen er nachwies, daß bei völlig regelmäßiger Nahrungszufuhr ein rhythmischer Wechsel in dem Gehalt der Kaninchenleber an Glykogen und

Galle besteht. Glykogen wurde histologisch wie chemisch nachgewiesen, die Gallenbestandteile histologisch mittels einer besonderen von FORSGREN angegebenen Fällungsmethode. Es ergab sich ein Antagonismus. Reichlicher Glykogengehalt der Leber ging mit spärlichem Gallegehalt einher und umgekehrt. Außerdem fand FORSGREN einen festen Rhythmus. Wie die Abb. 11 zeigt, besteht eine zweiphasige Kurve mit Maxima um 2 und um 16 Uhr und mit Minima um 10 und um 20 Uhr. Das nächtliche Maximum ist höher als das am Tage um 16 Uhr. Die Kurve des Bilirubingehaltes verhält sich zu dieser Kurve spiegelbildlich. FORSGREN spricht von einer assimilatorischen und einer dissimilatorischen Phase der Leber. Während der assimilatorischen Phase in der Nacht wird Glykogen gespeichert, die dissimilatorische am Tage ist mit der Sekretionsphase der Leber identisch. Die Kurve des auf das Körpergewicht bezogenen Lebergewichtes verläuft entsprechend dem Glykogengehalt. Der Leberzyklus ist von der Nahrungszufuhr weitgehend unabhängig. Diese Befunde FORSGRENS haben in der letzten Zeit Nachprüfungen und Bestätigungen erfahren. So untersuchte HOLMGREN die Verhältnisse mit derselben Methode an der weißen Maus und HOLMQUIST an der Ratte. Sie kamen zu denselben Ergebnissen, nur daß die Maxima und Minima sich

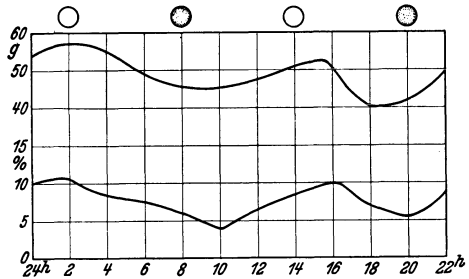


Abb. 11. Durchschnittskurven der Tagesschwankungen des Lebergewichtes in Gramm (obere Kurve) und des Glykogengehaltes in Prozent (untere Kurve). Die Figuren demonstrieren die Verteilung des Glykogens (hell) und der Gallebestandteile (dunkel). (Nach FORSGREN.)

für diese Tiere zu etwas anderen Zeiten fanden. HIGGINS, BERGSON und FLOCK bestätigten ebenfalls die Befunde FORSGRENS. Sie schlossen jedoch aus ihren Versuchen, daß eine Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr besteht und stellten überdies einen dem Glykogen parallelen Rhythmus für den Wasser- und Eiweißgehalt der Leber fest. Doch sind gegen diese Untersuchungen zu Recht Einwände erhoben worden, da HIGGINS und Mitarbeiter das Lebergewicht aus dem jeweiligen Körpergewicht erschlossen. OHLSSON und BLIX zeigten, daß dieses Vorgehen zu Fehlern führen kann. ÅGREN, WILANDER und JORPES kontrollierten die Untersuchungsergebnisse von FORSGREN durch chemische Bestimmung des Glykogens an Ratte und Maus und stellten auch eine Unabhängigkeit des Rhythmus von der Nahrungszufuhr fest. OHLSSON und BLIX fanden außerdem bei der Ratte eine dem Glykogen entgegengesetzt gerichtete Schwankung im Fettgehalt der Leber, nicht jedoch in dem Gehalt an Phosphatiden. HOLMGREN hatte schon vor den Untersuchungen von OHLSSON und BLIX den Fettgehalt der Leber der weißen Maus histologisch geprüft. Seine Ergebnisse waren sehr eindeutig. Er fand um 12 Uhr ein Maximum, während des Nachmittags und Nachts eine Abnahme bis zu einem Minimum kurz nach Mitternacht.

Auf Grund dieser Untersuchungsergebnisse kann es wohl kaum mehr einem Zweifel unterliegen, daß die von FORSGREN gefundene Tatsache einer rhythmischen Tätigkeit der Leber zu Recht besteht. Sie findet auch ihren Ausdruck in einem entsprechenden rhythmischen Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels, gemessen am Blutzucker, und in einem rhythmischen Verhalten in der Ausscheidung der Galle.

PETRÉN hat als erster die Beobachtung gemacht, daß beim Diabetiker auch ohne Kohlehydratzufuhr in den frühen Morgenstunden vermehrt Zucker ausgeschieden wird und häufig ein erhöhter Blutzucker besteht. Diese Beobachtungen fanden durch die Untersuchungen von HATLEHOL, der Blutzuckertageskurven bei Diabetikern anlegte, ihre erste Bestätigung. Erst später wurde man darauf aufmerksam, daß ähnliche rhythmische Schwankungen, nur nicht so ausgeprägt, auch für den Normalen vorhanden sind. Während SEYDERHELM und ÖSTEREICH bei einer nur zweimaligen Entnahme des Blutzuckers morgens und abends beim Normalen keine wesentlichen Differenzen, zumal keinen Anstieg fanden, wurde bei häufigeren Entnahmen von LANGE und SCHLOSS sowie EADIE gefunden, daß der Blutzucker auch beim Stoffwechselgesunden abends niedriger ist als morgens. Bei kohlehydratfreier Kost zeigt nach eigenen

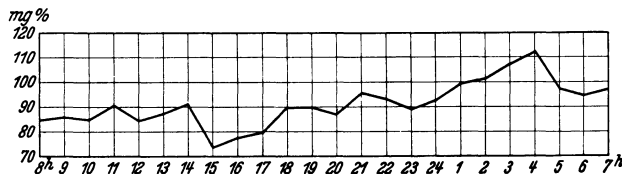


Abb. 12. Tagesschwankungen des Blutzuckers. Querschnittskurve aus 10 Untersuchungen. (Eigene Beobachtung.)

Untersuchungen die Durchschnittskurve des Blutzuckers von 10 Gesunden ein Maximum zwischen 12 und 4 Uhr und ein Minimum gegen 18 Uhr (Abb. 12). Diese Schwankungen des

Blutzuckers ließen sich nicht bei allen Untersuchungspersonen nachweisen. LANGE und SCHLOSS fanden sie in 9 Fällen 8mal, ich selbst in 10 Fällen 7mal. Auf die Verhältnisse beim Diabetiker wird später zurückzukommen sein. Jedenfalls spricht die Tatsache, daß sich auch beim Stoffwechselgesunden in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle in der Nacht ein Maximum des Blutzuckers findet, eindeutig für die Richtigkeit der FORSGRENSCHEN Befunde. In weiterer Übereinstimmung zu ihnen steht die Tatsache, daß es auch eine rhythmische Tätigkeit der Gallensekretion gibt. In diesem Sinne sprechen zunächst einige Beobachtungen bei Menschen mit Gallenfistel. So berichtet WESTPHALEN in einem derartigen Fall über eine sehr regelmäßige Kurve, die ein deutliches Minimum kurz nach Mitternacht aufweist. Ein ähnlich einheitliches Bild geht auch aus den Beobachtungen von PFAFF und BALCH hervor. Das Minimum betrug in diesen Beobachtungen 8 ccm, das Maximum 42 ccm Galle pro Stunde. Das Maximum lag um 5, das Minimum um 13 Uhr. Die Autoren berichten noch über ähnliche Beobachtungen von COPEMAN und WINSTON sowie von ROBSON. Kürzlich wurde eine ähnliche Beobachtung von JOSEPHSON und LARSSON mitgeteilt. Es handelte sich um einen Patienten, der infolge eines Papilloms einen Verschuß seines Ductus choledochus hatte. Es gelangte keine Galle mehr in den Darm. Die Galle wurde durch eine operativ angelegte Fistel nach außen abgeleitet. Zur Zeit der Untersuchung bestand kein Ikterus. Die Beobachtung wurde während 5 Tagen durchgeführt und ergab für die Menge der Galle ein Maximum zwischen 12 und 14 und ein Minimum zwischen 5 und 7 Uhr. In der Produktion der Gallensäuren ließ sich eine Periodizität nicht erkennen. Die Gallenproduktion ist sicher zum Teil von der Nahrungsaufnahme abhängig, aber es scheint auch ein davon unabhängiger Rhythmus zu bestehen. Das geht auch aus den Beobachtungen von FORSGREN und FORSGREN und SCHNELL hervor, die einen von der Nahrungsaufnahme nicht ganz so doch deutlich unabhängigen Rhythmus in der Ausscheidung des

Urobilins feststellten. Ich selbst habe kürzlich in einer Untersuchung mit TISCHER die Bilirubinkurve des Blutes verfolgt. Wir fanden einen wellenförmigen Verlauf mit einem Maximum um 12 Uhr und um 24 Uhr und einem sehr deutlichen und immer auch in den pathologischen Fällen konstanten Minimum um 20 Uhr und einem weniger ausgeprägten um 6 Uhr. Diese Kurve läßt sich mit der der Gallenproduktion nicht ohne weiteres vergleichen. Der Blutbilirubinspiegel ist nicht nur von der Tätigkeit der Leber abhängig, sondern auch von der Blutmauserung. Wie weit sich diese rhythmisch vollzieht, ist noch nicht bekannt.

Auf Grund des hier vorgelegten Materials kann es wohl keinem Zweifel unterliegen, daß auch die Leber des Menschen einem bestimmten Rhythmus folgt, daß nachts die assimilatorische Phase mit Glykogenaufbau und tags die dissimilatorische Phase mit Abbau und Gallenproduktion gelegen ist. Außerdem besteht ein dem Glykogen entsprechender Rhythmus für den Wassergehalt und den Eiweißgehalt und ein entgegengesetzter für den Gehalt an Neutralfett. Die Unabhängigkeit dieser Rhythmen von der Nahrungszufuhr wurde von allen Untersuchern mit Ausnahme von HIGGINS und Mitarbeitern, dessen Untersuchungsbefund aber in diesem Sinne nicht als ganz stichhaltig angesehen werden kann, bestätigt, so daß wir auch die rhythmische Tätigkeit der Leber, die Schwankungen des Blutzuckers und der Gallenproduktion zu den echten Rhythmen zählen dürfen.

**b) Der Magenrhythmus.** Über eine rhythmische Tätigkeit des Magens berichtete zuerst CARLSSON, der die Magenmotilität im Schlaf unverändert fand, doch stimmen diese Untersuchungen mit den späteren Beobachtungen nicht überein. JOHNSTON und WASHEIM fanden ein Nachlassen der Magenmotorik. Die Acidität des Magensaftes steigt mit Schlafbeginn kurz an und fällt dann auf sehr niedrige Werte ab, ebenso verhält sich die Menge des Magensaftes. HENNING und NORPOTH konnten diese Befunde bestätigen. Bei liegender Dauer-sonde fanden sie bis etwa 23 Uhr noch Salzsäure im Magen nachweisbar. Gegen 24 Uhr bis zum Erwachen bestand nur eine ganz minimale Sekretion.

Wie weit auch für die Tätigkeit des Darmes und des Pankreas eine von den äußeren Faktoren unabhängige Periodizität besteht, ist noch wenig erforscht. COHEN und DODDS berichteten darüber, daß auch bei Nahrungskarenz der Diastasegehalt des Harnes einem rhythmischen Wechsel unterliegt. Das Maximum liegt nach diesen Autoren um 6 Uhr, das Minimum um 18 Uhr.

## 10. Der Rhythmus in der Tätigkeit der Nebennieren und der Hypophyse.

Es ist eine für das ganze Problem außerordentlich wichtige Tatsache, daß sich rhythmische Schwankungen in der Tätigkeit der Nebennieren und der Hypophyse haben feststellen lassen. Die ersten Befunde, die auf eine Änderung in der Tätigkeit der Nebennieren hindeuten, sind die von HEILIG und HOFF. Die Autoren fanden, daß der Adrenalingehalt des Blutes in der Nacht geringer ist als am Tage. Die Untersuchung des Blutes wurde mit dem LÄWEN-TRENDELENBURG'schen Präparat durchgeführt. Die Bedeutung der Hormone für das cyclische Phänomen des Winterschlafes ist insbesondere durch die Untersuchungen von ADLER bekannt geworden. ADLER zeigte in erster Linie, daß dem Adrenalin ein wichtiger Einfluß zukommt und daß es gelingt, den Igel

durch Adrenalin aus dem Winterschlaf zu erwecken. Auf diesen Untersuchungen fußend berichtete HOLMQUIST, daß der Adrenaliningehalt der Nebennieren des Igels auch im Sommer schwankt, und zwar fand er während des Schlafes eine deutliche Verminderung gegenüber dem Wachzustand. Während diese Befunde darauf hindeuten, daß die Änderungen im Adrenaliningehalt an Schlaf und Wachen gebunden sind, also einen gekoppelten Rhythmus darstellen, geht diese Tatsache aus den weiteren Untersuchungen von v. EULER und HOLMQUIST nicht so eindeutig hervor. Die Verfasser finden bei Kaninchen ein deutliches Schwanken des Adrenaliningehaltes der Nebennieren. Nachmittags gegen 18 Uhr besteht der höchste Wert, in der Nacht der niedrigste. Eine Kurve nach den Befunden von v. EULER und HOLMQUIST zeigt die Verhältnisse (Abb. 13). Die

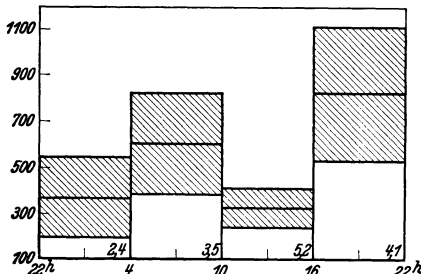


Abb. 13. Tagesschwankungen der Adrenalinkonzentration ( $\times 10-15$ ). (Nach v. EULER und HOLMQUIST.)

Autoren glauben, auch hier eine Beziehung zwischen Ruhe- und Aktivitätsphase des Kaninchens zu sehen, doch sind die diesbezüglichen Hinweise nicht sehr überzeugend. Das Kaninchen ist mehr ein Nacht- als ein Tagtier. Wir müßten somit eine entgegengesetzte 24-Stunden-Kurve erwarten, wenn wirklich eine Abhängigkeit des Adrenaliningehaltes vom Schlaf besteht. Für den Menschen hat nun HOLMQUIST mit der Methode von v. EULER auch Schwankungen im Adrenaliningehalt des Blutes nachgewiesen. Am Tage, ins-

besondere in der Zeit zwischen 18 und 20 Uhr, sind die Werte für den Blutadrenaliningehalt des Menschen höher als nachts. Wir dürfen also schließen, daß es sichere Schwankungen im Adrenaliningehalt der Nebennieren und des Blutes gibt, und daß diese Schwankungen nicht unbedingt an Ruhe- und Aktivitätsphasen gekoppelt sind, sondern einem echten Rhythmus folgen. Auf die Bedeutung dieser Befunde für die 24-Stunden-Perioden, die Beeinflussung des Leberstoffwechsels und die Änderungen des Calciumgehaltes des Blutes haben v. EULER und HOLMQUIST hingewiesen. Wir werden später auf diese wichtige Frage zurückkommen.

Schwankungen der Hypophyse in ihrem Gehalt an Pigmenthormon mit dem Wechsel zwischen Licht und Dunkelheit sind zuerst von mir festgestellt worden. Ich fand, daß die Hypophyse von Kaninchen, die sich mehrere Stunden im Dunkeln aufgehalten hatten, höhere Werte an Melanophorenhormon aufwiesen als die von Helltieren. Diese Befunde sind für den Frosch von KOLLER und RODEWALD scheinbar widerlegt worden. Der Widerspruch beruht auf einer anderen Methode. Durch die von mir geübte Extraktionsmethode der Hypophyse mit Alkali wird eine in der Hypophyse vorhandene inaktive Vorstufe des Hormons aktiviert. Unter Berücksichtigung des aktiven Hormons wie der inaktiven Vorstufe ergeben sich für die Hypophysen von Mäusen und Fröschen mit dem Wechsel zwischen Licht und Dunkelheit Verhältnisse, wie sie das beifolgende Diagramm, das einer gemeinsamen Untersuchung mit SCHROFF entnommen ist, darstellt (Abb. 14). Es ist aus dieser Darstellung ersichtlich, daß das mit Alkali extrahierte Hormon bei Einbringen eines Tieres in die Dunkelheit stark ansteigt, das mit physiologischer Kochsalzlösung extrahierte

Hormon hingegen absinkt. Bei Untersuchungen über die tagesperiodischen Schwankungen des Hormongehaltes des Blutes und der Hypophyse muß diese Tatsache berücksichtigt werden.

Mit dem Eintritt der Dunkelheit erhält man zunächst immer einen nicht unerheblichen Anstieg. Dieser Anstieg liegt demnach zeitlich je nach der Jahreszeit verschieden. Die durchschnittlichen Werte des Hormongehaltes in der Nacht sind immer höher als die am Tage. Ich habe diese Verhältnisse für den Hormongehalt der Hypophysen weißer Mäuse sowie für den des menschlichen Blutes in den Monaten Februar-März geprüft. Für diese Monate ergaben sich Werte, die aus der beifolgenden Kurve zu ersehen sind (Abb. 15). Es zeigt sich also ein Antagonismus zu den Schwankungen des Adrenalinegehaltes. Ob auch der Gehalt der Nebennieren an Adrenalin Unterschiede mit dem Wechsel zwischen Licht und Dunkelheit aufweist, habe ich für die Nebennieren des Meer-schweinchens untersucht, konnte aber wesentliche Unterschiede nicht finden. Es muß jedoch dabei bedacht werden, daß das Adrenalin eine höchst wirksame Substanz ist, bei der schon Schwankungen von einigen

$\gamma$  einen Unterschied bedeuten, und daß es schwer ist, so geringe Schwankungen sicher nachzuweisen. Bezüglich des Pigmenthormons hat sich also ebenfalls ein Rhythmus ergeben, der eine Abhängigkeit von dem Wechsel zwischen Licht und Dunkelheit erkennen läßt und sich davon abgesehen spiegelbildlich zu den von v. EULER und HOLMQUIST gefundenen Schwankungen des Adrenalins verhält.

Die Bedeutung dieses letzteren Befundes kann erst ermessen werden, wenn wir volle Klarheit haben über die Funktion des Pigmenthormons. Da meine eigenen Befunde auf diesem Gebiet zum Teil noch nicht publiziert, zum Teil noch wenig bekannt sind, möchte ich meine Versuchsergebnisse hier in aller Kürze zusammenfassen. Ich ließ mich bei den Untersuchungen über die Funktion des Pigmenthormons von dem Grundgedanken leiten, daß dieses Hormon antagonistische Beziehungen zum Adrenalin, eventuell auch zu dem Nebennierenrindenhormon aufweist. Dieser Antagonismus trifft auch für den Säugetierorganismus zu, wie aus den von mir in gemeinsamen Untersuchungen mit MÜNSTERMANN sowie mit JACOBI erhobenen Befunden hervorgeht. Der Melanophorenhormongehalt des Blutes wie der Hypophyse sinkt nach Injektion von Adrenalin sowie Cortidyn, einem Nebennierenrindenextrakt (Chemische Fabrik Promonta), stark ab. Weiter konnte ich feststellen, daß die intraventrikuläre Injektion von Pigmenthormon beim Kaninchen einen Temperaturabfall um

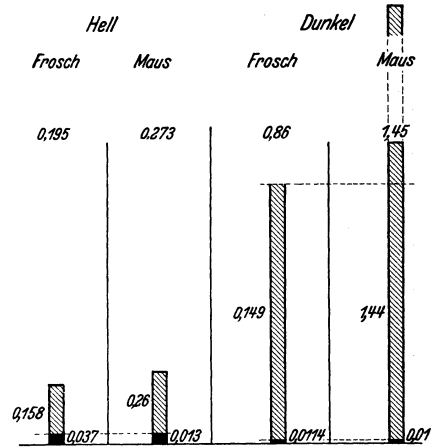


Abb. 14. Änderungen in dem Gehalt der Hypophysen von Frosch und Maus an Melanophorenhormon mit dem Wechsel von Licht und Dunkelheit. (Eigene Untersuchung.) (Schwarze Säulen bei Extraktion mit RINGER-Lösung, schraffiert bei Extraktion mit Alkali.)

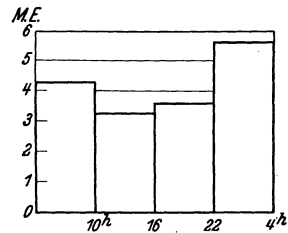


Abb. 15. Tagesschwankungen des Gehaltes des menschlichen Blutes an Melanophorenhormon. (Eigene Untersuchung.)

etwa 1<sup>o</sup> sowie einen Anstieg des Blutzuckers und ein Absinken der Leukocyten zur Folge hat. Diese Wirkungen mit Ausnahme der auf die Leukocyten sind von Hypophysenhinterlappenextrakten bereits bekannt (DÖBLIN und FLEISCHMANN, CUSHING). Die Wirkung der Gesamtextrakte beruht offenbar auf deren Gehalt an Pigmenthormon. Die intravenöse Injektion des Pigmenthormons bewirkt ein Absinken der Leukocytenzahl und einen Anstieg des Blutkalkgehaltes (A. JORES und SCHWENK, A. JORES und SEILNACHT).

Diese Befunde stimmen mit den Tagesperioden aufs beste überein. In der Nacht ist der Gehalt des Blutes wie der Hypophyse an Pigmenthormon erhöht, gleichzeitig sinkt die Temperatur ab, der Blutzucker steigt an, der Gehalt des Blutes an Calcium und Zucker ist erhöht und die Leukocytenzahl sinkt ab. Von CUSHING ist schon die Vermutung ausgesprochen worden, daß es sich bei den Hypophysenhinterlappenwirkungen um die des parasympathischen Hormons handelt. Soweit dieser Begriff eine Berechtigung hat, dürfen wir ihn wohl in erster Linie auf das Pigmenthormon anwenden.

Es bestehen also in dem Gehalt der entsprechenden innersekretorischen Drüsen wie des Blutes an den Tag- und Nachtwechsel gebundene Schwankungen an sympathischem wie parasympathischem Hormon. Ersteres findet sich am Tage, letzteres in der Nacht vermehrt.

## II. Die Ursachen der 24-Stunden-Rhythmen.

### 1. Endokrines und vegetatives System in ihrer Bedeutung für die Rhythmen.

Es ist im Vorhergehenden ein großes Material zusammengetragen worden, das eindeutig zeigt, daß es kaum eine Konstante in unserem Organismus gibt, daß vielmehr alles einem stetigen, an den Wechsel zwischen Tag und Nacht gebundenen Rhythmus unterliegt. Aus der Erkenntnis heraus, daß alle diese Schwankungen, die zum Teil eine gegenseitige Abhängigkeit zeigen, wie der Schlaf und die an ihn gekoppelten Rhythmen, zum Teil völlig unabhängig nebeneinander bestehen, scheint es mir verfehlt, einzelne dieser Rhythmen als die Ursache anderer anzusprechen und aus der bloßen Parallelität einzelner Vorgänge auf ihren Kausalzusammenhang zu schließen. So hat z. B. SIMPSON die Temperaturschwankungen für die Ursache der Harneinschränkung gehalten. FORSGREN glaubt den Leberrhythmus für den Wechsel zwischen Schlafen und Wachen verantwortlich machen zu müssen, KLEITMANN das Nachlassen des Muskeltonus für den Temperaturabfall in der Nacht, und v. EULER und HOLMQUIST Schwankungen des Adrenalingehaltes für den Leberrhythmus und den Calciumrhythmus. Man kann der Fülle der hier vorgelegten Tatsachen wohl nur gerecht werden, wenn man sich bemüht, sie alle unter einem einheitlichen Gesichtspunkt anzusehen.

Die Notwendigkeit dieses einheitlichen Gesichtspunktes erhellt wohl am ehesten aus der Tatsache der Parallelität aller Vorgänge. Für die meisten der angeführten Rhythmen liegt das Maximum zwischen 15 und 20 Uhr, das Minimum zwischen 1 und 5 Uhr. Der Blutzucker verhält sich entgegengesetzt. Die Wasserausscheidung und die Ausscheidung der festen Substanzen haben das Maximum in den Vormittagsstunden zwischen 8 und 12 Uhr und das Minimum in der Nacht zwischen 1 und 4 Uhr. Auf die Parallelität der Vorgänge ist wiederholt hingewiesen worden. Der Zeitpunkt für das Maximum und

Minimum ist individuellen Schwankungen unterworfen ebenso wie die Intensität der Ausschläge. Ich fand letztere immer bei vegetativ Erregbaren am stärksten. Aber für ein und dasselbe Individuum ist doch immer wieder die Parallelität der Vorgänge überraschend. Es sei hier z. B. auf die Kurven von VOELKER hingewiesen, aus dessen sehr sorgfältigen Beobachtungen sich die Übereinstimmung im Kurvenverlauf eindeutig ergibt. Die Zusammengehörigkeit dieser rhythmischen Funktionen ist offenbar zum ersten Male von DUBOIS-RAYMOND gesehen worden, der, wie ich einer Notiz aus der Arbeit von JAPHA entnehme, bereits in seiner Vorlesung über die Zusammengehörigkeit der rhythmischen Schwankungen von Temperatur, Atmung, Puls, Blutdruck, Spannung der Kohlensäure, Zahl der Leukocyten, Menge des Stickstoffes im Harn und Schwankungen in dem Zuckergehalt der Leber berichtet hat. Wenn alle diese Rhythmen eine Ursache haben, so können wir diese wohl nur in einer zentralen Steuerung, der alle die genannten Funktionen unterliegen, erblicken.

Mit einer gewissen Absicht ist noch nichts über die Schwankungen in dem Tonus des vegetativen Systems gesagt worden. Bei der zentralen Stellung des vegetativen Systems müssen sie letzten Endes als die Ursache der Rhythmen angesprochen werden. Die Anschauung, daß in der Nacht der Parasympathicus, am Tag der Sympathicus überwiegt, ist wohl zuerst von J. BAUER ausgebaut und begründet worden. HELIG und HOFF haben dann in ihren Untersuchungen gezeigt, daß im Schlaf der Blutzuckeranstieg nach Zuckerbelastung sehr viel steiler und höher ist als im wachen Zustand und daß die Wirkung des Adrenalins stark abgeschwächt ist. Einen weiteren Maßstab für die Steuerung des vegetativen Systems stellt die Änderung der elektrischen Leitfähigkeit der Haut dar, von der FARMER und CHAMBERS sowie RICHTER berichteten, daß sie mit dem Schlaf ansteigt, ein Befund, den LANDIS nicht bestätigen konnte. REGELSBERGER sah jedoch auch am Tage unabhängig von äußeren Einflüssen den Polarisationswiderstand kurz nach 12 Uhr ansteigen bis gegen 16 Uhr, dann folgte wieder ein Abfall. So folgt aus diesen wie einer großen Zahl weiterer Untersuchungen, die hier nicht im einzelnen angeführt werden sollen (s. darüber HESS und L. R. MÜLLER), daß mit dem Wechsel zwischen Tag und Nacht eine Umstellung im vegetativen System einhergeht. Diese Umstellung wird von vielen Autoren etwas zu einseitig auf den Schlaf bezogen. Die Tonusänderung im vegetativen System ist, wie insbesondere aus den Untersuchungen von HELIG und HOFF hervorgeht, in einem hohen Maße an den Schlaf als solchen gebunden, denn HELIG und HOFF fanden die von ihnen beobachteten Wirkungen des Adrenalins in der Nacht ohne Schlaf gegenüber dem Tag unverändert. Trotzdem glaube ich, daß der Schlaf auch hier, wie wir es in dem Vorhergehenden wiederholt gefunden haben, nur verstärkend auf die Tonusänderung des vegetativen Systems einwirkt. Man ist zu diesem Schluß berechtigt, da ja eine ganze Reihe von Zyklen, deren Abhängigkeit von der vegetativen Innervation unverkennbar ist, sich auch ohne Schlaf in der Nacht umstellen. Das Maximum der Rhythmen von Temperatur, Puls, Blutdruck, O<sub>2</sub>-Verbrauch, Leukocytenanstieg usw. ist identisch mit einem Überwiegen des Sympathicus und das Minimum mit einem solchen des Parasympathicus. Da wir aber heute wissen, daß das endokrine und das vegetative System eine funktionelle Einheit darstellen, so sind die gefundenen Schwankungen in der Tätigkeit der Nebennieren wie der Hypophyse wohl weiter als auslösende Faktoren der 24-Stunden-Rhythmen



anzusprechen. Auch hier ist ja die Beziehung des Adrenalinanstieges zum Anstieg der Temperatur, des Pulses, des Blutdruckes, des Sauerstoffverbrauches, der Leukocyten und des Calciumabfalles deutlich. Die entgegengesetzte Phase fällt in der Nacht zwischen 2 und 4 Uhr mit dem höchsten Wert für das Melanophorenhormon im Blute zusammen. So dürfen wir wohl sagen, daß Adrenalin und erhöhter Sympathicotonus den Tag, Melanophorenhormon und erhöhter Parasympathicotonus die Nacht beherrschen und die unmittelbare Ursache der 24-Stunden-Rhythmen darstellen.

In dieser Auffassung besteht nur ein Widerspruch, denn die Verhältnisse der Magentätigkeit wie der Wasserausscheidung passen sich dem Schema nachts Vagustonus, tags Sympathicotonus nicht an. Der Vagus fördert die Wasserausscheidung wie die Magensekretion. Die nächtliche Harneinschränkung ist nur durch ein Übergewicht des Sympathicus bzw. der sympathischen Zentren zu erklären. Daß dies in der Tat so ist, konnte ich durch Untersuchungen mit KUPPLER nachweisen, in denen wir fanden, daß die Injektion von Ergotamin eine Nykturie, d. h. also eine vermehrte nächtliche Wasserausscheidung hervorruft. Weiter ist zu beobachten, daß der Typus inversus für alle anderen Rhythmen äußerst selten ist, hingegen für die Wasserausscheidung sehr häufig. Die Bedeutung der vegetativen Zentren für das Phänomen erhellt nun weiter aus der Tatsache, daß ich gemeinsam mit BECK bei einer großen Zahl von Ulcuskranken eine Nykturie feststellen konnte. Da nach den Untersuchungen von HENNING und NORPOTH überdies die Ulcuskranken in der Nacht auch eine ständige Säuresekretion ihres Magens haben, ist dieses Phänomen wohl unschwer aus dem Überwiegen des Parasympathicus zu erklären. Wir dürfen also den Begriff des Vagus- und Parasympathicotonus, wie wir es für die Klinik bereits gelernt haben, auch für das zur Rede stehende Phänomen nicht zu eng fassen; eine Auffassung, die auch von HESS u. v. a. geteilt wird.

Die zentrale Steuerung dieser Rhythmen wird durch die Untersuchungen von BURCKARD, DONTCHEFF und KAYSER experimentell erwiesen, die bei Tauben nach Entfernung der Hemisphären und Kauterisation des Hypothalamus einen aufgehobenen Temperaturrehythmus feststellten.

Die 24-Stunden-Rhythmen haben also ihre Ursache in einer durch Adrenalin und Pigmenthormon gesteuerten rhythmischen Tätigkeit der vegetativen Zentren<sup>1</sup>.

## 2. Der kosmische Faktor.

Wie schon in der Einleitung gesagt, sind die Tagesrhythmen allgemein biologische Phänomene. Am längsten bekannt und am meisten studiert worden sind sie für die Pflanzen. Es soll hier auf die gesamte diesbezügliche Literatur der Botaniker nicht eingegangen werden. Der Stand der Frage, ob es als auslösendes Moment der „nyktdynastischen“ Bewegungen einen kosmischen Faktor gibt, ist heute der, daß diese Frage von BÜNNING und KLEINHOONTE verneint wird. Die beiden Autoren sind der Meinung, daß es keinen zwingenden Grund

<sup>1</sup> Anmerkung bei der Korrektur: Die Bedeutung der vegetativen Zentren wie der Hypophyse für die Rhythmen geht aus einer Beobachtung von LUSTIG hervor, über die kürzlich berichtet wurde (Münch. med. Wschr. 1935 I, 441). LUSTIG beobachtete einen Kranken mit Umkehr des Schlaftyps, der durch Zufuhr von Hypophysenhinterlappenhormon geheilt wurde!

für die Annahme eines kosmischen Faktors gibt, daß vielmehr die tagesrhythmischen Bewegungen einer autonomen Rhythmik der Pflanzen, die sich durch die Jahrtausende vererbt hat, folgen. Diese Auffassung entspricht derjenigen von PFEFFER und SEMON, die sich als erste eingehender mit dem Phänomen beschäftigt haben. Demgegenüber vertritt STOPPEL den Standpunkt, daß es Beobachtungen gibt, die eindeutig für die Existenz eines kosmischen Faktors als auslösende Ursache sprechen. Diese Beobachtungen, die durch einen den Pflanzen angeborenen Eigenrhythmus nicht erklärt werden können, sind kurz die folgenden: CREMER hat gefunden, daß in einem Salzbergwerk die nyktdynastischen Bewegungen der Pflanzen, die von der Oberfläche in den Versuchsraum gebracht wurden, nach wenigen Tagen völlig aufhörten. Pflanzen, die in dem Versuchsraum aufgezogen wurden, wiesen niemals Bewegungen auf. Wenn diese jedoch an die Oberfläche gebracht wurden, so fingen typische nyktdynastische Bewegungen an. Ebenso beobachtete STOPPEL, daß die Bewegungen von Phaseolusblättern in einem Keller in Island unterblieben, aber wieder einsetzten, wenn ein Tuch, das vorher längere Zeit von der Sonne bestrahlt wurde, in diesen Keller gebracht wurde. Ferner führt STOPPEL mit Recht gegen die obige Auffassung an, daß Pflanzen, aus Samen anderer Länder in Deutschland unter Konstanz der Außenbedingungen aufgezogen, Perioden zeigen entsprechend der Ortszeit und nicht entsprechend dem Tag- und Nachtwechsel des Heimatlandes.

Auch von seiten der Zoologie gibt es eine ganze Reihe von Phänomenen, die eine 24-Stunden-Periodik aufweisen. In der letzten Zeit sind von BELING und WAHL an Bienen sehr ausführliche Versuche gemacht worden. Die Autoren fanden, daß sich Bienen auf eine bestimmte Tageszeit dressieren lassen. Diese Dressur ist aber ausschließlich an die jeweilige Tageszeit, nicht an Hunger, Stoffwechselfvorgänge, das Zeitintervall als solches oder die Lufttemperatur gebunden. Diese Dressur gelang im Bergwerk ebenso wie außerhalb des Bergwerkes. Die Autoren schließen aus ihren Versuchen, daß wahrscheinlich auch hier ein Eigenrhythmus bestehen muß. Die Frage nach dem kosmischen Faktor wird, worauf später noch eingegangen werden soll, von Botanikern und Zoologen nicht zuletzt zur Zeit deswegen negativ beantwortet, weil es nicht ersichtlich ist, welcher Art dieser kosmische Faktor sein soll.

Für den Menschen läßt sich die Frage nach der Existenz eines kosmischen Faktors als auslösende Ursache der 24-Stunden-Periodik exakter beantworten. Zunächst ist es ja auch hier naheliegend, daran zu denken, daß die Perioden auf einer Eigenrhythmik beruhen, zumal rhythmische Vorgänge (s. PAAL) für den Säugetierorganismus etwas ungeheuer häufiges sind. BABÁK stellte fest, wie sich das neugeborene Kind in bezug auf seinen Temperaturrehythmus verhält und fand, daß, obwohl sehr starke Schwankungen vorliegen, infolge der noch mangelhaft ausgebildeten Wärmeregulation doch auch schon die Temperatur des Neugeborenen den für den Erwachsenen bekannten Rhythmus erkennen läßt. Diejenigen Untersuchungen, die jedoch eindeutig für die Existenz eines außerhalb des Organismus gelegenen Faktors als auslösende Ursache sprechen, sind die Beobachtungen über das Verhalten der Temperaturrehythmen bei einem Ortswechsel. An sich ist es ja schon auffällig, daß trotz der bis zu 12 Stunden betragenden Differenz zwischen dem Eintritt von Tag und Nacht auf der Erde die 24-Stunden-Perioden bei allen Erdbewohnern zu derselben

jeweiligen Ortszeit auftreten. Die Untersuchungen über das Verhalten der Temperatur bei Ortswechsel wurden von OSBORNE bei einer Seereise von Kapstadt nach Australien, von GIBSON bei einer Reise von Nordamerika nach Manila und zurück und von VOELKER bei einer solchen von Hamburg nach Island angestellt. Alle drei Untersucher berichten übereinstimmend darüber, daß sich die Temperaturen auch während der Reise völlig nach der jeweiligen Ortszeit richten. Diese Beobachtungen lassen keinen anderen Schluß zu als den, daß es einen außerhalb des Organismus liegenden Faktor geben muß, der diese

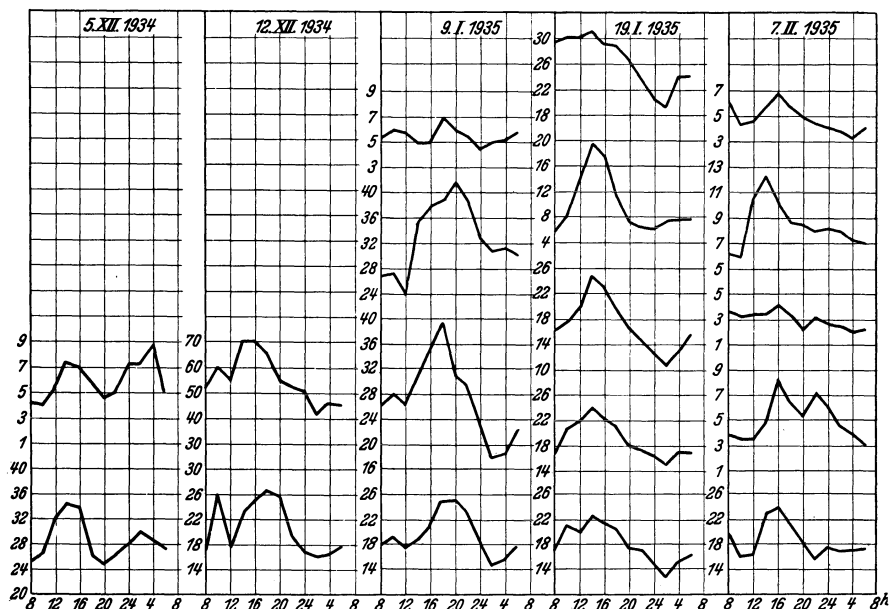


Abb. 16. Tageskurven der Blutsenkung an verschiedenen Tagen untersucht. (Eigene Beobachtung.)  
(Man beachte den einheitlichen Kurventyp an den gleichen Tagen!)

24-Stunden-Perioden auslöst. Bei der Existenz einer Eigenrhythmik müßte man annehmen, daß zum mindesten zunächst bei einem Ortswechsel die Rhythmik sich nach der Ortszeit des Ausgangspunktes richtet. Das ist aber nicht der Fall. Ich habe noch eine andere Beobachtung gemacht, die eindeutig für die Existenz eines kosmischen Faktors spricht. Bereits früher fiel mir bei Untersuchungen über die Leukocytenchwankungen auf, daß die Tageskurven von zwei verschiedenen Versuchspersonen, an demselben Tage aufgenommen, bis in kleine Schwankungen hinein eine auffallende Übereinstimmung zeigten, während die Kurven ein und derselben Versuchsperson, an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen untersucht, eine Übereinstimmung vermissen ließen (s. z. B. die Kurven von REINERT). Bei den Untersuchungen über die Blutsenkung habe ich auf diese Zusammenhänge geachtet. In der beifolgenden Abb. 16 findet sich eine Zusammenstellung, in der die jeweils an einem Tage aufgenommenen Kurven untereinander aufgeführt sind. Aus diesen Kurven ergibt sich nun in der Tat eindeutig, daß der Kurventyp an den einzelnen Tagen immer identisch ist, während der Kurventyp der verschiedenen Tage Variationen aufweist. So zeigen z. B. nur die am 5. 12. 34 aufgenommenen Kurven noch einen zweiten

Anstieg in der Nacht, der bei allen übrigen Kurven fehlt. Das würde also für eine sehr einheitliche Reaktion des Menschen auf kosmische Faktoren sprechen.

Die Frage, worin dieser außerhalb unseres Organismus gelegene Faktor beruht, hat die Untersucher stark beschäftigt. Es sind verschiedene Vermutungen und Theorien geäußert worden. Die nächstliegende Erklärung, die immer wieder gegeben wurde, ist die, daß die Schwankungen durch die Lebensweise des Menschen bedingt seien. Wie weit die Lebensweise einen Einfluß hat, ist in dem Vorhergehenden diskutiert worden. Es ist für alle Rhythmen der Nachweis erbracht, besonders durch die Untersuchungen an Nachtarbeitern, daß die Lebensweise nicht die auslösende Ursache darstellen kann. Sie beeinflusst die Rhythmik gleichsinnig; das steht außer Frage. Der Schluß, der daraus zu ziehen ist, dürfte viel eher umgekehrt sein als er bisher immer gezogen wurde. Die Lebensweise des Menschen richtet sich nach der Eigenrhythmik und nicht die Rhythmik nach der Lebensweise!

Von ISENSCHMID wird die Theorie vertreten, daß die Rhythmik abhängig sei von dem Milieu, das den Menschen umgibt. Der Mensch ist ein Herdentier und damit von seiner Umwelt weitestgehend abhängig. Die Tatsache, daß sich bei den Nachtarbeitern eine Umstellung nicht gefunden hat, erklärt ISENSCHMID so, daß diese dem Leben um sie herum entgegen leben, und umgekehrt erklärt er daraus auch die Tatsache der Verschiebung der Rhythmen mit der Ortszeit. Als Beweis führt er die Beobachtungen von LINDHARD an, der mit einer Expedition in der Polarnacht überwinterte und während dieser Zeit das Leben um 12 Stunden willkürlich verschob. Es zeigte sich, daß sich die Temperatur entsprechend verschob. Doch können diese Befunde, worauf VOELKER schon hingewiesen hat, nicht als stichhaltig gelten. Denn einmal wissen wir, wie oben schon ausgeführt, daß die Lebensweise als solche einen Einfluß auf die Temperatur hat, zum andern ist in diesen Untersuchungen die Temperatur nur im Laufe der Wachperiode und nicht im Verlauf der Schlafperiode gemessen worden. VOELKER kritisiert die Milieuthese weiter dahin, daß in Island z. B. während der Mitternachtssonne das Geschäftsleben sich bis weit nach Mitternacht erstreckt, ohne daß dadurch der Temperaturrehythmus beeinflusst wurde. Auch mir scheint diese Theorie im höchsten Maße unbiologisch. Es ist nicht vorstellbar, daß eine so regelmäßig und fest verankerte Periodik nur durch die Milieuwirkungen ausgelöst sein soll. Überdies wäre die Theorie auch nicht in der Lage, die Tatsache zu erklären, daß selbst bei Nachtarbeitern, die 8 Jahre lang nachts tätig sind, oder bei Nachtschwestern, die in einer Gemeinschaft leben, eine Umstellung nicht beobachtet wurde. Wenn die Rhythmik von so äußerlichen Faktoren wie dem Milieu abhängig ist, wäre nicht einzusehen, warum sie sich unter der Gewöhnung nicht schließlich doch umstellen sollte. Außerdem darf nicht vergessen werden, daß die Tagesperiodik des Menschen nur ein Teilproblem der Rhythmik der Pflanzen- und Tierwelt darstellt, und daß die Milieuthese auf die Periodik der übrigen Lebewesen sicherlich in keiner Weise angewendet werden kann.

Der auslösende Faktor, der die Tagesrhythmen bewirkt, ist sicher kosmischer Natur. Aus dieser Erkenntnis sind schon eine Reihe von sich ebenfalls mit dem Wechsel von Tag und Nacht vollziehenden kosmischen Umstellungen in ihrer Wirkung auf den Menschen geprüft worden. Zunächst ist es naheliegend, die Schwankungen der Temperatur und des Barometerstandes dafür verantwortlich

zu machen. Doch hat MÜHLMANN eindeutig gezeigt, daß Beziehungen zwischen dem Barometerdruck, Temperatur und Luftfeuchtigkeit und der Temperaturkurve des Menschen nicht bestehen. Von STOPPEL wie einer Reihe anderer Autoren wurde vermutet, daß die rhythmisch schwankende Ionisation der Luft die Ursache sein müßte, zumal eine auffallende Parallelität der Kurve dieses Phänomens mit den nyktdynastischen Bewegungen der Pflanzen und mit der Temperaturkurve des Menschen festgestellt worden ist. Doch hat STOPPEL selbst neben anderen den Nachweis erbracht, daß auch diese Theorie nicht richtig sein kann.

Das auffallendste Phänomen, das sich im 24-Stunden-Wechsel vollzieht, ist der Wechsel zwischen Licht und Dunkelheit, und es ist zunächst sehr nahelegend, zumal wir wissen, daß das Licht tiefgreifende biologische Wirkungen hat, anzunehmen, daß die 24-Stunden-Periodik nur durch diesen ausgelöst wird. Für die Pflanzen ist es erwiesen, daß das Licht wohl einen Einfluß ausübt, da es durch Umstellung der Beleuchtungszeiten (KLEINHOONTE) gelingt, eine Phasenverschiebung der Pflanzenbewegungen zu bewirken. Doch kann es andererseits als sicher gelten, daß der Wechsel zwischen Licht und Dunkelheit nicht das auslösende Moment ist, da die Pflanzen in völligem Dunkel, in ständigem Licht sowie bei der Mitternachtssonne ihre Bewegungen unverändert fortsetzen. Doch sind auf der anderen Seite für die Tiere und den Menschen eine ganze Reihe von Tatsachen gefunden worden, die dafür sprechen, daß dem Wechsel zwischen Licht und Dunkelheit doch ein gewisser Einfluß zukommt. Wir kennen tiefgreifende Einflüsse des Lichtes auf die innersekretorischen Drüsen. Nach den Untersuchungen von SCHILDMACHER ist z. B. der Entwicklungszustand der Gonaden beim Vogel wahrscheinlich der wirksame Faktor für das cyclische Phänomen des Vogelzuges. BISSONET konnte zeigen, daß die Entwicklung der Gonaden von der Zunahme, die Rückbildung von der Abnahme der Belichtung eindeutig abhängig ist. Wir dürfen damit den Wechsel der Jahreszeiten als den auslösenden Faktor für den Zugtrieb und den mit ihm in Zusammenhang stehenden Entwicklungszustand der Gonaden ansprechen. Ferner sei auf meine oben zitierten Befunde über die Abhängigkeit des Gehaltes der Hypophyse und des Blutes an Melanophorenhormon von dem Licht hingewiesen. Dieser Befund ist von Bedeutung, da das Melanophorenhormon auch einen Einfluß auf die Tagesrhythmen hat.

Wie weit das Licht nun in der Lage ist, die einzelnen rhythmischen Phänomene zu beeinflussen, darüber kurz einige Angaben. Eine zusammenfassende Darstellung der Beeinflussung des Stoffwechsels durch Belichtung findet sich bei LAURENS. RIETH fand, daß Belichtung einen Blutdruckabfall bewirkt, FONTÉ, daß der Stickstoffgehalt des Harnes bei Belichtung größer ist als bei Dunkelheit, ein Befund, der allerdings von GIGON u. a. nicht bestätigt wird. GIGON beobachtete, daß Kaninchen nach längerem Dunkelaufenthalt einen niederen Zuckergehalt ihres Blutes aufwiesen und ein abnormes Verhalten des Blutkohlenstoffes wie des Zuckers nach Belastung mit Glykose. MAYERSON, GUNTHER und LAURENS beobachteten bei Hunden, daß sich die stärksten Änderungen im Stoffwechsel bei dem Übergang von hell zu dunkel und umgekehrt fanden. HELLGREN fand beim Kaninchen einen Anstieg der Leukocyten unter der Wirkung von rotem Licht. KÜSTNER beobachtete insbesondere unter Rotlicht eine Beschleunigung der ASCHHEIM-ZONDEKSchen Reaktion. Das sind aus

der Fülle der diesbezüglichen Literatur nur einige wenige Angaben, die zeigen sollen, daß dem Licht zweifellos ein Einfluß auf die innersekretorischen Drüsen wie auf eine ganze Reihe von Stoffwechselforgängen beim Menschen zukommt.

Die Frage, wie weit das Licht die 24-Stunden-Periodik beeinflusst, läßt sich am einfachsten klären durch Untersuchungen über das Verhalten der 24-Stunden-Perioden des Menschen bei Lichtabschluß. Die ersten diesbezüglichen Untersuchungen wurden von HÖRMANN bei einer Stuporösen durchgeführt. Der Autor stellte fest, daß nach 24stündigem Dunkelaufenthalt die Temperaturkurve die charakteristischen Schwankungen völlig vermissen ließ. VOELKER variierte seine mehrfach zitierten Untersuchungen auch in bezug auf die Belichtung und konnte insbesondere in Island während der Mitternachtssonne überhaupt keinen Einfluß nachweisen.

Auf Grund der oben kurz skizzierten Wirkungen des Lichtes insbesondere auf die Tätigkeit der Hypophyse habe ich selbst noch einmal diesbezügliche Untersuchungen unternommen. Bei Normalen war es mir auch nicht möglich, unter 3tägigem Lichtabschluß eine Aufhebung des 24-Stunden-Rhythmus zu beobachten. Hingegen konnte ich besonders eindrucksvoll bei zwei blinden Frauen unter Lichtabschluß eine Aufhebung des 24-Stunden-Rhythmus der Temperatur beobachten. Blinde weisen unter normalen Bedingungen die 24-Stunden-Rhythmen ebenso auf wie Sehende. Das ist insofern bemerkenswert, als ich bei blinden Kaninchen die 24-Stunden-Rhythmen aufgehoben fand. Dieser Befund steht mit dem von BURCKARD und Mitarbeitern, die bei blinden Tauben ebenfalls einen aufgehobenen Temperaturrehythmus feststellten, in Übereinstimmung. Doch wissen wir aus den eindrucksvollen Untersuchungen von EHRENWALD, daß der Haut auch ein Lichtsinn zukommt. Es zeigt sich also, daß der Wechsel zwischen Licht und Dunkelheit sicher einen Einfluß auf die 24-Stunden-Periodik des Menschen hat. Aber ebenso sicher dürfen wir wohl insbesondere aus den Untersuchungen von VOELKER schließen, daß er nicht der ausschlaggebende Faktor für die 24-Stunden-Periodik sein kann.

Die Frage nach der Existenz eines kosmischen Faktors wird insbesondere von den Botanikern und Zoologen heute nicht zuletzt deswegen negativ beantwortet, weil es keinem der Autoren ersichtlich ist, worin dieser Faktor, nachdem sich alle für uns faßbaren Außenfaktoren als wirkungslos erwiesen haben, gelegen sein kann. STOPPEL glaubt deswegen zur Zeit an ein für unsere Sinne nicht faßbares Agens.

Es scheint mir zunächst einmal naheliegend zu prüfen, ob nicht die Grundursache für den Wechsel zwischen Tag und Nacht, nämlich die Umdrehung der Erde, auch die letzte Ursache für die 24-Stunden-Periodik der Lebewesen darstellt. Diese Möglichkeit ist wohl bisher als kosmischer Faktor noch nicht geprüft worden, da es zunächst unverständlich erscheint, inwiefern zwischen Tag und Nacht hier ein Unterschied besteht. Doch ist kürzlich ein sehr bemerkenswertes Buch von DAHNS „Die kosmische Ursache der Lebensentwicklung“ erschienen, in dem Verfasser zeigt, daß der Einfluß der übrigen Welten auf die Erde nur darin beruhen kann, daß diese die Bewegung der Erde stören und unregelmäßig gestalten. Für unser Problem macht DAHNS auf folgende Tatsache aufmerksam: Am Tage erfolgen die Bewegung der Erde um die Sonne und die Umdrehungsbewegung einander entgegengesetzt, in der Nacht gleichsinnig. Die im Weltenraum zurückgelegte Strecke eines jeden Punktes der

Erdoberfläche ist also am Tag kleiner, die Geschwindigkeit der Bewegung größer, und in der Nacht umgekehrt. Es erhebt sich nun die Frage, wie weit diese Tatsache als Ursache der 24-Stunden-Periodik der Lebewesen, wie DAHNS es vermutet, Geltung haben kann. Diese Frage wird man zunächst noch nicht entscheiden können. Wenn die Theorie richtig ist, so müßte die Periodik in der Nähe des Nordpols geringer sein als am Äquator, weil die Bewegung jedes einzelnen Punktes am Äquator schneller ist als an den Polen. Es wäre hier die Möglichkeit gegeben, die Theorie von DAHNS auf ihre Richtigkeit zu prüfen. Zumal jede Vorstellung über das Wesen des kosmischen Faktors fehlt, wird man der Theorie von DAHNS zunächst zum mindesten einen großen heuristischen Wert zusprechen müssen. Die Bindung der 24-Stunden-Periodik an die Ortszeit ließe sich mit ihrer Hilfe ohne weiteres erklären. Doch wissen wir heute noch zu wenig über die Reaktion der lebendigen Materie auf Bewegungen von den Ausmaßen, wie sie bei der Erdbewegung in Frage kommen. Die Theorie von DAHNS nimmt auch insofern gefangen, als es mit ihrer Hilfe wohl zum ersten Male gelingt, das bekannte Problem des Schwärmens des Palowurmes zu erklären. DAHNS zeigt, daß die Zeit des Schwärmens jedesmal mit einer bestimmten Änderung in der Erdbewegung zusammenfällt.

### III. Die Bedeutung der 24-Stunden-Rhythmik.

Die Kenntnis physiologischer Vorgänge ist die Voraussetzung für eine jede Erkenntnis pathologischer. Insofern muß es erstaunen, daß erst in den allerletzten Jahren die Aufmerksamkeit auf die Tatsache gelenkt wird, daß es, wie im Vorhergehenden ausgeführt, für nahezu alle vegetativen Vorgänge eine 24-Stunden-Periodik gibt. Jede experimentelle wie jede diagnostische Untersuchung beim Menschen, die auf diese Dinge keine Rücksicht nimmt, kann schweren Fehlern unterliegen. Es wurde ja schon darauf hingewiesen, daß z. B. die sehr starken Widersprüche in der Literatur über das Problem der Leukocytenschwankungen zum Teil dadurch bedingt sind, daß von den meisten Untersuchern die Tatsache, daß es physiologische Schwankungen gibt, so wenig berücksichtigt wurde. Dasselbe gilt für den cyclischen Ablauf der Lebertätigkeit mit dem ständigen Wechsel im Glykogengehalt der Leber. Es ist auch für den praktischen Arzt nicht unwichtig zu wissen, daß ein Wert von 10—12000 Leukocyten abends nicht pathologisch zu sein braucht, während ein solcher Wert morgens als pathologisch gelten kann. Dasselbe gilt für die Blutsenkung. Ein Wert von 12 mm am Abend bedeutet nichts Krankhaftes.

Doch wäre es falsch anzunehmen, daß es sich hier nur um die Schwankungen gewisser Ionen- oder Zellbestandteile des Blutes handelt, die sich von dem Gesamtgeschehen ziemlich unabhängig vollziehen. In der heutigen Medizin hat sich die Ganzheitsbetrachtung wieder voll durchgesetzt, und wir müssen sie auch auf die physiologischen Schwankungen anwenden. Wir dürfen sagen, daß nicht nur Blutzellen und Plasmabestandteile, Blutdruck, Puls und Temperatur einem 24-Stunden-Rhythmus unterliegen, sondern daß diese Dinge den ganzen Menschen betreffen. Der Mensch ist in seinen ganzen Funktionen morgens nicht derselbe wie abends. Das geht besonders deutlich hervor aus den sehr schönen Untersuchungen von KLEITMANN. KLEITMANN ließ bei einer Reihe von Versuchspersonen während mehrerer Tage psychologische Testübungen

(Lösung von Rechenaufgaben, Sortieren von Kartenspielen usw.) in regelmäßigen Abständen lösen und notierte die Zeit, die für die Lösung erforderlich war. Das Ergebnis eines solchen Versuches während 24 Stunden geht aus der

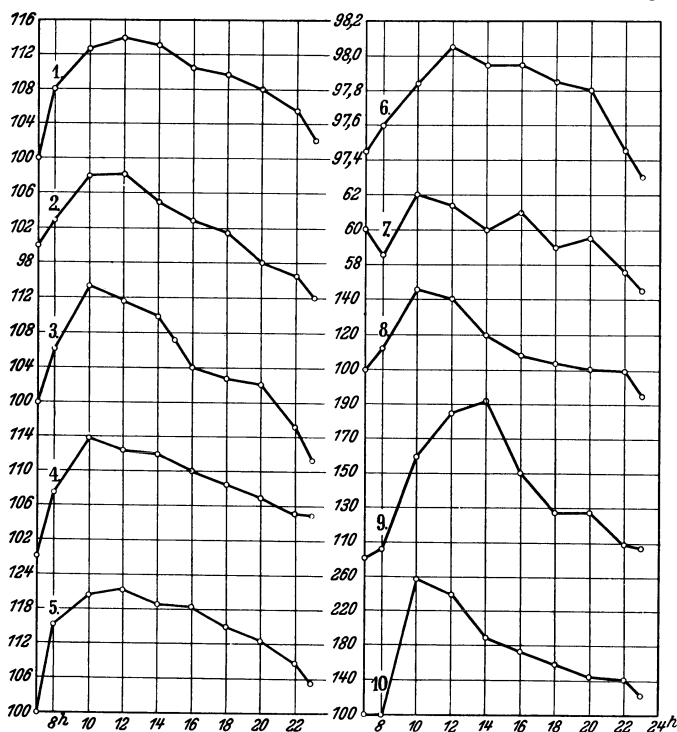


Abb. 17. Tägliche Schwankungen in der Schnelligkeit und der Genauigkeit verschiedener Tests. (Nach KLEITMANN.) Es bedeuten: 1. Karten austeilen, 2. Karten sortieren, 3. Spiegelschrift, 4. Chiffre übertragen, 5. Multiplikation, 6. Temperaturkurve, 7. Pulsschlag, 8. Spiegelschrift, 9. Chiffre übertragen, 10. Multiplikation. (1.—5. Schnelligkeit, 8.—10. Genauigkeit.)

Abb. 17 hervor. Die Kurven zeigen deutlich, daß die geistige Leistungsfähigkeit des Menschen auch einem rhythmischen Wechsel unterliegt. Auch hier ist wieder die Parallelität zu den vegetativen Zyklen, gemessen an der Temperatur, sehr deutlich.

Wie weitgehend das gesamte Geschehen in uns einem entsprechenden Rhythmus unterliegt, erhellt wohl am ehesten aus der Tatsache, daß sich ein

entsprechender Rhythmus für die Geburtsstunde gefunden hat. JENNY hat als erster ein großes Zahlenmaterial über die Frage der Verteilung der Geburten auf die verschiedenen Tagesstunden zusammengetragen und gefunden, daß bei Auswertung von 350000 Geburten ein deutlicher Gipfel in der Zeit zwischen 2—5 Uhr liegt und ein Minimum um 17 Uhr. Die Differenz zwischen dem höchsten und tiefsten Punkt beträgt 40% (s. Abb. 18). In letzter Zeit haben sich auch andere Untersucher mit dieser Frage beschäftigt. DÜROFF und MÜHLHÄUSER

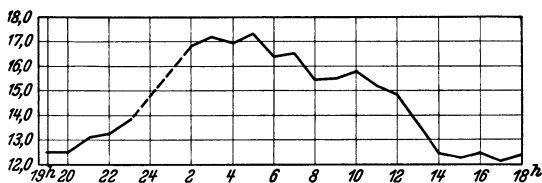


Abb. 18. Tagesschwankungen der Geburtenfrequenz. (Nach JENNY.)



fanden zwischen Tag- und Nachtgeburten eine Differenz von 1,83%, LAUE stellte unter Auswertung von 16000 Geburten ebenfalls nur ein geringes Überwiegen der Geburten in der Nacht fest. Von der Überlegung ausgehend, daß insbesondere heute der Geburtstermin durch mancherlei therapeutische Eingriffe verändert wird, hat KIRCHHOFF kürzlich Untersuchungen über die Verteilung des Beginns der Wehen auf die verschiedenen Tagesstunden angestellt und kam unter Auswertung eines Materials von fast 10000 Fällen zu sehr eindeutigen Ergebnissen. Eine nach DÜROFF statistisch verarbeitete Kurve ergibt einen Wellenverlauf mit einem Maximum von 0—1 Uhr und einem Minimum von 10—12 Uhr. Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß auch die Geburt sich den 24-Stunden-Perioden einfügt als eindeutiger Beweis dafür, wie tiefgreifend die an die Perioden geknüpften Umstellungen sind.

### C. Pathologie der 24-Stunden-Rhythmik.

#### 1. Die Rhythmik beim kranken Menschen.

Unsere Kenntnis der physiologischen Rhythmen, die in dem Vorhergehenden erstmalig zusammengetragen worden ist, ist noch relativ neu. So ist es verständlich, daß unser Wissen über die Rhythmik unter pathologischen Bedingungen noch nicht allzu groß sein kann. Aber auch hier liegen schon einige Befunde vor, die in dem Folgenden zusammengestellt werden sollen.

Es erhebt sich zunächst die Frage, ob und wie weit die 24-Stunden-Periodik beim kranken Menschen erhalten bleibt. Für den Schlaf und den Temperaturrhythmus sind die diesbezüglichen Kenntnisse schon alt, und es erübrigt sich, hier auf diese Dinge näher einzugehen. Störungen des Schlafes finden sich unter krankhaften Bedingungen in erster Linie bei der Encephalitis lethargica wie bei anderen Erkrankungen des Zwischenhirns<sup>1</sup>. Im übrigen ist der Schlafrhythmus, soweit der Schlaf nicht durch Schmerzen und Beschwerden gestört wird, bei Krankheiten im allgemeinen erhalten.

Seitdem WUNDERLICH die Thermometrie als klinische Methode eingeführt hat, ist es heute für jeden Arzt Gewohnheit geworden, den Temperaturverlauf bei dem Kranken zu verfolgen. Es erübrigt sich damit, hier noch näher auf diese Dinge einzugehen, zumal in jedem Lehrbuch die für die einzelnen Krankheiten charakteristischen Fieberkurven abgehandelt werden. Doch läßt sich an diesem Beispiel eindrucksvoll zeigen, wie wichtig es ist, nicht nur eine einmalige Bestimmung vorzunehmen, sondern den Tagesablauf zu registrieren. So erhebt sich die Frage, warum wir diese Erkenntnis nicht auch auf die anderen Faktoren anwenden, von denen wir wissen, daß sie rhythmischen Schwankungen unterliegen.

Für die Frage des Verhaltens der Periodik unter krankhaften Bedingungen ist die Tatsache wichtig, daß auch bei Steigerungen der Temperatur der Rhythmus als solcher meist unverändert bleibt; nur die Differenzen zwischen Minima und Maxima erhöhen sich nicht unwesentlich. Nur sehr selten finden wir eine Umkehr des Kurvenverlaufes, die wir als Typus inversus bezeichnen. Der Typus inversus der 24-Stunden-Periodik erfordert erhöhtes Interesse, aber es ist noch sehr wenig über ihn bekannt. Wir beobachten ihn meistens bei

<sup>1</sup> Siehe in diesem Zusammenhang die Mitteilung von LUSTIG, auf die auf S. 614 hingewiesen wurde.

Miliartuberkulose. Der Befund von ELLERMANN und ERLANDSEN, die in einem solchen Falle nicht nur einen Typus inversus der Temperatur, sondern auch einen solchen des Leukocytenverlaufes und des Pulses feststellten, zeigt an, daß offenbar unter diesen Bedingungen auch die übrigen 24-Stunden-Perioden einem Typus inversus unterliegen. Nach den Befunden von FORSGREN und SCHNELL stellt sich jedoch der rhythmische Ablauf des Stoffwechsels beim Typus inversus der Temperatur nicht mit um.

Auch die Periodik von Puls und Blutdruck bei Erkrankungen des Herzens und Steigerungen des Blutdruckes sind studiert worden. KLEWITZ berichtet darüber, daß sich beim Herzkranken die Periodik ebenso findet wie bei Herzgesunden. Nur in 2 Fällen schwerster Dekompensation, die kurz nach der Beobachtung ad finem kamen, vermißte er den nächtlichen Abfall der Pulsfrequenz. Ferner macht KLEWITZ darauf aufmerksam, daß es durch Messung des Pulses in der Nacht möglich ist, nervöse und organisch bedingte Tachykardien voneinander zu unterscheiden.

Das deutliche Absinken des Blutdruckes in der Nacht wie der abendliche Anstieg haben schon früh Veranlassung gegeben, das Verhalten bei Blutdruck-erhöhung zu studieren. Bei der essentiellen Hypertonie findet sich nachts ein Absinken des Blutdruckes bis zu normalen Werten (KLEWITZ, MÜLLER, KATSCH und PANSDORF u. a.). Es ist möglich, mit Hilfe der nächtlichen Blutdruckmessung die essentielle Hypertonie und den malignen Hochdruck, der nie einen Abfall bis zu normalen Werten zeigt, voneinander zu unterscheiden. Besonders bemerkenswert scheint mir auch die Beobachtung von MOOG und SCHÜRER und ARRAK, die feststellten, daß bei abklingender Nephritis die Tagesschwankungen des Blutdruckes ansteigen und die von C. MÜLLER, der bei abklingender Nephritis, wenn der „Tagdruck“ noch hoch lag, einen normalen „Nachtdruck“ feststellte und weiter sah, daß in dem Maße, wie eine Gesundung eintrat, die Differenz zwischen Tag- und Nachtdruck kleiner wurde (s. Abb. 19). Es geht aus diesen Beobachtungen hervor, daß sich durch Verfolgung der 24-Stunden-Periodik bei Kreislaufkranken, insbesondere bei Blutdruckerhöhungen, wichtige Schlüsse ziehen lassen.

In diesem Zusammenhang sei noch einmal auf die oben zitierten Befunde von KÖLLNER und THIEL hingewiesen, die das regelmäßige Schwanken des Augendruckes beim Glaukom feststellten und auch hier fanden, daß die beim Gesunden nur angedeuteten Schwankungen unter pathologischen Bedingungen verstärkt sind (s. Abb. 20). Auch diese Tatsache, daß beim Glaukom der Augendruck am Morgen wesentlich höher liegt als der am Abend, dürfte von praktischer Bedeutung sein.

Untersuchungen über das Verhalten der Zellbestandteile des Blutes unter pathologischen Bedingungen sind in der Literatur kaum vorhanden. Ich selbst

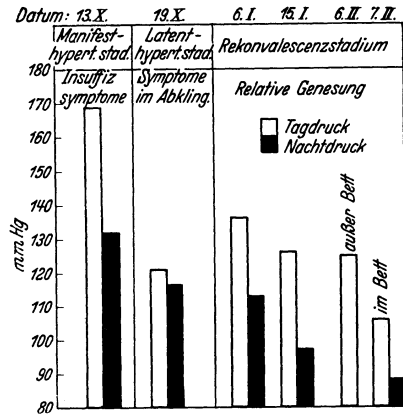


Abb. 19. Tag- und Nachtwerte des Blutdruckes bei akuter Glomerulonephritis in der Genesung. (Nach C. MÜLLER.)

habe kürzlich bei einigen Fällen von Anämie die 24-Stunden-Periodik gegenüber der Norm ziemlich unverändert gefunden. Auch die Ausmaße der Schwankungen gleichen denen beim Normalen. ZIRM und BAUERMEISTER berichten darüber, daß bei Leukocytosen eine gewisse Phasenverschiebung zu konstatieren ist in dem Sinne, daß die Intervalle kürzer werden, die normale Leukocytenkurve also dichter zusammengedrängt wird. Auch über diesen Punkt habe ich selbst einige Untersuchungen ausgeführt, die jedoch kein eindeutiges Ergebnis hatten. Auf Grund von 12 diesbezüglichen Beobachtungen gemeinsam mit SCHULZ kann ich nur feststellen, daß sich in den meisten Fällen das Bild der physio-

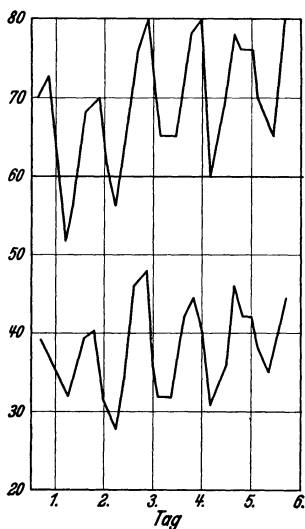


Abb. 20. Druckkurve beider Augen bei Glaukom. (Nach KÖLLNER.)

logischen Tagesschwankungen verwischt. Die Blut-senkung zeigt unter pathologischen Bedingungen dasselbe Kurvenbild wie unter normalen, das Ausmaß der Schwankungen nimmt nicht unerheblich zu. Die Durchschnittskurve von 12 Beobachtungen zeigt eine Differenz zwischen Maximum und Minimum von 10,5 mm.

Die zeitlichen Verhältnisse der Wasserausscheidung unter pathologischen Bedingungen sind vielfach studiert worden. Es kann zu einer Umkehr des Rhythmus kommen, die wir als Nykturie bezeichnen. Bei Störungen des Wasserhaushaltes kardialer wie renaler Genese ist die Nykturie außerordentlich häufig. Bei dekompensierter Hypertonie wie bei Prostatahypertrophie wird sie fast niemals vermißt, während die akute Nephritis seltener eine Nykturie aufweist. Die praktische Bedeutung des Phänomens, insbesondere als Zeichen einer latenten bzw. beginnenden Herzinsuffizienz ist, seitdem SCHÖNEWALD darauf aufmerksam gemacht hat, heute allgemein bekannt. Weniger bekannt ist

jedoch die Tatsache, daß wir eine Störung der zeitlichen Verhältnisse der Wasserausscheidung auch bei gewissen zentral-nervösen Störungen finden. Zuerst hat HOESCH eine derartige Beobachtung publiziert bei einem Fall von Lues cerebri, bei dem er über mehrere Jahre einen Typus inversus der Wasserausscheidung fand. Ich selbst habe eine Reihe von weiteren Beobachtungen zusammengestellt, bei denen Störungen des Hypophysenzwischenhirnsystems und in 2 Fällen eine pathologische Schlafsucht vorhanden waren. Außerdem fand ich beim Ulcuskranken eine Nykturie als Ausdruck der Vagotonie relativ häufig (JOES und BECK).

Es ist gewiß eine auffallende Tatsache, daß keiner der 24-Stunden-Rhythmen so häufig gestört ist wie der der Wasserausscheidung. Während die meisten anderen unter krankhaften Bedingungen eine Verstärkung aufweisen, schlägt die Periodik der Wasserausscheidung in das Gegenteil um. Die Erklärung für dieses auffallende Verhalten sehe ich in dem Folgenden: Aus den Gründen, die in dem entsprechenden Abschnitt näher ausgeführt wurden, muß die nächtliche Harneinschränkung im Gegensatz zu den übrigen Rhythmen durch ein Überwiegen sympathischer Zentren erklärt werden. Dieses Verhalten widerspricht der allgemeinen Regel, und damit ist es verständlich, daß bei Erkran-

kungen des Hypophysenzwischenhirns, wie besonders bei Störungen im vegetativen System, die Wasserausscheidung in das Gegenteil umschlagen kann. Die Erklärung für die Nykturie bei Störungen des Wasserhaushaltes sehe ich nicht, wie allgemein angenommen wird, in der Tatsache, daß in der Nacht die Herzkraft sich erholt (QUINKE, VOLHARD), noch darin, daß Capillarspasmen aufgehoben werden (KLEIN). Diese Annahmen dürften für einen kleinen Teil der Fälle zutreffen, sind aber nicht in der Lage, das Problem der Nykturie, das letzten Endes nur ein zentrales sein kann, zu erklären. Auf Grund der Beobachtung, daß sich die normale Diuresesperre nachts in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle leicht durch einen Wasserstoß unterbrechen läßt, habe ich die Theorie entwickelt, daß es sich bei der Nykturie um eine Kompensationsmaßnahme des Organismus handelt. Denn ob das Wasser endogen vermehrt zur Verfügung steht oder exogen zugeführt wird, dürfte keinen Unterschied bedeuten. Diese Auffassung findet in der Beobachtung eine Bestätigung, daß wir in denjenigen Fällen von Wassersucht, in denen das vermehrt abgelagerte Wasser dem Organismus nicht zur Verfügung steht, eine Nykturie vermissen. Sie kommt erst dann zur Ausbildung, wenn die Wasserausscheidung „in Gang“ gebracht wird. Es entspricht dieser Vorstellung, daß das Fehlen einer Nykturie bei starken Ödemen, insbesondere bei Herzkranken, als ein prognostisch ungünstiges Zeichen zu werten ist. Auch die Beobachtung von RUNEBERG ist bemerkenswert, der nachts eine kleinere Eiweißmenge beim Nephritiker fand als am Tage.

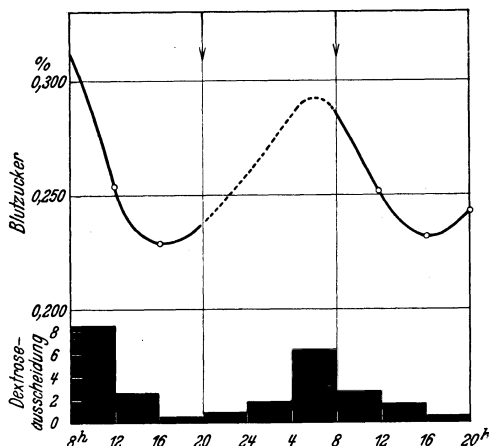


Abb. 21. Blutzuckerkurve und Glykosurie bei einem Diabetiker ohne Nahrungszufuhr. (Nach HATLEHOL.)

Untersuchungen über Verschiebungen in den zeitlichen Verhältnissen der Ausscheidung fester Substanzen habe ich in der Literatur nur bei KLEIN finden können. Er stellte fest, daß insbesondere bei Herzkranken mit Nykturie die Gesamtmenge von Chlor und Stickstoff nachts größer ist als am Tage, also auch in dieser Hinsicht ein Typus inversus vorliegt. JOFFE, MAINZER und SCHERER fanden bei einer Reihe von Nykturikern die Ausscheidung für organische Säuren nachts höher als am Tage, für Stickstoff jedoch gegenüber der Norm unverändert.

Die 24-Stunden-Kurve des Blutzuckers als Ausdruck der rhythmischen Tätigkeit der Leber findet sich beim Diabetes in verstärktem Maße. PETRÉN sowie NORDEN ist es schon, bevor diese Befunde bekannt waren, aufgefallen, daß die Glykosurie der Diabetiker in der Nacht auch ohne Nahrungszufuhr erhöht ist gegenüber dem Tag, und daß die Kohlehydrattoleranz morgens geringer ist als abends. HATLEHOL hat als erster die Verhältnisse durch Blutzuckeruntersuchungen klargestellt und gefunden, daß beim Diabetiker in den frühen Morgenstunden eine Tendenz zum spontanen Anstieg des Blutzuckers vorliegt (Abb. 21). Weitere Untersuchungen mit demselben Ergebnis liegen vor

von MOELLERSTRÖM sowie von LANGE und SCHLOSS. Beim Diabetiker beobachten wir also einen Zustand, den wir am ehesten als „Blutzuckerfieber“ bezeichnen können. MOELLERSTRÖM fand, daß dieses „Fieber“ beim dekompensierten Diabetes viel höher ist als beim kompensierten. In dem Maße, wie die Stoffwechsellage sich bessert, verschwindet die sonst sehr große Differenz zwischen dem Minimum und Maximum der Blutzuckerkurve. Auf die große praktische Bedeutung wird später einzugehen sein. Die Blutbilirubinkurve des Menschen bei Erhöhung des Bilirubinspiegels fand ich in ihrem Ablauf der des Normalen gleichend, nur daß auch hier die Differenzen zwischen Minima und Maxima erhöht sind.

HENNING und NORPOTH berichten darüber, daß bei dem Ulcuskranken die nächtliche Ruhe der Magentätigkeit, insbesondere der Säuresekretion, fehlt. Sie fanden, daß der Magen bei dieser Krankheit sehr große Säuremengen auch nachts produziert. Dieser Befund dürfte wohl mit dem nächtlichen Ulcus-schmerz in engstem Zusammenhang stehen. Wir sehen also hier ein analoges Verhalten zu der nächtlich vermehrten Wasserausscheidung des Ulcuskranken.

Zusammenfassend können wir also feststellen, daß unter pathologischen Bedingungen die Rhythmik verstärkte Ausmaße aufweist. Die Differenzen zwischen Minima und Maxima nehmen zu. Nur der Rhythmus der weißen Blutzellen scheint gestört und der der Wasserausscheidung schlägt in den Typus inversus um.

## 2. Der Zusammenhang pathologischer Ereignisse mit der Rhythmik.

Wenn wir bei der Besprechung der Bedeutung der normalen Physiologie der 24-Stunden-Rhythmik darauf hinweisen konnten, daß ein so einschneidender Vorgang wie die Geburt Beziehungen zu der 24-Stunden-Periodik erkennen läßt, so ist es wohl nahezu selbstverständlich, daß auch eine ganze Reihe pathologischer Ereignisse mit der 24-Stunden-Rhythmik Zusammenhänge aufweisen. Es ist eine alte Erfahrungstatsache, über die ich jedoch statistische Angaben nicht habe finden können, daß eine ganze Reihe von Anfällen, insbesondere Kolikanfälle und Spasmen der glatten Muskulatur eine Häufung in der Nacht aufweisen. So sehen wir z. B. die Gallenkolik und die Nierenkolik in der Nacht häufiger auftreten als am Tage. Es ist schon von vielen Seiten darauf hingewiesen worden (s. L. R. MÜLLER), daß diese Tatsache ihre natürliche Erklärung in dem Überwiegen des Vagustonus in der Nacht findet. Etwas schwieriger ist schon die Erklärung der Häufung der Asthma-cardiale-Anfälle in der Nacht. Es sind hier Beziehungen zu dem Anstieg der Kohlensäure im Blute während des Schlafes wie zu der Nykturie vermutet worden. Wie die Bindung rhythmischen Geschehens an die 24-Stunden-Periodik durch die Verteilung der Geburten besonders eindrucksvoll demonstriert wird, so die pathologischen Geschehens durch die Befunde über eine entsprechende Verteilung der Todesfälle. Soweit ich sehe, stammt die erste ausführliche Statistik über diese Frage von SCHNEIDER, der aus den Jahren 1847—1857 114183 Todesfälle aus Berlin zusammenstellte und fand, daß die Sterblichkeit in der Zeit von 0—6 Uhr am höchsten und von 12—18 Uhr am kleinsten ist. Man wird dieser Statistik nicht nur wegen der relativ großen Zahl des verarbeiteten Materials erhöhten Wert beimessen dürfen, sondern auch deswegen, weil in damaliger Zeit der Eintritt des Todes noch nicht in dem Maße wie heute durch therapeutische

Eingriffe verschoben worden ist. FREY fand unter Wertung der postoperativen Todesfälle das Maximum der Sterblichkeit mit 7% zwischen 23 und 24 Uhr und das Minimum mit 1,6% zwischen 14 und 15 Uhr. Die Befunde anderer Autoren lauten ähnlich. LIND fand bei Verarbeitung eines Materials von 12 099 Fällen zwei Maxima um 5—6 und 17—18 Uhr. Andere Statistiken, so die von HAGENTORN aus Kowno, von FISCHER aus Rostock, von JUSATZ und ECKARD aus Marburg stimmen in dem Punkte überein, daß sich stets in der Zeit von 3—6 Uhr ein Maximum findet und um die Mittagsstunde ein Minimum. Im übrigen verlaufen die Kurven etwas divergent. Ich entnehme der Mitteilung von JUSATZ und ECKARD folgende Zusammenstellung:

|              | Zahl der Fälle | Differenz von Maximum: Minimum | Maxima |   |       |    | Minima |     |     |       |       |
|--------------|----------------|--------------------------------|--------|---|-------|----|--------|-----|-----|-------|-------|
| Kowno . . .  | 1444           | 18 %                           | 4—6    | — | 10—12 | —  | —      | 0—3 | 8   | —     | —     |
| Rostock. . . | 3769           | 45 %                           | 3—6    | — | 12    | 20 | 23     | 0   | (7) | 11    | 21    |
| Marburg . .  | 3294           | 28 %                           | 3—5    | 8 | 10—11 | —  | 22—23  | 0—2 | 6   | 12—13 | 20    |
| Schmalkalden | 500            | 71 %                           | 4—5    | — | —     | —  | 22—23  | 0—2 | 6—7 | 12—13 | 21—22 |

An ihr ist noch besonders bemerkenswert die große Differenz zwischen Minima und Maxima, die in dem Material einer älteren Untersuchung aus dem Kreise Schmalkalden bis zu 71% beträgt. Schon SCHNEIDER warf die sehr berechnete Frage auf, ob sich nicht einzelne Krankheiten in bezug auf die Todesstunde verschieden verhalten. Er suchte diese Frage auch zu beantworten, doch hat wegen der ungenauen Diagnosen der damaligen Zeit seine Statistik für uns heute keinen Wert mehr. OPPENHEIM und RITTER berichten darüber, daß die häufigste Sterbestunde für Peritonitiskranke um 18 Uhr, für Tuberkulose um 2 Uhr gelegen ist. Nach CRAMER ereignen sich die meisten Todesfälle an Ernährungsstörungen im Säuglingsalter zwischen 5—6 Uhr. In letzter Zeit hat WIGAND ein Material von 672 Kranken der Königsberger Klinik nach 10 Gruppen geordnet zusammengestellt. Das verhältnismäßig kleine Material läßt noch keine weitgehenden Schlüsse zu. Am deutlichsten zeigt sich ein Nachtgipfel für Nephropathien und Hirnblutungen, ein Tagesgipfel für maligne Tumoren, Sepsis und Herzkrankheiten. Wie wichtig es ist, die kritischen Stunden für bestimmte Krankheiten zu kennen, darauf hat besonders JENNY hingewiesen und für schwerkranke Säuglinge, die zwischen 4—6 Uhr besonders gefährdet sind, entsprechende therapeutische Konsequenzen gezogen. Es ist nicht nur vom theoretischen, sondern auch vom rein praktischen Gesichtspunkt aus wünschenswert, daß die Statistik in der Art, wie sie von WIGAND angelegt wurde, durch größeres Zahlenmaterial erweitert wird. Die Befunde sprechen eine eindeutige Sprache und zeigen, wie wichtig es für den Arzt ist, auch gerade unter krankhaften Umständen auf die physiologischen Rhythmen Rücksicht zu nehmen.

### 3. Die Bedeutung der 24-Stunden-Rhythmen für die Therapie.

Auf diesem Gebiet dürften wir uns zur Zeit noch in den Anfängen befinden. Ich muß mich deshalb auf nur wenige Hinweise beschränken, die selbstverständlich die Literatur nicht erschöpfen wollen. Auch auf die Untersuchungen von

KÖNIGER über die Wichtigkeit der Intervalle und Pausen in der Darreichung von Medikamenten will ich hier nur hinweisen. Es ist selbstverständlich, daß der heutige Arzt auch in seiner Therapie Rücksicht nehmen muß auf die Tatsache, daß der Mensch im Wechsel der 24 Stunden einschneidenden Änderungen unterliegt. Es sei hier nur an die Befunde von HEILIG und HOFF erinnert, die in der Nacht während des Schlafes eine nahezu aufgehobene Wirkung des Adrenalins fanden. Einiges sei hier kurz zu diesem Kapitel erwähnt. Der Stumpsinn des „3mal täglich“ dürfte für viele Verordnungen unsinnig sein. Es sei hier z. B. an die ursprüngliche Vorschrift für die Applikation der LAUDERBRUNTONSchen Pulver erinnert, die dahin lautet, daß diese Mixtur nur 1mal täglich und zwar morgens früh gegeben werden soll. Bezüglich der Herztherapie möchte ich die Empfehlung von A. FRÄNKEL, Strophantin abends zu injizieren, nachdrücklichst unterstreichen. Es entspricht auch meiner persönlichen Erfahrung, daß das Strophantin abends wirkungsvoller ist als morgens. In der Verabfolgung von Diuretica scheint es mir wichtig, auf die zeitlichen Verhältnisse der Wasserausscheidung Rücksicht zu nehmen, wie dies bereits vor Jahren SCHLAYER betont hatte. Wenn auch die abendliche Salyrkanspritze im allgemeinen die Nachtruhe des Kranken stört, so habe ich doch immer wieder beobachtet, daß, wenn eine Nykturie vorliegt, Salyrkan abends wirkungsvoller ist als im Laufe des Tages. Diese Beobachtung stimmt mit der schon länger bekannten Tatsache überein, daß bei Nykturie die Entwässerung auf Digitalis wie durch Diuretica sich überwiegend nachts vollzieht, auch wenn die Medikamente am Tage verabreicht werden (KLEIN, HOPMANN).

Besondere Bedeutung, worauf FORSGREN, HATLEHOL und MOELLERSTRÖM wiederholt hingewiesen haben, hat die 24-Stunden-Rhythmik des Kohlehydratstoffwechsels für die Therapie des Diabetes. ÅGREN, NIELANDER und JORPES fanden z. B. auch bei der weißen Maus, daß die Insulinempfindlichkeit morgens geringer ist als abends. Die Bedeutung der Rhythmik für die Therapie läßt sich kurz dahin zusammenfassen, daß die größere Kohlehydratmenge abends, die höhere Insulindosis morgens gegeben werden sollte. Für viele Fälle von Diabetes empfiehlt es sich, die erste Insulinspritze frühzeitig um 4 oder 5 Uhr auch ohne Kohlehydrate zu geben. So kann man sehr häufig die Beobachtung machen, daß ein Diabetiker ohne Erhöhung der Gesamtinsulinmenge nur dadurch zuckerfrei wird, daß die erste Insulinspritze um einige Stunden vorgelegt wird. Die Beachtung des 24-Stunden-Rhythmus des Blutzuckers hat für die Behandlung des Diabetikers größte Bedeutung.

#### D. Schlußbetrachtung.

Der Mensch der heutigen Zeit hat sich von seiner Eigenrhythmik mit Hilfe der Technik in einem hohen Maße emanzipiert; und es unterliegt keinem Zweifel, daß diese Emanzipation zu Störungen führen kann. In diesem Sinne ist der kleinen Schrift von HÄBERLIN: „Lebensrhythmen und menschliche Rhythmusstörungen“ durchaus zuzustimmen, in der der Verfasser eine große Zahl der nervösen Krankheiten des heutigen Menschen, insbesondere der Schlafstörungen, auf die Diskrepanz zwischen Lebensweise und Eigenrhythmik zurückführt. Auch der Arzt muß lernen, diese Dinge wieder in einem sehr viel höheren Maße als es bisher geschehen ist zu beachten, sowohl in diagnostischer, wie

besonders in therapeutischer Hinsicht. Es ist sicher, daß wir so in der Erkenntnis wie in der Therapie pathologischen Geschehens wesentliche Fortschritte machen können. Manche Ärzte früherer Zeiten hatten ein instinktives Gefühl für diese Dinge. So schreibt HUFELAND in seiner Makrobiotik 1798: „Die 24stündige Periode, welche durch die regelmäßigen Umdrehungen unseres Erdkörpers auch allen seinen Bewohnern mitgeteilt wird, zeichnet sich besonders in der physischen Ökonomie des Menschen aus. In allen Krankheiten äußert sich diese regelmäßige Periode und alle anderen so wunderbar pünktlichen Termine in unserer physischen Geschichte werden im Grunde durch diese einzelne 24stündige Periode bestimmt. Sie ist gleichsam die Einheit unserer natürlichen Chronologie.“ So sehen wir, daß HUFELAND etwas von den Dingen ahnte, die wir heute uns bemühen, durch exaktes Wissen zu erfassen. Der Arzt von heute aber soll dies mehr intuitive Ahnen und Vermuten durch ein festes, durch naturwissenschaftliche Erkenntnis gewonnenes Wissen ersetzen und sich so bemühen, gefühlsmäßigen Eindrücken objektive Unterlagen, Sicherheit und damit erst Wert zu verschaffen. In diesem und in keinem anderen Sinne ist die vorliegende Zusammenstellung gedacht als ein erster Schritt auf einem neuen und wichtigen Gebiete unserer Erkenntnis.



## Namenverzeichnis.

Die *kursiv* gedruckten Ziffern beziehen sich auf die Literaturverzeichnisse.

- Abadie, Ch. 261.  
 Abderhalden, E. 167, 178, 227, 232, 233.  
 — u. P. Möller 444.  
 — u. E. Wertheimer 1, 44, 540.  
 Achutin 261, 323.  
 Adam, Alfred 167, 219, 365, 399.  
 Adelheim, Roman 249.  
 Adie 77, 80.  
 Adler 471, 567, 609.  
 — E. 1, 27.  
 Adlersberg 2, 471, 550, 566, 567, 568, 572.  
 — u. Friedemann 471.  
 — u. Paul 471, 509.  
 — u. Perutz 471, 508, 509.  
 — D. u. O. Porges 2, 7, 15, 16, 17, 18, 25, 27, 28, 29, 32, 33, 34, 35, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 57, 62, 63, 65, 68, 75, 76, 471, 548.  
 Adolf and Ericson 471, 499.  
 Ågren, G., O. Wilander and E. Jorpes 574, 607, 628.  
 Agulowa s. Stühlern 489, 550.  
 Ahlenstiel u. Piel 471, 558.  
 Ahrend 298, 302.  
 Ahrens 340, 351, 354.  
 Aiello, Giuseppe 261, 471, 530.  
 Alberti, Vittorio 262.  
 Albertoni, Pietro 262.  
 Aldrich s. Kamm 481.  
 Alison 542.  
 Alissat 289, 315, 316.  
 Allan, F. N. 2, 44.  
 Allen, Edgar V. 262, 293.  
 — F. M. 2, 10, 12, 27, 54, 75.  
 — and George E. Brown 262, 277, 282.  
 — F. M. u. E. F. Dubois 2.  
 — and H. R. Mahorner 262, 277.  
 — and Frederick A. Willins 262, 279, 327.  
 Almquist 379.  
 Alpern 471, 517.  
 Alzona, Frederico 262, 317.  
 Ambard et Schmidt 471, 569.  
 Aminjew, A. 262.  
 Ancel 233.  
 Andersen s. Buch 167.  
 Andrianoff, N. u. S. Ansbacher 444, 456.  
 Angrage s. O. L. Underhill 448.  
 Ansbacher, S. s. N. Andrianoff 444, 456.  
 Anselmino s. Hoffmann 480.  
 — u. Hoffmann 471, 529.  
 Anthony 249.  
 D'Antona, Leonardo 264, 276.  
 Arendt, J. s. M. Ratschow 270.  
 Arenstein u. Redlich 471, 544.  
 Arima 340.  
 Arisco, C. s. D. Paulian 345.  
 Ariztia 471, 557.  
 Arjona, E. s. F. O. Höring 366, 400, 403, 433, 440.  
 Arkwright 379.  
 Armand 382.  
 Arneth u. L. Ostendorf 375, 596.  
 Aron 77, 82, 96, 575, 592.  
 — H. 167, 174.  
 Aronsohn 77, 110.  
 Arrak, A. 575, 623.  
 Arsenijevic u. Knipping 249, 259.  
 Arthur 562.  
 Ascher, L. 235.  
 Aschner 98, 289.  
 — B. 2, 20, 471.  
 — s. Bauer 472, 495, 502, 503, 505, 509, 510, 512, 524, 535, 545, 547, 548.  
 Ashdowns, H. 575, 604.  
 Asher 471, 472, 544, 547.  
 — L. 547.  
 Askanazy, M. 262, 326.  
 Assmann 262, 322, 330.  
 Athanasiu 288.  
 Atkin 340, 353.  
 Atwell 472, 518, 519.  
 Aubertin 359.  
 — Ch. et Wester 340.  
 Auer 336.  
 Auersperg, Alfred 340, 355, 361.  
 Austregesilo, A. 340, 348, 352.  
 Azérad s. Labbé 483, 497, 507, 525.  
 Baar 167, 472, 559, 560.  
 Bab 472, 500, 531.  
 Bábak, E. 575, 615.  
 Babbour 472.  
 Babinski 354.  
 Babkova s. Stühlern 489, 550.  
 Bachauer 167.  
 Backmann u. Bialaszewicz 237.  
 — u. Runnström 237.  
 Bail, O. 365, 398, 412.  
 Bailey 472, 522.  
 — et Bremer 472, 518, 519.  
 — Davis, Whitman and Scott 472, 509.  
 Baker 354.  
 — jr., Benjamin M., Bordley and Langcope 340.  
 Balch, W. s. F. Pfaff 581, 608.  
 Baldwin, B. F. 167, 173.  
 Balo 340, 355.  
 Baltz, H. 167.  
 Balze s. Lerebouillet 483, 557.  
 Bamberger, J. s. E. Wiechmann 583, 588.  
 Bandmann s. S. G. Zondek 448.  
 Bang, J. 2, 22.  
 Banting and Gairns 472, 562.  
 Baranski u. Bussel 472, 506, 509.  
 Baráth u. Bobbély 472, 532.  
 — u. Gyurkovics 560.  
 Barbera u. Sculco 569.  
 Barbour 557.  
 Bard, L. 262.  
 Bardier u. Fraenkel 472, 546.  
 Barnes, Regan and Bueno 472, 561.  
 Barney 307.  
 — s. Brooks 263, 311.  
 Barnwell s. Richards 487, 545.  
 Barre, J. 2.  
 — la 20.  
 Barrenscheen, H. K. 2, 13, 27.  
 — u. A. Eisler 2, 26.  
 Barron 533.  
 Basch 472, 564.  
 Basilewitsch, J. s. W. Imanow 578, 600.  
 Bass, E. u. K. Herr 126, 144, 575, 586.  
 Battigelli 77, 89, 97, 98, 120.  
 Bauer 230.  
 — u. Aschner 472, 495, 502, 503, 505, 509, 510, 512, 524, 535, 545, 547.

- Bauer u. Buttu 472, 563.  
 — u. Nyiry 472, 558.  
 — J. 472, 525, 544, 570, 575, 613.  
 — Julius u. Georg Recht 262, 278.  
 Bauermeister s. Zirm 583, 597, 598, 624.  
 Baumgarten, P. V. 262.  
 — v. 327.  
 Baur u. Loewe 472, 534, 535, 537, 542.  
 Baurhenn, W. 365, 381.  
 Bauwknip s. Brown 341.  
 Bayer 472.  
 Bayliss, W. M. 262, 288, 311.  
 Bazett, H. C., S. Thurlow, C. Crowell and W. Stewart 575, 606.  
 — s. G. Dreyer 576, 594.  
 Bazzicaluvo s. Gualdi 478.  
 Beard 458.  
 — H. H. u. V. C. Myers 445.  
 — — u. R. A. Shipley 444.  
 Becco 472, 494.  
 Becher 469.  
 Beck, A. u. J. Braun 365, 421.  
 — H. s. A. Jores 578, 614, 624.  
 Becker u. Knöpfelmacher 596.  
 — E. 575.  
 — H. s. M. Hochrein 578, 587.  
 — O. s. K. Pesch 368, 401, 402, 426.  
 Beckmann 340, 361, 472, 566.  
 — s. Straub 128, 148.  
 Beco et Plumier 472, 545.  
 Beeler, C. s. R. M. Wilder 6.  
 Begun, R. 173, 174.  
 Beitzke, H. 262.  
 Belechradek and Huxley 472, 493.  
 Beling, I. 575, 615.  
 Bence, J. 445, 452, 457, 461, 466.  
 Bender, Lauretta s. Samuel I. Orton 344.  
 Benecke, R. 262, 327.  
 Benedek, Ladislaus 262, 276.  
 — u. Thurzo 77, 114.  
 Benedict, F. G. 262, 575, 591.  
 — and T. M. Carpenter 575, 592.  
 — s. Higgins 127.  
 — s. E. D. Mason 580, 592.  
 — -Root 156, 158.  
 — u. J. T. Snell 575, 591.  
 Beneth s. Bourquin 473.  
 Benjamin, K. 167, 201.  
 — u. Hinst 77, 107, 116.  
 Benkovich u. Fernbach 532.  
 Bennighof, F. 575, 600.  
 Benoit, Walther 262.  
 Bensen 472, 536.  
 Bentz 497.  
 Berblinger 472, 561.  
 Bergel, S. 365, 386, 407.  
 Berger, E. s. J. Morgenroth 368.  
 — J. 167.  
 Bergh, v. d. 41.  
 Berglund, H. s. O. Folin 3, 22, 27.  
 Bergmann, G. v. 365, 373, 427, 434, 441.  
 Beringer 507.  
 Berkhan 77, 79, 89.  
 Berkson, J. s. G. M. Higgins 577, 607, 609.  
 Bernadbeig et Sendrail 472, 540.  
 Bernard, Claude 19.  
 Bernhard, Adolph 262.  
 Bernhardt 386, 402, 421, 472, 527.  
 — s. Thiele 79, 115, 121.  
 — s. Jungmann 431, 493, 547.  
 — s. Zondek 491, 563.  
 — u. Paneth 365.  
 Bernstein, S. u. W. Falta 2, 40.  
 Berterelli, Falta u. Schwegler 472, 544.  
 Bervods 262.  
 Besredka 413.  
 Bessau, E. 167.  
 — G. 238, 365, 399, 400, 414.  
 Bettmann 262.  
 — E. s. Zeitz-Kuckenburg 273.  
 Beumer, Hans 167, 240.  
 Beutel u. Klein 262, 291, 323.  
 Beverley s. Howell 406.  
 Bialaszewicz s. Backmann 237.  
 Biancardi 472, 500, 550.  
 Biasotti 473, 493.  
 — A. s. B. A. Houssay 4, 24.  
 Biberfeld 473, 543.  
 Biberstein, H. s. J. Morgenroth 368.  
 Bickenbach 473.  
 Biedl, O. 167, 231, 473, 506, 561, 570.  
 Biehle s. Küstner 482, 529.  
 Bieling, R. 365, 404, 433.  
 Bielschowsky 350.  
 — s. Simons 346.  
 Bier, August 262, 263, 301, 302, 303.  
 Biermer 461.  
 Bierring, K. 575, 593.  
 Billich, H. U. s. C. H. Lasch 579, 593.  
 Billigheimer 473, 545, 547.  
 Biljsma 473, 494, 498, 499.  
 Billroth 263, 274, 277.  
 Bilskis 219.  
 Binet, L. et M. Strumza 445.  
 Bing, Robert 263.  
 Bingel u. Strauß 473, 568.  
 Binswanger 95.  
 — -Redlich 77, 120.  
 Birk 77, 111, 112, 116.  
 Bissonette, Th. H. 575, 618.  
 Bitter 395.  
 Bijtel s. Einthoven 126.  
 Blankenhorn, M. A. and H. E. Campbell 575, 588.  
 Blau, N. s. H. Habs 366, 385, 397.  
 Bleyer, A. 167, 200.  
 Blix, G. s. B. Ohlsson 580, 607.  
 Block 473, 550, 557.  
 — Ernst 263.  
 Blonsky, P. P. 199.  
 Blotner, H. u. R. Fitz 2, 20.  
 Blum 473, 537, 560.  
 — L. 213.  
 — V. 2, 19.  
 Blumgart 531, 532.  
 — s. Gargle 477.  
 Boas 263.  
 — u. Weiß 588.  
 Bobbély s. Baráth 472, 532.  
 Bock s. R. Meyer-Bisch 554.  
 Bodechtel, G. 340, 349, 350, 355, 356.  
 Böckheler 473, 558.  
 Böhm 544, 547.  
 Boehnheim 473, 535, 545, 562, 565.  
 Böning s. Rössle 170, 194.  
 Bönninger 22.  
 Bogaert, van s. Delbeke 341, 352.  
 Bogan, J. K. s. Morrison 269.  
 Bohn s. Veil 490, 535, 537, 538, 565.  
 Bohnenkamp 158.  
 — s. Enderlen 476.  
 Boller, R. s. W. Falta 3, 22, 46, 66, 68, 75.  
 — u. K. Ueberrack 2, 23, 28, 45, 49.  
 Bollinger 239, 240.  
 Bolten 77, 82, 83, 89, 90, 94, 111, 118.  
 Bondarenko 360.  
 — E. A. u. M. S. Dulcin 340.  
 Bonhoeffer 77, 80, 81, 89, 95.  
 Bonsmann 473, 511.  
 Boothby, W. M. s. R. M. Wilder 6.  
 Borak, J. 263.  
 Borchard 263.  
 Borchardt, Harold 263.  
 — L. 2, 20, 41.  
 Bordley s. Benjamin M. Baker jr. 340.  
 Bornstein u. Holm 473, 562.  
 — A. u. H. Völker 575, 592.  
 Boros 340.  
 Borst, M. 263.  
 Bossert 473, 559.  
 Bouchardat 2, 7, 8, 10.  
 Bouckert s. Heymanns 480, 515.  
 Bouquien s. Lesné 483, 498.  
 Bourne s. Stehle 489, 500, 520.

- Bourquin 473, 518.  
 — Lewis, Beneth and Lenden 473.  
 Bowen, Byron, D. Edward, C. König and Anne Viele 263.  
 Bowin 233.  
 Boyer, G. et G. Thibault 263.  
 Bradford, E. H. s. E. G. Cutler 576, 596.  
 Bradley s. Richards 487, 545.  
 Brandt, Walter 167, 175, 176, 222, 445.  
 Bratusch, Marrain 473, 559, 560.  
 Brauer 249, 250.  
 Braun, H. 365, 436.  
 — J. s. A. Beck 365, 421.  
 — u. Feller 421.  
 Bremer 341, 347, 348, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359.  
 — s. Bailey 472, 518, 519.  
 Breslau 429.  
 Brieger u. Rawack 473, 502, 503, 530.  
 Brings u. Molitor 473.  
 Britton and Silvette 473, 562, 563.  
 — s. Silvette 489.  
 Broadhurst, H. C. and J. B. Leathes 575, 605.  
 Brock, Joachim 167, 173, 180, 180, 188, 193, 194.  
 Bröcker s. Gollwitzer-Meyer 478, 534, 535, 538.  
 Brömser s. Frank 152.  
 Broers 473, 518.  
 Brösamlen 2, 22.  
 Brohua s. Heymanns 480, 515.  
 Brondgeest 161.  
 Brooks and Barney 307.  
 — and Fred A. Jostes 263, 311.  
 — H. and J. H. Carrol 575, 588.  
 Brown 307.  
 — Cl. 473.  
 — George E. 263.  
 — George E. s. Allen 262, 277, 282.  
 — W. 473.  
 — u. Bauwknip 341.  
 — s. Tisdall 490.  
 Bruch s. Marinesco 268.  
 Brücke 575, 604.  
 Brüning, Fritz 263.  
 — H. 167, 241, 242.  
 Brütt 249, 258.  
 Brugsch s. Morawitz 268, 274, 280.  
 — Lewy 167.  
 — Dresel u. Lewy 473, 527.  
 Brull 474, 517.  
 — u. Eichholz 474, 517.  
 Brunn 474, 493, 497, 502, 503, 504, 505, 530.  
 Bruno s. Viale 491, 562.  
 Bruns 77, 79, 112.  
 Buch-Andersen, E. u. A. Fischer 167.  
 Buchser 575, 591.  
 Buddelmann 474, 546, 547.  
 Bueno s. Barnes 472, 561.  
 Bünning, E. 575.  
 — u. Kleinhoonte 614.  
 Bürger 445, 461.  
 Buerger, Leo 263, 274, 277, 278, 282, 293, 325, 326, 333.  
 Bürker 502, 510.  
 Büscher 249, 256, 257.  
 Büssow 341, 350.  
 Bugbee s. Kamm 481.  
 — and Simmond 474.  
 Bulke s. W. Frey 477.  
 Bumke 77, 99, 113.  
 Bumm, E. u. W. Sigwart 365, 381.  
 Bunge 263, 277, 278, 325.  
 Burckard, E. et L. Dontcheff et Ch. Kayser 575, 614, 619.  
 Burckhardt, Friedr. 168, 228.  
 Burgess 493.  
 — Gordon s. Cantarow 474, 559.  
 — Harvey and Marshall 474, 515, 516.  
 Burkmann, W. 126.  
 Burn, J. H. 220.  
 Burow 263, 277, 278.  
 Burq 445.  
 Burr u. Burr 218.  
 Busch, M. 341.  
 Buschke 474, 494, 496, 498, 501, 503, 505, 506, 512, 520, 523.  
 — s. Miura 503.  
 Buschmann, P. s. F. Glaser 577, 599.  
 Busscher, J. de 341, 359.  
 Bussel s. Baranski 472, 506, 509.  
 Butler s. W. Garrey 577, 596.  
 Bittenwieser 474, 557.  
 Butt u. Bauer 472, 563.  
 Bychowski 77, 89.  
 Cabrini 474, 567.  
 Calmette 386, 430.  
 Camauer u. Campiglia 341, 359.  
 Camerer 182, 188, 189, 192, 197.  
 — jr. 173.  
 — sen. 173.  
 Campananazzi 474, 542.  
 Campbell s. Blankenhorn 575, 588.  
 — I. A. and T. A. Webster 575, 602, 603, 604, 605, 606.  
 Campiglio, A. 445.  
 Campiglia s. Camauer 341, 359.  
 Camus et Gourney 474, 518.  
 — et Roussy 474, 492, 517, 518, 519.  
 — et Legrand 474.  
 Cantani, Arnaldo 2, 7, 8.  
 Cantarow and Burgess, Gordon 474, 559.  
 Cardenal s. Pettges 78, 110.  
 Carlsson 575, 609.  
 — s. Fetter 533.  
 Carmichael s. Mellanby 343.  
 Carpenter, T. M. s. F. G. Benedict 575, 592.  
 Carrel 425.  
 Carrol s. H. Brooks 575, 588.  
 Carulla s. Houssay 480, 518.  
 Carvalho 288.  
 Caspari, W. 168, 216.  
 — u. F. Ottenssooser 168.  
 Cassierer 263, 274, 276, 330.  
 — Hirschfeld 263.  
 Castellani 398.  
 Castle, W. A. 341, 358, 361, 363.  
 Catel 168, 238.  
 — W. u. G. Pallaske 365, 400.  
 — u. G. Pollaska 217.  
 Cathcart, Kennaway and Leathes 575, 605.  
 Cawadias, A. P. 263, 325.  
 Ceccarini 494.  
 Ceelen 263, 333.  
 — s. Roepke 270.  
 — u. E. v. Redwitz 263.  
 Cerza, L. 445.  
 Chabrol, M. s. A. Tournade 6, 20.  
 Chambers s. Farmer 576, 613.  
 Charkot 280.  
 Chasanow, M. 341, 356.  
 Chauveau 474.  
 Cheyne s. Stokes 210.  
 Chiesa s. Gedda 477, 515.  
 Chlumsky 201.  
 Choay 532.  
 — et Choay 474, 532.  
 Chose, E. 168.  
 Christoffel, H. 2, 22.  
 Chrometzka 474, 536.  
 — u. Unger 474.  
 Cia, Felipe M. 341, 352.  
 Ciminata, A. 2, 24.  
 Clauditz s. Kempmann 481.  
 Clendon 542.  
 Clerc, Ramond u. Guilhaume 249.  
 Closky s. Smith 489.  
 Cobet, Rudolf 263.  
 — u. Lueg 126.  
 Cody s. Tisdall 490, 557.  
 Coelho 474.  
 Coelin 474.  
 Cohen 501.  
 — I. and E. C. Dodds 576, 605, 606, 609.

- Cohn 78, 83, 89.  
 Cohnstein u. Zuntz 576, 596.  
 Colesson s. Drouet 475, 503, 504.  
 Collazo u. Dobreff 474, 549.  
 — u. Haendel 474, 549.  
 Collin 506.  
 Collip, J. B. 576, 586.  
 Compère 474, 515.  
 — s. Luckhardt 484.  
 Connell, W. T. 341, 361.  
 Conner, H. Milton 341.  
 Constam, George R. 263, 304.  
 Coopermann, V. R. s. N. Kleitmann 579, 585.  
 Copeman u. Winston 608.  
 Cornil et Ranvier 263.  
 Coronedi 474, 533.  
 Costa s. Marinesco 484, 552.  
 Coumel, H. s. Meersseman 263, 278.  
 Courment, P. u. H. Gardère 365, 421.  
 Cow 475, 566, 569.  
 Cowgill, G. R. 341.  
 Craigh 475, 496, 506.  
 Cramer, M. 576, 627.  
 Crefeld u. V. Damm 475, 536, 553.  
 Cremer, H. 576, 615.  
 Creutzfeld 349, 350.  
 Crove s. Cushing 475, 517.  
 Crowell, C. s. H. C. Bazett 575, 606.  
 Cserna 263.  
 Cullen, G. E. and I. Earle 576, 606.  
 Cunningham, R. S. s. F. R. Sabin 581, 597, 598, 600.  
 Currado, Carlo 341, 360.  
 Curschmann, Hans 168, 242, 264, 288, 311, 314, 341, 354, 355.  
 Curtis 475, 518, 519.  
 Curtius, F. 365, 442.  
 Cushing, H. 475, 576, 612.  
 — s. E. Goetsch 3, 20.  
 — Crove and Homanns 475, 517.  
 Cushny 475, 515.  
 — and Lambie 475, 496, 514, 546.  
 Cutler, E. G. and E. H. Bradford 576, 596.  
 Czerny, A. 96, 168.  
 — u. A. Keller 168, 173.  
 Czoniczer 341, 355.  
  
**Daffner** 173.  
 Dahmen, O. 264.  
 Dahns 576, 619, 620.  
 Dale 475.  
 — and Laidlaw 475, 498.  
 Damblé, K. 264, 445.  
  
 Damm, V. s. Crefeld 475, 536, 553.  
 Daniel u. Högler 475, 496, 499, 524.  
 Daniels s. Doyle 78, 115.  
 Dantona 475.  
 Dasso s. Tokubatso 322.  
 Dautrebande 249, 252, 260.  
 Davenport 238.  
 David 521.  
 — E. 126, 129.  
 Davidsohn, H. 168.  
 Davis s. Bailey 472.  
 — s. Marshall 562.  
 — s. Parke 532.  
 Davison, Charles 341, 349, 354, 360.  
 — s. N. W. Winkelman 346.  
 Dean s. McArthur 484.  
 — u. Hartmann 562.  
 Debeczybski 576, 591.  
 Dehio 332.  
 Dehner 475, 543.  
 Deicher, H. s. U. Friedemann 365.  
 Delbeke 356.  
 — et van Bogaert 341, 352.  
 Delcourt, A. 201.  
 — B. et A. Mayer 576, 592, 593.  
 Demel, Sgalitzer u. Kollert 264, 291, 302, 319.  
 Deml 341, 359.  
 Demole, V. 576, 587, 601.  
 Denecke, G. s. Morawitz 344.  
 Dennig 475, 541.  
 Denys 410.  
 Depisch, F. 2, 3, 69.  
 — s. W. Falta 3, 49.  
 — u. R. Hasenöhr 3, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 33, 34, 38, 68, 69, 73, 74.  
 — u. Högler 475, 524, 532.  
 — u. L. Schönbauer 3, 23, 24.  
 Desgrez u. Meunier 445.  
 Dieballa u. Illyés 475, 541, 542.  
 Diehl u. Kühnau 341, 358.  
 Dietel 475, 529.  
 Dietrich, A. 264, 365, 404, 406, 420.  
 — K. 264, 280, 324, 334.  
 — u. K. Schröder 264.  
 Dikanski, M. 168, 194.  
 Dimitracoff 341, 359.  
 Dimitrijew 264.  
 Disselbeck u. Uhlenbruck 261, 264, 274, 280, 289.  
 Doan, C. A. s. F. R. Sabin 581, 597, 598, 600.  
 — C. I. and L. G. Zerfas 576, 597, 599.  
 Dobreff s. Collazo 474, 549.  
 Dobreff, Minko u. Tr. Sapranoff 576, 606.  
 Dobson 7.  
  
 Dodds, E. C. 126.  
 — s. I. Cohen 576, 605, 606, 609.  
 Döblin, A. u. P. Fleischmann 576, 612.  
 Döderlein 391.  
 Doerr, R. 365, 374, 417, 423, 432, 434, 439, 443.  
 Dohrn, M. s. G. Zuelzer 6.  
 Dold, H. u. F. Weigmann 365, 386, 414, 421.  
 Domarus, A. v. 341, 360.  
 Donath, J. 475, 547.  
 — s. Saxl 488.  
 — F. u. Tanne 475, 508, 509.  
 Donkin, Arth. Scott 3, 9, 13.  
 Dontcheff, L. et Ch. Kayser s. E. Burckard 575, 614, 619.  
 Dott 475, 517.  
 Douglas, C. G. and Haldane 126.  
 Doyle u. Daniels 78, 115.  
 Drabkin 475, 549.  
 — u. Edwards 475, 549.  
 — and Shilkret 475, 549.  
 Dragonesco s. Marinesco 484, 552.  
 Drake s. Tisdall 490, 557.  
 Draper 475.  
 — and Hill 475.  
 Drescher, A. 168.  
 Dresel, E. G. 365, 384, 396, 397, 417, 438.  
 — K. 3, 20.  
 — s. Brugsch 473, 527.  
 Dreyer 264, 278.  
 — G., H. C. Bazett and H. F. Pierce 576, 594.  
 Dreyfuss s. Labbé 483.  
 Drigalski, v. 341, 358.  
 Drinker 572.  
 Drouet, Verain et Colesson 475, 503, 504.  
 Dubois, E. F. s. F. M. Allen 2.  
 Du Bois-Reymond 128, 613.  
 Dürck, H. 264, 323.  
 — Herrmann 264.  
 Düring, A. 3, 10, 13.  
 Düroff 622.  
 — u. Mühlhäuser 576, 621.  
 Duesberg s. Ucko 346, 356.  
 Dulcin, M. S. s. Bondarenko 340.  
 Dunlop s. Lyon 484, 542, 543.  
 Durig 475, 494.  
 Duril et Lamy 264.  
 Duzár 475, 554.  
  
 Eadie, G. S. 576, 608.  
 Earle, I. s. G. E. Cullen 576, 606.  
 Ebbecke 126, 129, 130, 131, 133, 134, 161, 162, 264, 291.

- Ebel s. Tezner 490, 550, 557.  
 Ebstein, Wilh. 3, 8.  
 Eckardt, E. s. H. J. Zusatz 573, 627.  
 Eckhout, A. van den 203.  
 Eckstein, A. 168.  
 Economo, v. 78, 118, 158.  
 Eddy 286.  
 — u. Howard 307.  
 — — G. and Howard P. Taylor 264.  
 Edelstein, J. s. L. Langstein 169.  
 Edens, Ernst 264.  
 Ederer 475, 544, 545.  
 Edlfsen, G. 576, 604.  
 Edward, D. s. Byron Bowen 263.  
 Edwards s. Drabkin 475.  
 Eeke, ver 475, 565.  
 Eggert, C. s. H. E. Meyer 447.  
 Ehrenwald, H. 576, 619.  
 Ehrmann 475.  
 Eichholtz, F. 445, 454, 475.  
 Eichholz s. Brull 474, 517.  
 Eider 512, 524.  
 Einhorn, G. 168.  
 Einthoven 126, 129, 130.  
 — u. Bjtjel 126.  
 — u. Roos 126.  
 Eiselsberg, A. v. 168.  
 Eisenhardt u. Schaefer 475, 565.  
 Eisenmann s. Swingle 489, 562.  
 Eisler, A. s. H. K. Barrenscheen 2, 26.  
 — s. Schittenhelm 488, 534, 537, 538, 541, 542, 543, 565, 572.  
 Eisner 475, 496, 500, 506, 531.  
 Elden, C. A. s. F. S. Robbscheit-Robbins 447.  
 — and McCann 445.  
 — W. M. Sperry, F. S. Robbscheit-Robbins and G. H. Whipple 445.  
 Elias 560.  
 — H. s. Kreindler 267, 276, 311, 313, 314.  
 — u. Güdemann 476.  
 — — u. Roubitschek 476, 553.  
 — Kronfeld u. Weissbarth 476, 559.  
 Eliasberg, H. s. E. Schiff 448.  
 Ellermann, V. s. G. Joergensen 578, 596.  
 — u. A. Erlandsen 576, 597, 623.  
 Ellinger, A. 476, 511, 571.  
 — u. Heymann 476, 539, 572.  
 — u. Neuschloss 476, 539.  
 Ellinghaus s. Gildemeister 127.  
 Ellis 476.  
 Ellsworth s. Harrop 479.  
 Elmer u. Scheps 476, 555.  
 — Kedzierski u. Scheps 476, 532.  
 Elsner 332.  
 Elvehjem, C. A. 445, 455, 457, 458.  
 — s. E. B. Hart 448.  
 — and E. B. Hart 445.  
 — and W. C. Sherman 445.  
 — and F. J. Stare 445.  
 Emile-Weil 360.  
 — P. et A. Lévy-Franckel 264.  
 — P. et Georges Sée 341.  
 Enderlen u. Bohnenkamp 476.  
 Endres, G. 126, 576, 586, 606.  
 Engelhard 82, 83, 84, 86, 89, 90, 92, 96, 98, 99, 102, 105, 114.  
 Enyedy s. J. Kiss 577, 589.  
 Eppinger 13, 126, 163, 476, 515, 533, 535, 536, 537, 538, 539, 541, 542, 568.  
 — H., W. Falta u. C. Rüdinger 3, 19, 20.  
 — u. Hess 476, 544.  
 — u. Steiner 476, 542.  
 Epstein, A. 327, 476, 534, 538, 542.  
 — Z. 476.  
 Erb 476, 544.  
 — s. Hess 547.  
 — W. 264, 293, 329.  
 Ercklentz 360.  
 — W. u. A. Kaffler 341.  
 Erdt, H. 126, 144.  
 — s. Straub 128.  
 Ericson s. Adolf 471, 499.  
 Erlandsen 476, 543.  
 — A. s. V. Ellermann 576, 597, 623.  
 Ernst s. Hoesch 173.  
 Euler, U. v. u. A. Holmquist 576, 601, 610, 611, 612.  
 Evans, A. C. 365, 380.  
 — J. 168, 229, 231.  
 — and Lepkovsky 168, 218.  
 Ewald 78, 121, 168.  
 Fahr, Th. 341, 357.  
 Falk 576, 602.  
 Falta, W. 3, 7, 12, 13, 14, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 28, 29, 34, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 49, 50, 55, 57, 60, 61, 62, 64, 65, 73, 74, 75, 76, 168, 476, 525, 526, 543, 556, 558.  
 — s. S. Bernstein 2, 40.  
 — s. Berterelli 472, 544.  
 — u. R. Boller 3, 22, 46, 66, 68, 75.  
 — F. Depisch u. F. Högler 3.  
 — s. H. Ebstein 3.  
 — s. Eppinger 3, 19, 20.  
 Falta u. Högler 476, 535, 539.  
 — u. Kahn 476, 559.  
 — Newbourn u. Nobel 476, 494, 544.  
 Fantoni 293.  
 Farini 476, 492, 494.  
 Farkas, Eugen 264.  
 — G. v. 576, 601.  
 Farmer u. Chambers 576, 613.  
 Fattovich 78, 83.  
 Fauré-Eremiet s. Mayer Guieyette 250.  
 Fauvet 476, 529, 530.  
 Fedynski 557.  
 Fee 476, 507.  
 — u. Hemmingway 515.  
 Feil u. Wermer 264, 283, 299, 300, 338.  
 Feiler 421.  
 — s. Braun 421.  
 Fein, A. 168.  
 Feinberg, Sydney C. s. Saul S. Samuels 270.  
 Fellinger, K. 445.  
 Fenyevsy, B. v. s. L. Kun 367, 402.  
 Fernbach s. Benkovich 532.  
 Ferrari 477, 537.  
 Fetter u. Carlsson 533.  
 Fichera 238.  
 Fick 288.  
 Filissopow u. Romanenko 477, 525.  
 Finkelnburg 477, 525.  
 Finkelstein 476, 548, 550.  
 Firer 513.  
 Fischer, A. s. Buch-Andersen 167.  
 — W. 576, 627.  
 — u. Rogatz 477, 557.  
 — Wasels 264.  
 Fischler, F. 3, 27.  
 Fisk 323.  
 Fitz s. H. Blotner 2, 20.  
 Flament, René 341, 352.  
 Fleckseder 477, 561.  
 Fleisch, A. 264.  
 Fleischmann, P. s. A. Döblin 576, 612.  
 Flock, E. s. G. M. Higgins 577, 607, 609.  
 Florescu, Al. 264.  
 Flury u. Zernik 249.  
 O'Flynn s. Greenfield 342.  
 Foerster 78, 118, 350, 352.  
 — O. 126.  
 — u. L. Guttman 264, 279.  
 — G. Hofheinz u. L. Guttman 341.  
 Folin, O. u. H. Berglund 3, 22, 27.  
 Fonio 600.  
 Fontaine, René s. René Le-riche 267.

- Fontès 386.  
 — G. et L. Thivolle 445, 455, 460, 466.  
 — et A. Yvanovitsch 576.  
 Forschbach 525.  
 — u. Weber 477.  
 Forsgren, E. 153, 154, 155, 576, 577, 601, 606, 607, 608, 612, 628.  
 — and Ragnar Schnell 126, 577, 608, 623.  
 Fortner, J. s. H. A. Gins 365, 386.  
 Fournier s. Mussio 485, 536.  
 Fowler s. Gibson 342.  
 Fränkel, A. 628.  
 Fraenkel, Alexander 265.  
 — s. Bardier 472, 546.  
 Frank 477, 492, 496, 499, 503, 504, 505, 519, 526, 558.  
 — A. 341, 445.  
 — E. 3, 22.  
 — Hilde 168, 200.  
 — R. 445.  
 — -Brömser 152.  
 — E. u. R. Leiser 3, 25.  
 Frankenstein, Curt 168.  
 Frankl-Hochwart 168.  
 Frederik 293.  
 Freidowitsch, G. 265.  
 Frenkel, H. 265.  
 Freudenberg 557, 560.  
 — E. 168, 242, 243, 244, 245, 246.  
 — K. 174.  
 Freund, H. 477, 524.  
 — R. 373.  
 — W. 477, 548.  
 — u. Jannsen 126.  
 Frey 502, 510, 537, 543, 544, 545.  
 — A. 577, 627.  
 — E. 477.  
 — M. v. 126.  
 — Sigurd u. H. G. Zwerg 265, 175, 184, 192, 197, 221, 224, 234, 235.  
 — W., Bulke u. Wells 477, 547.  
 — u. Kumpiess 477, 500.  
 — u. Stahnke 477, 539.  
 Frick, F. 265.  
 Fried, R. 365, 421.  
 Friedemann s. Adlersberg 471.  
 — U. 365, 380, 430.  
 — u. H. Deicher 365.  
 Friedenthal, H. 163, 173, 174, 175, 184, 192, 197, 221, 224, 234, 235.  
 Friedländer 265, 277, 330, 383.  
 Friedlaender s. Silbert 322.  
 Friedleben 179.  
 Friedman 341, 351.  
 Friedman 79, 80, 82, 86, 89, 90, 91, 92, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 102, 111, 112, 113, 115, 117, 119, 265.  
 Frieih, Ph. s. René Leriche 267.  
 Friel 421.  
 Fries, Amos A. and Clarence West 249.  
 Frisch 78, 114, 120, 122, 527.  
 Fröhlich, Klinger u. Zak 477, 567.  
 — u. Zak 477, 509, 566.  
 Fromherz 477, 492, 493, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 503, 504, 509, 520, 521.  
 Frowein 477.  
 Fründ s. Nonne 344.  
 Fürst, Th. 168, 204, 205, 206, 207.  
 — s. J. Kaup 169, 174, 205, 206, 207.  
 Fürstner 78, 79.  
 Fujimaki u. Hildenbrandt 477, 534, 538.  
 Fujimoto 477, 500.  
 Full 477, 545.  
 Gabschuss, Georg 168.  
 Gänsslen 342, 360.  
 Gaensslen s. Viktor Schilling 345.  
 Gärtner 429.  
 Gagel, O. 126, 138.  
 Gairns s. Banting 472, 562.  
 Galbraith, J. J. s. S. Simpson 582.  
 — and S. Simpson 577, 591.  
 Galippe 445.  
 Galliard 568.  
 Gans 361.  
 — A. u. N. Verwey 342.  
 Gantenberg 445.  
 Ganter 265, 288.  
 — G. u. V. van der Reis 365, 414.  
 Gardère, H. s. P. Courment 365, 421.  
 Gargle, Gilligan and Blumgart 477, 532.  
 Garten 130.  
 Garvey, Paul H., Paul M. Levin and Erastus J. Guller 342.  
 — W. and Butler 577, 596.  
 Gasparini 477.  
 Gaupp 477, 519, 532.  
 — O. s. R. Robitschek 5.  
 Gedder e Chiesa 477, 515.  
 Geelmuyden, H. Chr. 3, 27.  
 Geesing s. Koster 482, 517, 519.  
 Gehuchten, Paul van 342.  
 Geiling s. Kolls 482, 501.  
 Geisse, A. 365, 382.  
 Gellhorn 126, 130, 163, 494.  
 — u. Gellhorn 477.  
 Gel'man, S. 342.  
 George s. Harrop 561.  
 Georgescu, I. D. s. I. Nitzescu 447.  
 Gerards 424.  
 Geréb u. László 477, 501, 504.  
 Gerhardt 8.  
 Gessler, H. 577, 592.  
 Gibbon jr., John H. s. Eugen M. Landis 267, 305.  
 Gibbos 478, 496, 498.  
 Gibson 360.  
 — R. B. 577, 616.  
 — and Fowler 342.  
 Gigon, A. 478, 549, 577, 618.  
 Gilbert 508.  
 Gildemeister, M. 126, 127, 129, 130, 134.  
 — u. Ellinghaus 127.  
 Gilligan s. Gargle 477, 532.  
 Gins, H. A. 365, 413.  
 — u. J. Fortner 365, 386.  
 — u. Z. Jermoljewa 365, 421.  
 Giselt 478, 569, 570.  
 Giusti s. Houssay 480, 493.  
 — et Houssay 478.  
 Glanzmann, E. 168, 217.  
 Glaser, F. u. P. Buschmann 577, 599.  
 Glassner 478, 495.  
 Glaubach u. Molitor 478, 498, 566, 567.  
 Gloer, H. 265.  
 Glum 577, 602.  
 Godlowski 478, 507.  
 Goecke, H. 265.  
 Gömöri u. Molnár 478, 498, 565.  
 Gönczy, I., J. Kiss und Z. Enyedy 577, 589.  
 Görlitz, R. 445, 452, 465.  
 Goerner 445.  
 Goetsch, E., H. Cushing u. J. Jacobson 3, 20.  
 Gött 78.  
 Goetzky, F. 4, 22.  
 Goldberg, E. s. R. Seyderhelm 582, 603.  
 — and Sutherland-Simpson 478.  
 Goldberger u. Goldberger 478.  
 Goldflam 265, 282.  
 Goldmann s. Taterka 346.  
 Goldscheider 265.  
 Goldschmidt, R. 365, 399.  
 Goldstein, J. 265.  
 Goldzieher 168.  
 — u. Káldor 478, 561.  
 Gollwitzer, Kl., Meier u. Chr. Kroetz 577, 586, 587, 601.  
 — -Meyer 504, 535.  
 — u. Bröcker 478, 534, 538.  
 — u. Rabl 478, 500, 503, 504, 505.  
 Gonalon s. Houssay 480, 493.  
 Gordon, Leo v. 169, 216.

- Gordonoff, S. 238.  
 Gorke 478, 496, 500, 503, 504, 512, 513, 531.  
 Gottschalk u. Müller 478, 555.  
 Gottschlich, E. 366, 378, 379, 384, 414, 417, 435, 437.  
 Gournay s. Camus 474, 518.  
 Gowers 78, 110.  
 Gradinescu 478, 544, 547, 562, 563.  
 Graeser s. Ph. E. Smith 171, 229.  
 Graf, Ilse 342, 352, 353.  
 — Pancsova 499.  
 Grafe 147, 155.  
 — E. u. F. Meythaler 4.  
 Gragert, O. 577, 600.  
 Grant, Ronald T. 268.  
 Grassmann, Max 265.  
 Grassheim 478, 528, 529.  
 Graul 478, 496, 500, 532.  
 Grebe, Hermann s. Rud. Seyderhelm 247.  
 Greek 478, 547.  
 Greene, Leonard. Rowntree. Swingle and Pfiffner 478, 563.  
 Greenfield 360.  
 — and O'Flynn 342.  
 Gremels 478, 515.  
 Grenet 311.  
 — H. et P. Isaac-Georges 265.  
 Greppi u. Parino 478, 544, 548.  
 Greving 478, 516, 517.  
 Griffith 381, 436.  
 Groedel 289.  
 Gröer 127, 158, 557.  
 Grossmann 478, 568.  
 Grote 478, 506, 532.  
 — R. L. 4, 41.  
 Gruber, G. B. 265, 277, 280, 324, 326, 327, 328, 330, 331, 332.  
 — s. St. Mohár 485.  
 Grünfeld, K. 445, 465.  
 Gruhle 78, 113, 117.  
 Grumbach, A. 366, 427, 433.  
 Gualdi 549.  
 — e Bazzicaluvo 478.  
 Gudemann s. Elias 476, 553.  
 Guelpa, M. 4, 10.  
 Günther s. Meyer-Bisch 485.  
 Guglielmo 342, 354.  
 Guilhaume s. Clerc 249.  
 Guillaume, A. C. 265, 325.  
 Guillemet 446, 451.  
 Gujer, H. 577, 590.  
 Gulland 356.  
 Guller, Erastus J. s. Paul H. Garvey 342.  
 Gundel, M. 366, 381, 389, 390, 392, 395, 408, 417, 418, 419, 421.  
 — u. W. Schlüter 366, 402.  
 — u. F. K. Th. Schwarz 366, 401, 402.  
 Gunn 479, 562.  
 Gunther s. H. S. Mayerson 580, 618.  
 Gurwitsch 169, 221.  
 Guttman 479, 530, 531.  
 — s. Straus 272.  
 — Ludwig 342, 360.  
 — L. s. O. Foerster 264, 279, 341.  
 Gutzeit u. Hermann 342.  
 György 479, 560.  
 — Paul 169, 230, 231, 236.  
 Gyurkovics s. Baráth 560.  
 Habs, H. u. N. Blau 366, 385, 397.  
 Hackemann 78, 82, 83, 86, 118.  
 Hackfield, H. W. 342, 353.  
 Hadden, Samuel B. 342.  
 Hadley 379.  
 Haebelin, C. 577, 628.  
 Haendel s. Collazo 474, 549.  
 Häusler, H. 446.  
 Haffner 479, 534.  
 Haga 265.  
 Hagedorn 479, 550.  
 Hagen, W. 577, 589.  
 Hagenbach 479, 536.  
 Hagentorn, A. 577, 627.  
 Hahn, M. 366, 411, 415.  
 Hainiss 479, 557.  
 Haldane, s. C. G. Douglas 126.  
 — Kay and Smith 479, 549.  
 — J. S., Wigglesworth and Woodrow 577, 587.  
 Haller 265.  
 Halpert, Anny 265, 289, 290, 317.  
 Halter s. Modrakowski 485, 495, 497, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 509, 520.  
 Hamilton 332.  
 Hammar 169, 232.  
 Hammett 479, 540.  
 Handovski, H. 446, 457, 460, 468.  
 Handwerck, C. 265.  
 Hann 479, 561.  
 Hansemann 241.  
 Hansen 89, 111.  
 — Malling 198.  
 Hanslian, Rudolf 249.  
 Harbitz, F. 265.  
 Harris, Kenneth E., Thomas Lewis and Janet M. Vaughan 265.  
 — and Moore 342.  
 — and Sargant 342, 361.  
 Harrop, Softer, Ellsworth and Treacher 479.  
 — George and Weinstein 561.  
 — and Weinstein 479.  
 — Weinstein, Softer and Treacher 479.  
 Hart 169.  
 — E. B. s. C. A. Elvehjen 445.  
 — H. Steenbock, C. A. Elvehjem and J. Waddel 448.  
 Hartmann s. Dean 562.  
 — F. A. 479, 561, 562.  
 — W. E. s. F. A. Hartman 479.  
 — u. McArthur 484.  
 — McArthur, Gunn, W. E. Hartmann and McDonald 479.  
 — s. C. Winter 491.  
 Hartwich 479, 493.  
 Harvey 493.  
 — s. Burgess 474, 515, 516  
 Hasenöhrl, R. s. F. Depisch 3 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 27, 29, 33, 34, 38, 68, 69 73, 74.  
 Hashimoto 479, 517, 569, 570  
 Hasselbach, K. A. u. S. A. Heyerdahl 577, 596.  
 Hassencamp 479, 544.  
 Hassmann, K. u. K. Herzmann 366, 400.  
 Hatafuku u. Takahashi 479 536.  
 Hatlehol, R. 577, 608, 625 628.  
 Hauduroy 386.  
 Haupt 446.  
 Hauptfeld 479, 516, 523, 536  
 Haurowitz 446.  
 Hazay s. Tangl 490, 493.  
 Healy, D. J. s. J. S. McHargue 446.  
 Hecht 479.  
 — A. 127.  
 — Viktor 265.  
 Hegar 577, 605.  
 Heilbronner 79, 82, 83, 84, 86 89, 90, 91, 99, 101, 102 112, 114.  
 Heilig, R. 479, 565.  
 — u. H. Hoff 577, 587, 606 609, 613, 628.  
 Heinsheimer 479.  
 Heisler 532.  
 Heitz, Jean 265.  
 — s. Maurice Letulle 267.  
 Heitzmann, O. 249.  
 Heller 479, 493, 494.  
 — H. u. Smirk 479.  
 Hellfors 479, 542, 543.  
 Hellgren, E. 577, 618.  
 Hellwig u. Neuschloss 479 539.  
 Helmreich, Egon 169, 176 183, 195.  
 Hemmingway s. Fee 515.  
 — u. Peters 479, 515.  
 Hencky s. Knoblauch 266.  
 Henderson, Y. 266.

- Henke u. Lubarsch 249, 258.  
Henneberg 342, 347, 349, 350, 352.  
— W. 366, 376.  
Henning, Norbert 342.  
— u. L. Norpoth 575, 609, 614, 626.  
— und G. Stieger 342.  
Henschen, Folke 266.  
Hensen, H. 577, 589.  
Hensheimer 541.  
Henze, M. 446, 450.  
d'Hérelle 379, 383, 422, 423, 424.  
Hering, H. 153.  
Herkel, W. 446.  
Hermann s. Gutzeit 342.  
Herr, K. s. E. Bass 126, 144, 575, 586.  
Herring, P. T. 480, 506.  
— s. Schäfer 483, 496, 498.  
Hertel, E. u. F. Sartorius 366, 393.  
Hertmanni 480, 532.  
Hertzberg, N. C. E. u. C. Schiötz 169, 202.  
Hertzell 266, 288, 311.  
Hertzka, Joseph 169.  
Herzheimer, G. 4, 35.  
— H. 169, 200.  
Herz, F. 577.  
Herzmann, K. s. K. Hassmann 366, 400.  
Hess 78, 480, 544, 545.  
— s. Eppinger 476, 544.  
— u. Erb 547.  
— u. L. R. Müller 613.  
— W. 339.  
— s. G. W. Pickering 269, 306.  
— W. R. 127, 153, 260, 577, 586, 587.  
Hesse, E. 446.  
Hetenyi 74, 554.  
Hetény, St. u. J. Pogany 4.  
Heubner, W. 249.  
Heyden 291.  
Heyer, Eugen 266.  
Heyerdahl, S. A. s. K. A. Hasselbach 577, 596.  
Heymann s. Ellinger 476, 539, 572.  
Heymanns, Bouckert et Brohua 480, 515.  
Hickl, W. 152.  
Higgins, H. L. 127, 144.  
— u. E. G. Benedict 127.  
— G. M., J. Berkson and E. Flock 577, 607, 609.  
Higier, Heinrich 266.  
Hilaire, G. S. Geoffroy 240.  
Hildebrandt 480.  
Hildén, A. u. K. S. Stenbäck 577, 591.  
Hildenbrandt s. Fujimaki 477, 534, 538.  
Hill 164.  
— s. Draper 475.  
— E. S. s. J. S. McHargue 446.  
Hines s. Lamson 483, 502, 510.  
Hinst s. Benjamin 77, 107, 116.  
Hintze, A. 266, 287, 303, 308, 335, 338.  
Hirose, Yoshito u. Erich Schilf 266, 288, 311.  
Hirsch, Walter u. L. Kellner 169, 220.  
Hirschfeld s. Cassierer 263.  
— s. Rosenfeld 41.  
Hirschhorn, S. u. H. L. Popper 4, 74.  
Hirszfeld, L. 366, 372, 374, 375, 412, 434.  
Hitzenberger u. Merckler 480, 499.  
Hoche 78.  
— Otto s. Bruno Pfab 269.  
Hochrein, M., Michelsen u. H. Becker 578, 587.  
Hochsinger 96.  
Hochwart s. Frankl 168.  
Hodara 266.  
Hoder, F. 366, 383, 384, 398, 422, 424.  
— Hilde 398.  
— u. E. Singer 366.  
— u. K. Suzuki 366.  
Höber 127, 129, 480, 560.  
— Rudolf 169, 234.  
Högler s. Daniel 475, 496, 499, 524.  
— s. Depisch 475, 524, 532.  
— s. Falta 3, 49, 476, 535, 539.  
— F. u. F. Zell 4, 480, 508.  
Höring, F. O. 366, 385, 430, 435.  
— u. E. Arjona 366, 400, 433, 440.  
Hörmann 590, 619.  
Hoesch, K. 578.  
— -Ernst 173.  
Hofbauer 480, 565.  
Hoff 507.  
— Ferdinand 266, 291, 323.  
— H. s. R. Heilig 577, 587, 606, 609, 613, 628.  
— u. Wermer 480, 507, 517.  
Hoffmann, Erich 266, 304, 306, 307.  
— s. Anselmino 471, 529.  
— u. Anselmino 480.  
Hofhauser u. Schön 480, 558.  
Hofheinz, G. s. O. Foerster 341.  
Hofmeister 523, 536.  
Holly, L. E. s. P. L. Marsh 4.  
Holm s. Bornstein 473, 562.  
Holmgreen, J. 228.  
Holmgren, H. 578, 607.  
Holmquist, A. G. 578, 587, 601, 607, 610.  
— A. s. U. v. Euler 576, 601, 610, 611, 612.  
Holst 342, 360.  
Holstein 342, 356.  
Holthusen 127.  
Holtz, F. s. W. Putschar 170, 220.  
Holtzhauser s. Torney 346.  
Holzer s. O. Klein 481, 527, 528, 552.  
Homanns s. Cushing 475, 517.  
Homburger 78, 89, 119.  
Honorato 480, 568, 569.  
Hopmann, R. 578, 628.  
Hoppe-Seyler 480, 496, 532.  
Horster, H. 366, 393.  
Horwat, E. 30.  
Houssay 242, 480.  
Houssay, B. A. 4.  
— u. A. Biasotti 4, 24.  
— B. H. 20.  
— et Carulla 480, 518.  
— s. Giusti 478.  
— Giusti et Gonalon 480, 493.  
— et Hug 480, 517.  
— J. T. Lewis u. E. A. Mollinelli 4, 20.  
— et Mazzocco 480.  
— et Rubio 480, 517.  
Howard, C. 286.  
— D. 286.  
— G. s. Eddy 264, 307.  
Howell 406.  
— W. H. 578, 588.  
— u. Beverley 406.  
Hubert 289.  
— R. 366, 406.  
Hueck, W. 266, 280, 328.  
Hülse 560.  
Huepfer 480, 560.  
Hüttig, C. 366, 384.  
Hufeland 629.  
Huff, E. s. Donad Butts 168, 237.  
Hufschmied s. Schellong 488, 558.  
Hug 242.  
— s. Houssay 480, 517.  
Hughes s. Petersen 486, 509.  
Huldshinsky 199.  
Hurst, Arthur F. 342, 354, 355, 356.  
Husler 78, 80, 86, 89, 90, 96, 97, 98, 110, 111, 112, 116.  
— Joseph 169, 243, 244.  
Huxley s. Belechradek 472, 493.  
Illing, Ernst 342, 343, 352, 353, 355, 356, 359, 361, 362.  
Illyés s. Dieballa 475, 541, 542.



- Imanow, W. u. J. Basilewitsch 578, 600.  
 Imrie, C. G. s. C. D. Tingle 6, 20.  
 Introzzi 343, 360.  
 Intyre and Sievers 480, 501.  
 Isaac s. C. v. Noorden 5, 32, 39, 486, 550.  
 — -Georges, P. s. H. Grenet 265.  
 — u. Siegel 480, 496, 503, 504, 512, 513, 524, 525, 528, 532.  
 Isaacs, Raphael 343, 360.  
 Isaak 279, 327.  
 Ischlonsky 127, 148.  
 Isenschmid, R. 578, 617.  
 Ishi u. H. Kube 266.  
 Iwai, Seishiro and Nin Mei-Sai 266, 322.  
 Iwan 327.  
  
 Jacobj, Walther 266, 335.  
 Jacobs s. Lamson 483, 502, 510.  
 Jacobson 596.  
 — J. s. E. Goetsch 3.  
 — C. 20.  
 Jaeger 266, 279, 324, 326, 327, 328, 332.  
 — H. 578, 591.  
 Jaesche 278.  
 Jaffe, E. s. T. Wohlfeil 369, 382, 389.  
 Jagnov s. Zunz 491, 543, 544.  
 Jakobi s. Münstermann 578, 611.  
 Jakobsen, E. 578.  
 Jaksch, v. 8, 19.  
 Janagisawa 421.  
 Jancsó, N. v. s. H. Kroó 367.  
 Jannsen s. Freund 126.  
 Jánossy 480, 497.  
 Janota 78, 115.  
 Jansen 350.  
 — Jan and Ornulo Odegård 343.  
 — -Knipping-Stromberger 249, 251, 252.  
 Janssen 480, 497, 507, 521, 522.  
 — u. Rein 480, 515.  
 Japha, A. 578, 597, 613.  
 Jaroschewitz s. Ssosan-J. 272.  
 Jedlicka, Vladimir 343.  
 Jehle 480, 541.  
 Jenny, Ed. 578, 621, 627.  
 Jensen 366, 400, 440.  
 Jermoljewa, Z. s. H. A. Gins 365, 421.  
 Joergensen, G. et V. Eller-mann 578, 596.  
 Joffe, N. s. E. Schiff 448.  
 Joffe, A., F. Mainzer u. E. Scherer 578, 605, 625.  
 Johansson, J. E. 578, 590, 593.  
 Johnson, Carl A. s. George W. Scupham 271, 306.  
 Johnston, R. L. and H. Washeim 578, 609.  
 Jollos, V. 367, 436.  
 Jordan, E. P. s. H. Reichel 368, 417.  
 Jores, A. 280, 327, 578, 588, 597, 606.  
 — u. H. Beck 578, 614, 624.  
 — u. W. Kuppler 578, 614.  
 — Münstermann u. Jakobi 578, 611.  
 — u. G. Schroff 578, 610.  
 — u. Schwenk 612.  
 — u. Seilnacht 612.  
 — u. Strutz 600.  
 Jorpes, E. s. G. Ågren 574, 607, 628.  
 Joseph, Don 481, 546.  
 Josephs 446.  
 Josephson, B. u. H. Larsson 578, 608.  
 Joslin, E. P. 4, 10, 11, 56.  
 Jostes, Fred A. s. Brooks 263, 311.  
 Jürgensen 289, 578, 590.  
 Jungmann 481, 524, 528.  
 — u. Bernhardt 481, 493, 547.  
 — u. Meyer 481, 527.  
 Jusatz, H. J. u. E. Eckardt 578, 627.  
 Kägi 481, 545.  
 Kaffler, A. s. W. Erecklentz 341.  
 Kahler, H. 266, 293.  
 Kahn 20.  
 — s. Falta 476, 559.  
 Kairies, A. 367, 429.  
 Kaiser, Th. 169, 194.  
 Káldor s. Goldzieher 478, 561.  
 Kallner s. Meyer 485, 549, 550, 551, 552, 554, 571.  
 Kamm, Aldrich, Rowe and Bugbee 481, 532.  
 Kanner 557.  
 Kanitz 601.  
 Kanner, L. 578, 588.  
 Karlick 481, 517.  
 Karplus u. Peczenik 481, 517.  
 Kary 517.  
 Kasam Tashiro 519, 602.  
 Katsch, G. u. H. Pansdorf 579, 588, 623.  
 Katsu 481, 557.  
 Katz, G. u. L. Rabinowitsch-Kempner 579, 600.  
 — u. M. Leffkowitz 577, 600.  
 Katz-Klein, Frieda s. A. Partos 5, 20, 486, 501.  
 Kaufmann, F. 367, 383, 424.  
 — s. Marinesco 484, 552.  
 Kaup, J. u. Th. Fürst 169, 174, 205, 206, 207.  
 Kay s. Haldane 479, 549.  
 Kayser, Ch. s. L. Dontcheff 575, 614, 619.  
 Kazda, Franz 266.  
 Kedzierski s. Elmer 476, 532.  
 Keil and Nelson 446.  
 Kein 481.  
 Keitel 481, 562.  
 Keith 323.  
 Keller, A. s. A. Czerny 168, 173.  
 — Ph. 127, 128, 161.  
 Kellner, L. s. Walter Hirsch 169, 220.  
 Kemkes, B. 367, 382.  
 Kempmann u. Clauditz 481  
 — u. Menschel 553.  
 Kennaway s. Cathcart 575, 605.  
 Kerner, E. s. E. Kottlors 446  
 Kerpole 530, 531.  
 Keschner, Moses 343, 349, 360  
 Kestranek, Molitor u. Pick 481, 498.  
 Kibjakow s. Putschkow 487  
 Killian, H. 266, 367, 386, 402, 412.  
 Kim s. Marriott 484, 557.  
 Kimura 481, 568, 569.  
 Kindwall, J. A. s. F. R. Sabin 581, 597, 598, 600.  
 King u. Stoland 481.  
 Kirchhoff, H. 579, 922.  
 Kirchner, H. 367, 421.  
 Kisch 481.  
 Kishi 481, 536.  
 Kiss, A. 481, 509, 529, 567.  
 — J. 481.  
 — u. Z. Enyedy s. I. Göncz; 577, 589.  
 Kisskalt, K. 367, 378, 441, 442  
 — u. J. v. Kreninger-Guggenberger 367.  
 Kiyono 481, 517.  
 Klages 584.  
 Klein, s. Beutel 262, 291, 322  
 — O. 481, 482, 509, 530, 548  
 550, 551, 552, 553, 554  
 555, 579, 593, 625, 628  
 — u. Holzer 482, 527, 528  
 552.  
 — u. Richavy 482, 550, 551  
 Kleinhoonte, A. 579, 618.  
 — s. Bünning 614.  
 Kleinmann, H. u. J. Klink 446.  
 Kleinschmidt 246.  
 Kleist 521.  
 Kleitmann, N. 579, 585, 588  
 587, 592, 602, 605, 608  
 612, 620.  
 — s. C. I. Reed 581, 590.

- Kleitmann, V. R. Cooper-  
mann and F. J. Mullin  
579, 585.  
— and A. Doktorsky 579.  
Klewitz, F. 579, 587, 588, 623.  
Klieneberger, E. 80, 82, 367,  
379, 383, 384.  
Klima, Rudolf 343, 360.  
Klinge, F. 266, 280, 324, 327,  
332, 338, 420.  
— u. E. Vaubel 266, 327.  
Klinger s. Fröhlich 477, 567.  
Klinke, J. s. H. Kleinmann  
446.  
Klissiuinis 482, 552.  
Klose u. Vogt 482, 564.  
Klumpen, W. 367, 381, 421.  
Knipping s. Arsenijevic 249,  
259.  
— s. Jansen 249, 251, 252.  
— u. Ponndorf 250.  
— u. Zimmermann 250, 260.  
Knoblauch u. Hencky 266.  
Knöpfelmacher 579.  
— s. Becker 596.  
Knöppler 276.  
Knoll 200.  
Knowlton and Silverman 482,  
496, 514.  
Kobert, R. 446, 457, 463.  
Kobryner, A. 579, 595, 597.  
Koch 482, 568.  
— E. W. 169, 208, 247, 248.  
— R. 373, 374, 387, 402, 404,  
427, 428, 437, 442, 443.  
— R. s. K. Semsroth 271.  
Kochmann 78, 80, 82, 83, 86,  
97, 99.  
Kögel 237.  
Köhler 266, 278.  
— H. 236.  
— R. 446.  
Köllner 579, 589, 623.  
König, C. s. Byron Bowen 263.  
— u. Sándor 482, 533.  
Königer 127, 628.  
Kohl, M. s. C. D. Leake 579,  
593.  
Kohler, H. s. Paul Rosenstein  
170, 236.  
Kojima, K. u. S. Kosaka 446,  
456.  
Kolb, Otto 266.  
Kolisch, Emil 266.  
— R. 4.  
Kolle, Kurt 343, 355.  
— W. u. R. Prigge 367, 433,  
442.  
Koller, G. u. W. Rodewald  
579, 610.  
Kollert s. Demel 264, 291, 302,  
319.  
Kolls u. Geiling 482, 501.  
Konschegg 482, 543.  
— u. Schuster 482, 498.  
Kopf, Hans 266.  
Korányi 482, 542, 560, 568.  
Koreff u. Mauthner 482, 506,  
549, 552, 556.  
Kornfeld, W. 169, 173, 188.  
Kornzweig, A. L. s. Samuel  
Silbert 271, 322.  
Korschelt, E. 177, 184, 186.  
— W. 169.  
Kosaka, S. s. K. Kojima 446,  
456.  
Kosdoba, A. S. 267.  
Koster 343, 361, 482.  
— u. Geesing 482, 517, 519.  
Kottlors, E. u. E. Kerner 446.  
Koyano, K. 267, 322, 323.  
Kraepelin 78, 110.  
Kral 200.  
Kramer, David 267.  
Krampf, Fr. 267.  
Kranz, P. 446.  
Kranzfeld, B. 579, 600.  
Krasnorgosky 127, 143, 164.  
Kraus 482.  
— u. Sellye 482, 555, 556.  
Kravkof 323.  
Krawkow, N. 267.  
Krayner 446.  
Krebs 446, 451, 456.  
— H. A. s. O. Warburg 448.  
Krehl 442.  
— u. Metzger 41.  
Kreindler s. Marinesco 268,  
313.  
— u. H. Elias 267, 276, 311,  
313, 314.  
Kreninger-Guggenberger, J. v.  
s. K. Kisskalt 367.  
Kretschmer 100.  
Kriede 333.  
Krieger 73, 82, 83, 89.  
Kriss u. Pollak 482, 567.  
Kroetz, Ch. 250, 260, 267, 579,  
606.  
— s. Gollwitzer-Meyer 577,  
586, 587, 601.  
Krogh 267, 291, 311, 482, 572.  
— s. Trendelenburg 547.  
Kröll 343, 350, 361, 363.  
Krompecher, Stephan 267,  
326, 328.  
Kronfeld s. Elias 476, 559.  
Kroó, H. 367, 407, 421.  
— u. N. v. Jancsó 367, 407.  
Krüger 414.  
Kruse 398.  
Kube, H. s. Ishi 266.  
Kucharski 482, 502.  
Kuckenburg s. Zeitz 273.  
Kuczynski 404, 406.  
— M. u. E. Wolff 367, 382,  
419.  
Kühnau s. Diehl 341, 358.  
— J. u. Stepp 219, 235.  
Külz, E. 4, 8.  
Küppers, Carl 343, 352.  
Küster, E. 367, 388.  
Küstner 529.  
— u. Biehle 482, 529.  
— H. 579, 618.  
Kugel 482, 498.  
Kuhn, Ph. 379.  
— u. K. Sternberg 367, 430, 431.  
Kumpiess s. W. Frey 477, 500.  
Kun, L. u. B. v. Fenyvessy  
367, 402.  
Kunde 482, 533.  
Kúnos, István 343, 357.  
— Stephan 343, 357.  
Kunz u. Molitor 482, 566.  
Kunze, J. 579, 586.  
Kuppler, W. s. A. Jores 578, 614.  
Kuré, Ken 127, 138.  
— Nitta, Tsuyi, Shiraishi,  
Suenaga 127.  
Kurose 482, 483.  
Kusakari u. Takeda 483, 540.  
Kussmaul 280.  
— u. Maier 267.  
Kuttner 532.  
Kylin 483, 539, 553.  
Labbé 500, 508.  
— M. 20, 26.  
— u. Paul Renault 4.  
— Marcel s. Maurice Letulle  
267.  
— Violle et Azérad 483, 497,  
507, 525.  
— — et Dreyfuss 483.  
Laehr 579, 602.  
Lafora 343, 359.  
Laidlaw s. Dale 475, 498.  
Lambie s. Cushny 475, 496,  
514, 546.  
Lampe 483, 567.  
Lamson 483, 510.  
— Hines, Leese and Jacobs  
483, 502, 510.  
Lamy s. Duril 264.  
Landau u. Papp 483, 567.  
Landergreen 4, 9.  
Landers, C. 579.  
Landis, C. 579, 588, 613.  
— Eugen 267, 306, 316, 317  
— Eugen M. s. Thomas Lewis  
268, 290, 306.  
— and John H. Gibbon jr.  
267, 305.  
Landois, L. u. R. Rosemann  
446.  
Landozy 430.  
Landsteiner 425.  
Lang, R. 579, 601.  
Langcope, s. Benjamin M.  
Baker jr. 340.  
Lange 78, 110, 114.  
— B. 367, 418, 441.  
— F. 267, 288, 289, 290, 307,  
308, 310, 317, 318, 329.  
— H. u. J. Schloss 579, 608,  
626.

- Langer, K. 239.  
 Langmead 343, 361.  
 Langstein, Leo 169, 190, 219.  
 — L. u. J. Edelstein 169.  
 Laqueur, E. u. R. Magnus 250.  
 Larson s. Weir 491, 498.  
 — Weir and Rowntree 483.  
 Larsson, H. s. B. Joseph 578, 608.  
 Lasch, C. H. u. H. U. Billich 579, 593.  
 Lassila 483, 532.  
 Laszló 515.  
 László s. Geréb 477, 501, 504.  
 Laue 579, 922.  
 Lauenstein 267, 278.  
 Laurens, H. 579, 618.  
 — s. H. S. Mayerson 580, 618.  
 Lauterbach 343.  
 Layani 267, 289, 311, 314.  
 Leake, C. D., M. Kohl and G. Stebbins 579, 593.  
 Leathes s. Cathcart 575, 605.  
 — J. B. 579, 586, 605, 606.  
 — s. H. C. Broadhurst 575, 605.  
 Lebermann 483, 496, 499, 502, 530, 531, 532.  
 Lecoq, R. 343, 361.  
 Lederer, R. 169, 210, 223, 241, 246.  
 Leduc 127.  
 Leese s. Lamson 483, 502, 510.  
 Leeser, O. 446.  
 Leffkowitz, M. 579, 600.  
 — s. G. Katz 519, 600.  
 Legrand s. Camus 474.  
 Lehmann, G. 247.  
 — K. B. 446.  
 — W. 367, 381.  
 — K. B. u. P. O. Neumann 367, 382.  
 Lehrnbecher, A. 267, 276.  
 Leichtenstern 483, 541.  
 — O. 580, 594.  
 Leimdörfer s. O. Porges 127, 144.  
 Leinecke, L. 30.  
 Leipelt 343.  
 Leiser, R. s. E. Frank 3, 25.  
 Leitner, N. 367, 383.  
 Lemann 327.  
 — I. I. 267, 279.  
 Lenden s. Bourquin 473.  
 Lenz 231.  
 Leonard s. Greene 478, 563.  
 Lépine, P. 367, 386.  
 Lepkovsky s. Evans 168, 218.  
 Lepskaja u. Rachlin 483, 558.  
 Lereboullet et Balze 483, 557.  
 Leriche 137, 291, 321, 329.  
 — René et René Fontaine 267.  
 — René et Ph. Frieß 267.  
 — R. u. A. Policard 267.  
 Leschke 483, 496, 526.  
 — E. 446.  
 Lesné, Lièvre et Bouquien 483, 498.  
 Letulle, Maurice, Marcel Labbé et Jean Heitz 267.  
 Leuwer 323.  
 Levin, Paul M. s. Paul H. Garvey 342.  
 Lévy-Franckel s. Emile-Weil 264.  
 Lewi 311.  
 Lewin, J. T. s. B. A. Houssay 4.  
 Lewinthal, W. 367, 380, 402, 414, 421, 437.  
 — s. F. Neufeld 368, 421.  
 Lewis 275, 282, 283, 286, 291, 293, 298, 299, 301, 302, 303, 304, 307, 310, 311, 331, 332, 339, 561.  
 — s. Bourquin 473.  
 — s. Underhill 448.  
 — and Scriver 483, 560.  
 — D. 267.  
 — and F. Reichert 267.  
 — M. 446.  
 — Thomas 268.  
 — s. Kenneth E. Harris 265.  
 — and Ronald T. Grant 268.  
 — and Eugen M. Landis 268, 276, 290.  
 — and W. S. Love 268.  
 — and George W. Pickering 268, 298, 299, 302, 305, 306.  
 — — and Paul Rothschild 268, 298, 302, 305.  
 Lewy 517.  
 — s. Brugsch 167, 473, 527.  
 Lex 483, 517.  
 Lhermitte et Nicolas 78, 80, 86, 95, 98, 121.  
 Liang, Shuwen s. Wiechmann 491, 551.  
 Lichtenberg, H. H., M. Werner u. E. V. Lueck 367, 429.  
 Lichtheim 343, 348.  
 Lichtwitz 483, 506, 524, 525, 529, 542, 543, 553.  
 — u. Strohmeier 483, 500, 531.  
 Liebermeister, C. 151, 580, 590.  
 Liechti 127.  
 Liefmann 22.  
 Liepelt 356.  
 Lièvre s. Lesné 483, 498.  
 Liljestränd, D. 127, 251.  
 Lind 627.  
 Lindberg 484, 568, 569.  
 Linden 446, 463.  
 Lindenblatt 78, 80, 86, 89, 90, 100.  
 Lindhard 580, 617.  
 Lingselsheim, W. v. 367, 380, 381, 389.  
 Linzenmeyer 600.  
 Lipschitz et Wilckens 484.  
 Lipschütz, W. 4, 22.  
 Livi 187, 188, 213.  
 Livingstone 484, 546.  
 Löhms 379, 386.  
 Lühr 484, 534, 535, 537, 538.  
 — H. 580, 600.  
 Löschke 446.  
 Loewe s. Baur 472, 534, 535, 537, 542.  
 Löwenberg, W. 368, 414.  
 Löwenhardt 406.  
 Loewenthal, H. 368, 380.  
 Löwy 252.  
 Loghem, J. van 368, 372, 434, 436.  
 Lomikowskaja 484.  
 Lottig, H. 343, 359, 360.  
 Lotze, H. 368, 385, 396, 446, 469.  
 Love, W. S. s. Thomas Levis 268.  
 Loyd-Jones 580.  
 Lubarsch, O. 373, 434, 442, 446, 456.  
 — s. Henke 249, 258.  
 — u. Plenge 250, 259.  
 Lubinski, H. 169, 194.  
 Lucas 484, 562, 563.  
 Lucke, Hans 169, 236.  
 Luckhardt and Compère 484.  
 Ludwig 523.  
 — Fritz u. Julius v. Ries 169, 220.  
 Lueck, E. V. s. H. H. Lichtenberg 367, 429.  
 Lueg 127, 130.  
 — s. Cobet 126.  
 — s. Roggenbauer 128.  
 Luszczak 268.  
 Lusena 421.  
 Lust 484.  
 Lustig 614.  
 Lutz, B. R. s. A. Weysssee 583, 589.  
 Lyens 78, 84.  
 Lyon and Dunlop 484, 542, 543.  
 McArthur s. F. A. Hartmann 479.  
 — Dean u. Hartmann 484.  
 McCann 484, 560.  
 — s. C. A. Elden 445.  
 Mc Clendon 484.  
 Mc Donald 484, 496, 514.  
 — s. F. A. Hartmann 479.  
 McDowell s. Chr. Smith 582, 597.  
 McFarlane 484, 496, 497, 499, 501, 513, 514.

- MacFriedlander s. Samuel Silbert 271.  
 McHargue, J. S., D. J. Healy and E. S. Hill 446, 451.  
 Mckersie 484, 499.  
 MacMahon and Zweemer 484, 562.  
 McMichael, John 268.  
 McMullen, Clarence J. 343, 360.  
 McWilliam 580, 588.  
 Machold, K. 446.  
 Maestrini 343, 352.  
 Magnus 526.  
 — R. s. E. Laqueur 250.  
 — -Levy, A. 4, 8, 40, 541.  
 — u. Schäfer 484, 492, 493, 496, 514.  
 Mahnert 484, 557.  
 Mahorner, H. R. s. Allen 262, 277.  
 Maier s. Kussmaul 267.  
 Mainzer, F. s. A. Joffe 578, 605, 625.  
 Maizel, M. s. R. Zeitlin 347.  
 Malkin 484, 511, 553.  
 Malmros, H. 4, 25.  
 Mann 80, 83, 96, 113.  
 Manteuffel, Zoëge v. 273, 277, 278, 325, 333.  
 Manz, Erwin C. s. Donald Butts 168, 237.  
 Marañon, G. 4, 19, 268, 276.  
 Marchand, F. 250, 268, 328, 333.  
 Marchesani, Oswald 268, 279.  
 Marcu, I. s. D. Simici 271, 311.  
 Marcus, Henry 268, 333.  
 Marey 268, 288.  
 Marie, Pierre 229.  
 Marinesco, 289, 311, 313.  
 — Kaufmann, Costa et Dragonesco 484, 552.  
 — Kreindler u. Bruch 268.  
 — Sager u. Kreindler 268.  
 Marini 484, 557.  
 Markovici s. O. Porges 127, 144.  
 Marriott and Kim 484, 557.  
 Marsh, P. L. s. L. H. Newburgh 5, 12, 17, 27, 41, 48.  
 — — and L. E. Holly 4.  
 Marshall 493.  
 — s. Burgess 474, 515, 516.  
 — u. Davis 562.  
 Martin, H. E. 580, 597.  
 Martin s. Schweitzer 596.  
 Martin, R. 169, 181.  
 Martinet, Alfred 268.  
 Martini, E. 368, 371.  
 Martinico, E. 343, 360.  
 Marx 484, 497, 522, 529, 548.  
 Marxer, A. s. G. Zuelzer 6.  
 Mason, E. D. and F. G. Benedict 580, 592.  
 Matrilie, D. s. G. Petit 345.  
 Matthes 356.  
 Matti 484, 564.  
 Matusiewicz, J. 169, 187.  
 Mauras 568.  
 Mauthner 484, 566.  
 — s. Koreff 482, 506, 549, 552, 556.  
 Mayer, A. s. B. Delcourt 576, 592, 593.  
 — Guieyesse, Plantefol et Fauré-Eremiet 250.  
 Mayerson, H. S., Gunther and H. Laurens 580, 618.  
 Mayr 515.  
 Mazzocco s. Houssay 480.  
 Mechler 513.  
 Medlar, E. M. 580, 597.  
 Meerowitsch, M. u. Moissejewa 447.  
 Meersseman, F. and H. Coumel 268, 278.  
 Méhes u. Molitor 484, 508.  
 Meier s. Kl. Gollwitzer 577.  
 Mellanby 343.  
 Mendel 484, 541.  
 Menschel s. Kempmann 553.  
 Menzel 343, 352, 357.  
 Mercier s. Rossier 345.  
 Mering, J. v. u. O. Minkowski 4, 8, 19.  
 Merckler s. Hitzenberger 480, 499.  
 Merkelbach, O. 268.  
 Mertz, A. 368, 399.  
 Mester, Emil 343, 361.  
 Meszaros, Karl 268, 317.  
 Mettel 532.  
 Mettenleitner s. Straub 128, 144, 164.  
 Metzger s. Krehl 41.  
 Meulengracht 344, 347, 351, 356, 359, 360, 363.  
 Meunier s. Desgrez 445.  
 Meyer 80, 89, 97, 99, 453, 547, 548.  
 — s. Jungmann 481, 527.  
 — August 344, 358.  
 — E. 484, 525.  
 — H. E. 447.  
 — H. s. F. Suter 582, 602.  
 — Jacob 268, 304.  
 — K. 368, 421.  
 — L. F. 213, 485.  
 — Willy 268.  
 — A. E. and C. Eggert 447.  
 — E. u. R. Meyer-Bisch 484, 503, 508, 509, 512, 513, 524.  
 — Seckel u. Kallner 485, 549, 550, 551, 552, 553, 571.  
 — -Bisch, R. 485, 534, 535, 536, 538. 548, 550, 551, 555, 564.  
 — s. E. Meyer 484, 503, 508, 509, 512, 513, 524.  
 Meyer-Bisch, R. u. Dorothea Bock 485.  
 — u. Günther 485.  
 — — u. Bock 554.  
 — u. Wohlenberg 485, 544.  
 Meythaler, F. s. E. Grafe 4.  
 Michailow, F. 580, 597.  
 Michaud, L. 344, 349.  
 Michelsen, s. M. Hochrein 578, 587.  
 Middleton, W. S. 447.  
 Miescher 127.  
 Miller s. Mitchell 447.  
 Mills, E. S. 447.  
 Minciotti, Giovanni 344, 349, 350.  
 Minder 485, 530, 531.  
 Minea 78, 89, 114.  
 Minet s. Richet fils 487.  
 Minkowski 13, 21.  
 — O. s. J. v. Mering 4, 8, 19.  
 Minnich 344.  
 Minot, Ch. 169.  
 — u. Murphy 344, 347, 354, 357, 359.  
 Mitchell s. Weir-Mitchell 276, 332.  
 — and Miller 447.  
 Miura 485, 493, 501, 505, 512.  
 — u. Buschke 503.  
 Modes 344, 352, 357.  
 Modrakowski u. Halter 485, 494, 497, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 509, 520.  
 Möller, P. s. E. Abderhalden 444.  
 Möllerström, J. 580, 626, 628.  
 Möllgaard, H. 368, 386.  
 Moissejewa s. M. Meerowitsch 447.  
 Moldawski, J. 268.  
 Molteschott 594.  
 Molinelli, E. A. s. B. A. Hous-say 4, 20.  
 Molitor 485.  
 — s. Brings 473.  
 — s. Glaubach 478, 498, 566, 567.  
 — s. Kestranek 481, 498.  
 — s. Kunz 482, 566.  
 — s. Méhes 484, 508.  
 — u. Nikoloff 485, 497.  
 — u. Pick 485, 496, 497, 498, 499, 501, 506, 507, 508, 520, 521, 566, 572.  
 Molnár, B. 485, 542.  
 — s. Gömöri 478, 418, 565.  
 — St. 580, 603, 604.  
 — u. Gruber 485.  
 Momose 485, 509.  
 Monakow 350.  
 Monauni 485, 562, 563.  
 Monnard s. Schmidt-Monnard 198.  
 Moog, O. u. I. Schürer 580, 623.

- Moore s. Harris 342.  
 Morawitz 278, 292, 344, 347, 355, 357, 358, 360, 361.  
 — P. 447, 457.  
 — u. Brugsch 268, 274, 280.  
 — u. G. Denecke 344.  
 Moreau 78, 80, 83, 89, 90, 96, 98, 100, 110, 118.  
 Moretti, E. 4, 74.  
 Morgagni 293.  
 Morgenroth, J. 368, 380, 402, 404, 419, 420.  
 — u. E. Berger 368.  
 — H. Biberstein u. R. Schnitzer 368.  
 — u. R. Schnitzer 368.  
 Morita 507.  
 Moro 96.  
 — E. 368, 433.  
 Morrison 280, 291, 321.  
 — L. B. and J. K. Bogan 269.  
 Mosinger s. Roussy 488, 516.  
 Mossé 4, 9.  
 Mosso 288, 580, 588, 591.  
 Motzfeld 485, 496.  
 Mouzon s. Rabut 345, 356, 357, 359.  
 Much 406.  
 Mühlhäuser s. Düroff 576, 621.  
 Mühlmann, M. 580, 618.  
 Müller 623.  
 — A. H. 447, 452, 455, 457, 460, 462, 466, 468.  
 — C. 129, 580, 588, 623.  
 — E. F. 595, 599, 600.  
 — Eduard 269, 274, 275.  
 — F. 344.  
 — Fr. v. 541.  
 — L. R. 148, 580, 586, 587, 626.  
 — s. Hess 613.  
 — O. 269, 288, 289, 311, 316.  
 — Ottfried 269.  
 — s. Gottschalk 478, 555.  
 — E. F. u. W. F. Petersen 580.  
 — O. s. B. Weiß 273.  
 Münstermann u. Jakobi s. A. Jores 578, 611.  
 Mullin, F. J. s. N. Kleitmann 579, 585.  
 Munck, F. 269.  
 Munk 485, 542.  
 Munter s. Otto 423, 425.  
 — F. s. R. Schnitzer 369.  
 Murphy, William P. 344, 361.  
 — s. Minot 344, 347, 354, 357, 359.  
 Muskens 78.  
 Mussio-Fournier 485, 536.  
 Myers, V. C. s. H. H. Beard 444, 445.  
 Myhrman, G. 4.  
 Myrman 20.  
 Myon, Fr. 224.  
 Nachledil, E. 30.  
 Naegeli, Otto 344, 354, 357, 360, 437, 580, 595.  
 Nägelsbach, E. 269.  
 Naess, F. u. Carl Schiötz 170, 198.  
 Naish s. Wills 346.  
 Nakamura 485, 519.  
 Napier 485, 541.  
 Nasse 594.  
 Nast 447.  
 Natus, Maximilian 269.  
 Naunyn, B. 5, 8, 9, 13, 48, 55.  
 Needles, William 344.  
 Nehat, Omer 269.  
 Nehls, Hans 344, 359.  
 Neisser, M. 368, 381, 384, 402, 424, 438, 442.  
 — -Höring 435.  
 Nekam 276.  
 Nelson 424.  
 — s. Keil 446.  
 Neubürger, Karl 269.  
 Neufeld, F. 368, 381, 397, 410, 412, 419, 427, 436.  
 — s. Török 490, 565.  
 — u. W. Lewinthal 368, 380, 421.  
 Neumann 96.  
 — Bernhard 269.  
 — P. O. s. K. B. Lehmann 367, 382.  
 Neurath, R. 170.  
 Neuschloss s. Ellinger 476, 539.  
 — s. Hellwig 479, 539.  
 Newbrough s. Falta 476, 494, 544.  
 — L. H. and P. L. Marsh 5, 12, 17, 27, 41, 48.  
 Nichols, E. s. R. West 448.  
 Nicolas s. Lhermitte 78, 80, 86, 95, 98, 121.  
 Nicolau, J. 344.  
 Nicole 269.  
 Niekau 269, 289.  
 Niemann 485, 548.  
 Niemeyer, R. 269, 304.  
 Nikoloff s. Molitor 485, 497.  
 Nin Mei-Sai, s. Seishiro Iwai 266.  
 Nishimoto 486, 533.  
 Nissl 349, 350.  
 Nissle, A. 363, 388, 395, 431.  
 Nitta s. Kuré 127.  
 Nitescu 447, 452.  
 — I. and I. D. Georgescu 447.  
 — I. I. et P. Ramneantu 5, 20.  
 Nobel s. Falta 476, 494, 544.  
 Noble, T. P. 269.  
 Noeggerath 78, 98.  
 Noguchi 486, 493.  
 Nonne 344, 348, 349, 355.  
 — u. Fründ 344.  
 Nonnenbruch, W. 368, 407, 486, 535, 542, 568.  
 — u. Szyska 5, 22.  
 Noorden, C. v. 5, 8, 12, 13, 16, 17, 18, 21, 39, 41, 42, 48, 55, 56, 57, 61, 62, 64, 75, 76, 218.  
 — u. Hugo Salomon 170, 218.  
 — u. Isaac 5, 10, 16, 32, 39, 47, 63, 486, 550.  
 Norden 625.  
 Nordmann 334, 335, 336.  
 — u. Reuyss 269.  
 Norfoth, Leo 269.  
 Norn, Mogens 344, 360.  
 Norpoth, L. s. N. Henning 577, 609, 614, 626.  
 Notthmann 486, 532.  
 Nyiry s. Bauer 472, 558.  
 Oda, S. 447.  
 — u. T. Osuka 447, 453.  
 Odegård, Ornulo s. Jan Jan-  
 sen 343.  
 Oehler 486.  
 Oehlker 539, 553, 571.  
 Oehme 486, 493, 494, 496, 497, 498, 500, 521, 553, 571.  
 — u. Oehme 486, 513, 522.  
 — u. Schulz 486, 539.  
 Oelsnitz, de 269.  
 Oestreich, C. s. R. Seyder-  
 helm 582, 608.  
 Ogawa 486, 546.  
 Ohguri 486, 562.  
 Ohligmacher 486, 530.  
 Ohlsson, B. and G. Blix 580, 607.  
 Okada 486, 514, 545.  
 Oliver 580, 589.  
 Olkon 344, 351, 352, 356.  
 Oppel, V. A. 269, 313, 323.  
 Oppenheim 89, 92, 94, 97, 98, 114, 119.  
 — F. u. L. Ritter 580, 627.  
 Orban, F. s. P. Stricker 272, 329.  
 Ord and White 486, 541.  
 Orel 244.  
 Ornaty, W. W. 269, 323.  
 Orsos, Eugen s. Eugen Thurzo 272.  
 Orten 447.  
 Orton 350.  
 — Samuel I. and Lauretta Bender 344.  
 Osaki 486, 513, 514, 546.  
 Osborne 580, 616.  
 Ossenkopp, G. 344, 356.  
 Osten s. Underhill 448.  
 Ostendorf, L. s. Arneth 575, 596.  
 Østrem 344, 359.  
 Osuka, T. s. S. Oda 447, 453.

- Ottensosser, F. s. W. Caspari 168.  
 Otto, H. 368, 423, 425.  
 — R. u. H. Munter 368, 425.  
 — — u. W. F. Winkler 368, 423.  
 Ottonello Paolo 344, 355, 356.
- Paal, H. 269, 580, 584, 615.  
 Pachon 269, 289.  
 Pack s. Underhill 490, 501.  
 Painter, C. 269.  
 Pal 269.  
 Pallaske, G. s. W. Catel 365, 400.  
 Paneth s. Bernhardt 365.  
 Pansdorf s. G. Katsch 579, 588, 623.  
 Papp s. Landau 483, 567.  
 Pardo, Urdapilleta 345, 359.  
 Parhon 486, 498, 528.  
 Parino s. Greppi 478, 544, 548.  
 Parisius, W. 269, 317, 319.  
 Parissius u. Wintterlin 269.  
 Parke-Davis 532.  
 Partos, A. u. Frieda Katz-Klein 486, 501, 520.  
 Pascheff 78, 83, 95.  
 Patterson, D. Wells s. R. P. Smith 271.  
 Paul, F. 269.  
 — s. Adlersberg 471, 509.  
 Paulian 360.  
 — D. et C. Arisco 345.  
 Pavy, F. W. 5, 7, 13.  
 Pawlow 127, 142, 143, 146, 147, 148, 156, 164.  
 Paz, D. de la 5, 20.  
 Pearce jr., Hermann E. and John J. Worton 269, 315.  
 Pecholier 447, 465.  
 Peczenik s. Karplus 481, 517.  
 Pentimalli 496.  
 — e Quercia 486, 513, 545.  
 Pentschew 345, 350, 355, 357.  
 Perkins s. Swingle 489.  
 Perla 269.  
 Perutz s. Adlersberg 471, 508, 509.  
 Pesch, K. u. O. Becker 368, 401, 402, 426.  
 Peters 250.  
 — s. Hemmingway 479, 515.  
 Petersen, W. F. s. E. F. Müller 580.  
 — and Hughes 486, 509.  
 Petit, G. et D. Martrille 345.  
 Petrn, K. 5, 7, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 18, 27, 40, 41, 42, 48, 54, 55, 65, 486, 533, 608, 625.  
 Pettenkofer u. Voit 580, 593.  
 Pettges u. Cardenal 78, 110.  
 Pfab, Bruno u. Otto Hoche 269.
- Pfaff, F. and W. Balch 581, 608.  
 Pfaundler, M. v. 78, 122, 170, 173, 174, 175, 184, 187, 188, 191, 194, 197, 201, 203, 208, 209, 211, 213, 214, 219, 222, 226, 242, 245, 246, 247, 248.  
 Pfeffer 581, 615.  
 Pfiffner s. Greene 478.  
 — s. Swingle 489.  
 Pflüger 134.  
 Picard 345, 355.  
 Pick, Ludwig 269.  
 — s. Kestranek 481, 498.  
 — s. Molitor 485, 496, 497, 498, 499, 501, 506, 507, 508, 520, 521, 566, 572.  
 — u. Pineles 486, 543.  
 — u. Wagner 486, 567.  
 Pickering, G. W. and W. Hess 269, 306.  
 — W. s. Thomas Lewis 268, 298, 299, 305.  
 Pico-Estrada 486, 562.  
 Piehl s. Ahlenstiel 471, 558.  
 Pierce, H. F. s. G. Dreyer 576, 594.  
 Piéron s. Toulouse 582, 591.  
 Pietfield 486, 557.  
 Pietrusky 78, 118.  
 Pineas 345, 360.  
 Pineles s. Pick 486, 543.  
 Pines 516.  
 Pirger, A. 30.  
 Pirquet, Cl. v. 170, 173, 174, 181, 187, 188, 189.  
 Plant s. Richards 487, 513, 514, 546, 572.  
 Plantefol s. Mayer Guieyesse 250.  
 Plassmann s. Sunder 540.  
 Platt 486, 542.  
 Platz 486, 545.  
 Plenge s. Lubarsch 250, 259.  
 Plesch, J. 269, 289, 315.  
 Plumier s. Beco 472, 545.  
 Pogany, I. s. Hetény 4.  
 Pohle 486, 493.  
 Pohlisch 77, 78, 80, 86, 89, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 105, 106, 111, 112, 114.  
 Polimanti, O. 581, 591.  
 Pollak 486, 543.  
 — Franz 269.  
 — L. 5, 20, 21, 22, 73, 74.  
 — s. Kriss 482, 567.  
 Pollard 200.  
 Pollaska s. W. Catel 217.  
 Pollitzer u. Scholz 486, 567.  
 Poltiewa u. Vilenskaja 557.  
 Ponder, E., G. Saslow and M. Schweitzer 581, 595, 597, 598, 599.  
 Ponndorf s. Knipping 250.
- Popper, H. 368, 408.  
 — H. L. s. S. Hirschhorn 4, 74.  
 Porges, O. 5, 74, 486, 568.  
 — s. D. Adlersberg 2, 7, 15, 16, 17, 18, 25, 27, 28, 29, 32, 33, 34, 35, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 57, 62, 63, 65, 68, 75, 76, 471, 548.  
 — u. D. Adlersberg 5.  
 — Leimdörfer u. Markovici 127, 144.  
 Porla, David 270.  
 Porter, W. F. 198.  
 Posner, C. 581, 604.  
 Poulson, E. 447, 462.  
 Poulsson 486, 495, 496, 500, 501, 502, 503, 504, 509, 510, 515, 516.  
 Pozzi 487, 567.  
 Preiminger, Th. 581, 600.  
 Pribram 542.  
 Price-Jones, C. 581, 593, 594.  
 Priesel, R. u. R. Wagner 5, 47, 487, 557, 558.  
 Priest s. Chr. Smith 582, 594.  
 Prigge, R. s. W. Kolle 367, 433, 442.  
 Prout 8.  
 Putschar, W. u. F. Holtz 170, 220.  
 Putschkow u. Kibjakow 487.  
 Putzig u. Wollmer 170, 182.
- Quercia s. Pentimalli 486, 513, 545.  
 Quételet 172, 173, 240.  
 Quinke, H. 298, 581, 602, 603, 625.
- Raab 487, 499, 502, 503, 510.  
 — W. 5, 20.  
 Rabinovitsch, I. M. 581, 594.  
 Rabinowitsch-Kempner, L. 368, 408, 579, 600.  
 Rabinowitz, H. 270.  
 Rabl s. Gollwitzer-Meyer 478, 500, 503, 504, 505.  
 Rabut et Mouzon 345, 356, 357, 359.  
 Rachlin s. Lepskaja 483, 558.  
 Rademacher 447, 464.  
 Radnai 487.  
 Radoslav, C. S. 5, 24, 25, 33, 34, 36.  
 Raisky, D. 581, 596.  
 Rajka, E. s. L. Török 272.  
 Rakestrew, N. W. and Fl. O. Whiter 581, 587.  
 Ramirez-Corria 487, 518.  
 Ramneantu, P. s. I. I. Nitzescu 5, 20.  
 Ramond s. Clerc 249.

- Ranson, S. W. and W. D. Wightman 270.  
 Ranvier s. Cornil 263.  
 Rapoport 487.  
 Ratner 78, 80, 89, 90, 95, 98, 100, 117, 120, 121, 122.  
 Ratschow, M. 270, 279, 281, 288, 298, 302, 311, 320, 335, 336, 338.  
 — u. J. Arendt 270.  
 Rau 487, 557.  
 Rautmann 200, 239.  
 Ravault, Pierre, P. 270.  
 Rawack s. Brieger 473, 502, 503, 530.  
 Raynaud, Maurice 270, 275.  
 Recht, Georg R. s. Julius Bauer 262, 278.  
 Rechtmann, A. 270.  
 Recklinghausen 270.  
 — -Schwalbe 289.  
 Redlich 78, 96, 114, 118.  
 — s. Arenstein 471, 544.  
 — s. Binswanger 77, 120.  
 Redwitz, E. v. s. Ceelen 263.  
 Reed, C. I. 581.  
 — and N. Kleitmann 581, 590.  
 Regan s. Barnes 472, 561.  
 Regelsberger, H. 127, 128, 129, 144, 581, 613.  
 — u. Stelzner 128.  
 Rehberg 516.  
 Reiche 170.  
 Reichel, H. 368, 414.  
 — u. E. P. Jordan 368, 417.  
 Reichert, F. s. D. Lewis 267.  
 Reimann s. F. Sinek 369, 393, 409, 431.  
 Rein 515.  
 — H. 129, 134.  
 — s. Janssen 480, 515.  
 Reinert, E. 581, 593, 597, 616.  
 Reis, F. van der 368, 388, 414.  
 — V. van der s. G. Ganter 365, 414.  
 Rémé 79, 86, 89, 98.  
 Remy 447, 450.  
 — E. 170, 217.  
 Renault, Paul s. M. Labbé 4.  
 Reuys s. Nordmann 269.  
 Rewys 326.  
 Richard 568.  
 Richards, Barnwell and Bradley 487, 545.  
 — and Plant 487, 513, 514, 546, 572.  
 — u. Schmidt 514, 545.  
 — u. Wearn 547.  
 Richavy s. O. Klein 481, 550, 553.  
 Richet 386, 568.  
 — Fils 487.  
 — et Minet 487.  
 Richter 487, 558, 564, 581, 613.  
 Richter, P. F. 5, 27.  
 Ricker 270, 327, 334, 335, 357.  
 Rieder, Wilhelm 270.  
 Ries, Julius v. s. Fritz Ludwig 169, 220.  
 Rieth 618.  
 Rietschel 487, 548.  
 Rischler 270.  
 Rischpler 333.  
 Ritter, Kurt 345, 347, 360.  
 — L. s. F. Oppenheim 580, 627.  
 Robert 487, 504, 505.  
 Robitschek, R. u. O. Gaupp 5.  
 Roboz 487, 494, 496, 501, 520, 521, 544, 550, 552.  
 Robscheit-Robbins, F. S. s. C. A. Elden 445.  
 — C. A. Elden, W. M. Sperry and G. H. Whipple 447.  
 — and G. H. Whipple 447.  
 Robson 608.  
 Rodewald, W. s. G. Koller 579, 610.  
 Römer 487, 493, 496, 500, 506, 526, 532.  
 Röpke u. Ceelen 270.  
 Röse 560.  
 Rössle 270, 280, 334, 336.  
 — R. 170, 173, 174, 197, 205, 229, 239, 241, 368, 373, 387, 406, 434, 436.  
 — u. Böning 170, 194.  
 Rogatz s. Fischer 477, 557.  
 Roggenbauer u. Lueg 128.  
 Rogoff and Stewart 487, 562.  
 Rohaček 487, 568.  
 Rohde 79, 80, 83, 116, 119.  
 Rohland 448.  
 Rohrer 187, 188, 201.  
 Roi 557.  
 Rollo 5, 7.  
 Romanenko s. Filissopow 477, 525.  
 Romberg, v. 270, 288, 311.  
 Roos s. Einthoven 126.  
 Root s. Benedict 156, 158.  
 Rosemann, R. 581, 605.  
 — s. L. Landois 446.  
 Rosenbaum s. Skala 448.  
 Rosenberg 487, 532.  
 Rosenblatt 487, 536.  
 Rosendahl 487.  
 Rosenfeld 487.  
 — u. Hirschfeld 41.  
 Rosenow 288.  
 — E. C. 368, 380, 404, 420, 440.  
 Rosenstein, Paul u. Hans Köhler 236.  
 — u. Hans Köhler 170.  
 Rosenstern, J. 170.  
 — L. 170.  
 Rosenthal, C. 79, 83, 86, 89, 96, 121.  
 Rossier 352.  
 — et Mercier 345.  
 Rossolimo 354.  
 Rost, E. 170.  
 — u. Weitzel 448.  
 Roth 487, 555.  
 — E. 5.  
 — N. 13.  
 Rothmann 345, 349.  
 Rothschild, Paul 270, 303.  
 — s. Thomas Lewis 268, 298, 302, 305.  
 Roubitschek s. Elias 476, 553.  
 Roussy 20.  
 — s. Camus 474, 492, 517, 518, 519.  
 — u. Mosinger 488, 516.  
 Rowe s. Kamm 481.  
 Rowntree 323, 488, 498.  
 — s. Greene 478, 563.  
 — s. Larson 483, 498.  
 — s. Weir 491.  
 Rubio 488, 518, 519.  
 — s. Houssay 480, 517.  
 Rubner, Max 151, 170, 171.  
 Rud, J. 581, 594.  
 Rudder, B. de 171, 228, 231, 240, 581, 583.  
 Rudinger, C. s. H. Eppinger 3, 19, 20.  
 Rudnitzki 270, 333.  
 Rüdín 79, 110.  
 Rühl 250, 257.  
 Ruff, S. 448.  
 Runeberg, J. W. 581, 625.  
 Runge, W. 581, 600.  
 Runnström s. Backmann 237.  
 Rutschko, J. 363, 385, 398, 422.  
 Sabin, F. R., R. S. Cunningham, C. A. Doan and J. A. Kindwall 581, 597, 598, 600.  
 Sacchi 517.  
 Sachs 425.  
 — -Wien 332.  
 Sachse, Fritz 345, 360.  
 Sacki 79, 86, 97, 114.  
 Sager 289.  
 Sahli 270, 289.  
 Sahlstedt 251.  
 Saito, Makoto 270.  
 Salomon, Hugo s. C. v. Noorden 170, 218.  
 Saller, K. 171, 222.  
 Salus, Fritz 345, 353, 357.  
 Samelson, S. 171, 205.  
 Samuels, Saul S. 270.  
 — s. Samuel Silbert 271.  
 — and Sydney C. Feinberg 270.  
 Sándor s. König 482, 533.  
 Santos, dos 291.

- Sapranoff, Tr. s. Dobreff 576, 606.  
 Sargant, Will 345.  
 — s. Harris 342, 361.  
 Sartorius, F. 369, 385, 398.  
 — s. E. Hertel 366, 393.  
 Saslow, G. s. E. Ponder 581, 597, 598, 599.  
 Sato 537.  
 — Ch. 488.  
 — G. 488.  
 — T. 488, 540.  
 — s. Trendelenburg 490, 492, 518, 519.  
 Sauer 80, 82, 84, 89, 92, 93, 97.  
 Saul s. Silbert 289, 311, 314, 316.  
 Saxl u. Donath 488.  
 Scala, Guglielmo 271, 311.  
 Schaal 488, 533, 539.  
 Schabad 179.  
 Schade 488, 523.  
 — u. Wohlleben 271, 300.  
 Schadewaldt, H. 171, 205, 207.  
 Schäfer, E. A. 488.  
 — W. 488.  
 Schaefer s. Eisenhardt 475, 565.  
 Schäfer s. Magnus 484, 492, 493, 496, 514.  
 — and Herring 488, 496, 498.  
 Schaeffer 11, 356.  
 — et Vialard 345, 350.  
 Schall, L. 128.  
 Schaper 238.  
 Scharapow, B. I. 271.  
 Schatiloff 488, 543.  
 Scheer 488, 564.  
 — s. Seckel 564.  
 — K. 345.  
 Schellong u. Hufschmied 488, 558.  
 Schenk 488, 545.  
 Scheps s. Elmer 476, 532, 553.  
 Scherer, E. s. A. Joffe 578, 605, 625.  
 Scheringer 488.  
 Schickele 488, 565.  
 Schiff 448, 464.  
 — E., H. Eliasberg u. N. Joffe 448, 464.  
 — u. N. Joffe 448, 464.  
 Schildmacher, H. 581, 618.  
 Schilf, Erich s. Yoshito Hirose 266, 288, 311.  
 Schilling, Viktor 345, 347, 350, 352, 359.  
 — -Gaenslen 345.  
 Schiötz 199.  
 — Carl u. Borgny Seland 171, 199.  
 — s. N. C. E. Hertzberg 169, 202.  
 — s. F. Naess 170, 198.  
 Schittenhelm, A. 345, 359, 360, 361, 363, 421, 488, 542.  
 — u. Eisler 488, 534, 537, 538, 541, 542, 543, 565, 572.  
 Schjerning 250, 253, 257, 258.  
 Schlayer 488, 543, 628.  
 Schlesinger 345, 355.  
 — Eugen 171, 173, 174, 181, 183, 186, 187, 188, 189, 190, 193, 194, 197, 198, 200, 201, 202, 203, 205, 206, 207, 214, 216, 220, 221, 223, 228.  
 — Hermann 271, 283, 301.  
 Schlichting 345, 359, 360.  
 Schloss, J. s. H. Lange 579, 608, 626.  
 Schlüter, W. s. M. Gundel 366, 402.  
 Schmaltz, R. 581, 593.  
 Schmid-Monnard 198.  
 Schmidt 488, 509, 545.  
 — H. 369.  
 — P. 234.  
 — W. 381.  
 — Walter 271.  
 — s. Ambard 471, 569.  
 — s. Richards 514, 545.  
 — Weyland 271, 333.  
 Schmieder, E. A. 369, 386.  
 Schmitt, W. 369.  
 Schmitz, K. E. F. 369, 386.  
 Schneider, Carl 345, 353.  
 — C. F. 581, 626, 627.  
 — E. C. and O. Truesdell 581, 589.  
 Schnell, R. s. E. Forsgren 126, 577, 608, 623.  
 Schneyer 271, 293.  
 Schnitzer, R. s. J. Morgenroth 368.  
 — u. F. Munter 369.  
 Schön 250, 258.  
 — s. Hofhauser 480, 558.  
 Schönbauer, L. s. F. Depisch 3, 20, 22, 23, 24, 74.  
 Schoenewald 581, 624.  
 Scholz s. Pollitzer 486, 567.  
 Schottmüller, H. 369, 381, 404, 407, 415, 448, 469.  
 Schrapf, René 271.  
 Schretzenmayr 271, 488, 514.  
 Schroeder 80, 83, 89, 91, 96, 97, 99, 111.  
 Schröder, K. s. Dietrich 264.  
 — Paul 345, 347, 348, 349, 350, 352, 356, 357, 359.  
 Schroff, G. s. A. Jores 578, 610.  
 Schüller 271, 291, 302, 321.  
 Schürer, I. s. O. Moog 580, 623.  
 Schürmayer 488, 515, 517.  
 Schultze, K. W. 448, 457.  
 Schulz 79, 83.  
 — G. 582, 596.  
 — s. Oehme 486, 539.  
 Schur 289.  
 Schuster s. Konschegg 482, 498.  
 Schute s. Stahl 489, 544.  
 Schwabe 271.  
 — s. Recklinghausen 289.  
 Schwarz s. M. Gundel 366, 401, 402.  
 Schwegler s. Berterelli 472, 544.  
 Schweig 582, 602, 604.  
 Schweissheimer, W. 171, 182.  
 Schweitzer, M. s. E. Ponder 581, 597, 598, 599.  
 — u. Martin 596.  
 Schweizer, M. 582.  
 Schwenk s. A. Jores 612.  
 Schwenkenbecher, A. 128.  
 Schwinge, W. 582, 593, 594, 597.  
 Scott 286.  
 — s. Bailey 472, 509.  
 Scriver s. Lewis 483, 560.  
 Sulco s. Barbera 569.  
 Scupham, George W. and Carl A. Johnson 271, 306.  
 Sebert, F. 271.  
 Seckel 489, 564, 571.  
 — s. Meyer 485, 549, 550, 551, 552, 554, 571.  
 — u. Scheer 564.  
 Sedgwick 79, 83.  
 See 489, 552.  
 Sée, Georges s. Emile-Weil 341.  
 Seegen, J. 5, 7.  
 Seelig u. Voigt 489, 530, 531.  
 Seemann 250, 251.  
 Segall, Solomon 345.  
 Seiffert, W. 369, 426, 443.  
 Seilnacht s. A. Jores 612.  
 Seishiro s. Iwai 266, 322.  
 Seitz, A. 369, 412, 430.  
 Seland, Borgny s. Carl Schiötz 171, 199.  
 Selle, H. 128.  
 Sellye s. Kraus 482, 555, 556.  
 Semenskaja, E. 448.  
 Semon 582, 615.  
 Semsroth 404.  
 Semsroth, K. u. R. Koch 271.  
 Sendrail s. Bernadbeig 472, 540.  
 Serebrijski s. Vollmer 491, 548, 550, 552.  
 — u. Vollmer 489.  
 Seyderhelm 345.  
 — Richard u. H. Grebe 247.  
 — u. E. Goldberg 582, 603.  
 — u. C. Oestreich 582, 608.  
 — u. Tannmann 448, 461.  
 Seyfarth, Carly 345, 361.  
 Sgalitzer s. Demel 264, 291, 302, 319.  
 Shaffer, P. A. 5, 6.  
 Shaw, A. F. B. 332, 582, 597, 598, 599.



- Sheard, Charles 271, 307.  
 Shephard, I. F. 582, 588, 590.  
 Sherman, W. C. s. C. A. Elvehjem 445.  
 Shilkret s. Drabkin 475.  
 Shimazono 345, 348, 350, 355.  
 Shipley, R. A. s. H. H. Beard 444.  
 Shiraishi s. Kuré 127.  
 Shoji 448.  
 Shope 425.  
 Sieber, Theodor 345.  
 Siegel s. Isaac 480, 496, 503, 504, 512, 513, 524, 525, 528, 532.  
 Siegmund 324, 334, 404, 406, 420.  
 Sievers s. Intyre 480, 501.  
 Sigler, Louis H. 271, 322.  
 Sigmund, H. 271.  
 Sigwart, W. s. E. Bumm 365, 381.  
 Silbermann 489, 508.  
 Silbert, Samuel 271, 280, 291, 323.  
 — u. Saul 289, 311, 314, 316.  
 — Saul and MacFriedlander 271.  
 — A. L. Kornzweig u. MacFriedlander 271, 322.  
 — and Saul S. Samuels 271.  
 Silverman s. Knowlton 482, 496, 514.  
 Silvette 489, 562.  
 — s. Britton 473, 562, 563.  
 — u. Britton 489, 562.  
 Simici, D. et I. Marcu 271, 311.  
 Simmond s. Bugbee 474.  
 Simon 489, 558.  
 Simons, Zador u. Bielschowsky 346.  
 Simpson, G. E. 582, 602, 603, 605, 606, 612.  
 — S. Levy 271.  
 — C. Keith 346, 355.  
 — S. s. J. J. Galbraith 577, 591.  
 — and J. J. Galbraith 582.  
 Sinek, F. u. Reimann 369, 393, 409, 431.  
 — u. S. Springer 369, 406, 408.  
 Singer, E. s. F. Hoder 366.  
 — K. 448, 457.  
 Sjögren u. Wohlfahrt 346.  
 Skala-Rosenbaum, J. 448.  
 Skegg 278.  
 Skubiszewski 489, 561.  
 Slyke, van 594.  
 Smirk 489, 506, 510.  
 — s. H. Heller 479.  
 Smith 424, 489, 501.  
 — C. 597.  
 — s. Haldane 479, 549.  
 — and Closky 489.  
 — Chr. and McDowell 582, 597.  
 — u. Priest 582, 594.  
 Smith, Ph. E. u. Graeser 171, 229.  
 — R. P. and D. Wells Patterson 271.  
 Smithburn 360.  
 — K. C. and L. G. Zerfas 346.  
 Snapper 489, 555.  
 Snell, J. T. s. Benedict 575, 591.  
 Snowman, L. V. 346, 361.  
 Socin 489.  
 Softer s. Harrop 479.  
 Solomonoff 489, 532.  
 Soma, P. 30.  
 Somers, S. G. 346, 349, 350, 357, 358, 359 360.  
 Sondén, K. u. R. Tigerstedt 582, 593, 605.  
 Sonnenburg-Tschmarke 272.  
 Sonnenschein, C. 369, 403, 405, 424.  
 Soula, L. 171, 238.  
 Speck 582, 602, 605.  
 Sperry, W. M. s. C. A. Elden 445.  
 — s. F. S. Robschheit-Robbins 447.  
 Spiegel 489.  
 Spielmeier 346, 347, 348, 349, 350.  
 Sponheimer, K. 272.  
 Springer, S. s. F. Sinek 369, 406, 409.  
 Ssosen-Jaroschewitz, A. J. 272.  
 Stadelmann 8.  
 Stähelin 250.  
 Staemmler 489.  
 — M. 272.  
 Stahl u. Schute 489, 544.  
 Stahnke s. W. Frey 477, 539.  
 Staph, Arthur 272.  
 Stare, F. J. s. C. A. Elvehjem 445.  
 Stargardter 79, 80, 83, 89, 97, 117.  
 Starling and Verney 489, 514, 515, 522.  
 Starr, Paul 346.  
 Staub, H. 6, 21, 22, 25, 35.  
 Stauder, K. H. 272, 279.  
 Stebbins, G. s. C. D. Leake 579, 593.  
 Steel, William A. 272, 303.  
 Steenbock, H. s. E. B. Hart 448.  
 Steggerda 489, 493, 494.  
 Stehle 489, 501.  
 — u. Bourne 489, 500, 520.  
 Steinach 233.  
 Steiner s. Eppinger 476, 542.  
 Stelzner, W. 128, 144, 160.  
 — s. Regelsberger 128.  
 Stenbäck, K. S. s. A. Hildén 577, 591.  
 Stengel 516.  
 Stenström, T. 6, 20.  
 Stepp, W. s. J. Kühnau 219, 235.  
 Stern 22.  
 Sternberg, K. 272, 328.  
 — s. Ph. Kuhn 367, 430, 431.  
 — -Wiborg, H. 448.  
 Stettiner 179.  
 Steuding, O. 502.  
 Steward 310.  
 Stewart, G. N. 272, 287.  
 — s. Rogoff 487, 562.  
 — W. s. H. C. Bazett 575, 606.  
 Stickl, O. 369, 384, 396.  
 Steiger, G. s. Norbert Henning 342.  
 Stier 77, 79, 80, 83, 84, 86, 89, 90, 91, 92, 96, 97, 98, 105, 110, 111.  
 Stöcker 80, 81, 83, 86, 89, 94, 95, 97, 99, 111, 118.  
 Stoeltzner, W. 171, 232, 233.  
 Stölzner 448.  
 Stoerk 326.  
 Stokes 210.  
 Stoland s. King 481.  
 Stolte 557.  
 — K. 6, 16, 69.  
 Stone, Theodore T. 346, 349, 350.  
 Stoppel, R. 582, 615, 618, 619.  
 Stradin, P. 272.  
 Strandell, Birger 346.  
 Strassmann, E. 171, 218.  
 Stratz 173, 185, 193, 197.  
 Straub, H. 128, 144, 148, 250, 582, 586, 587, 590.  
 — Beckmann, Erdt, Mettenleitner 128.  
 — u. Mettenleitner 128, 164.  
 Straus, Erwin 346.  
 — W. 129.  
 — u. Guttman 272.  
 Strauss 489, 542.  
 — Alfred 346, 353, 358.  
 — Walter 272.  
 — s. Bingel 473, 568.  
 Stricker, P. s. E. Stulz 272.  
 — et F. Orban 272, 329.  
 Strieck 147, 155.  
 Strohmeyer s. Lichtwitz 483, 500, 531.  
 Stromberger s. Jansen 249, 251, 252.  
 Strumza, M. s. L. Binet 445.  
 Strutz s. A. Jores 600.  
 Stryker 421.  
 Stüber 79.  
 Stühlern, Agulowa u. Babkowa 489, 550.  
 Stulz, E. et P. Stricker 272.  
 Suchy, Siegfried 272.  
 Suenaga s. Kuré 127.  
 Sullivan s. Zweemer 491.  
 Sulzberger 489, 532.  
 Sunder-Plasman 489, 540.  
 Sussi, Luigi 272, 304.  
 Suter, F. u. H. Meyer 582, 602.  
 Sutherland-Simpson s. Goldberg 478.

- Suzuki, F. s. F. Hoder 366.  
 Svehla 489.  
 Sweéney, J. S. 6.  
 Sweeney, Shirley 25.  
 Swingle 489, 562, 563.  
 — s. Greene 478, 563.  
 — u. Eisenmann 489, 562.  
 — Pffnner, Vass and Perkins 489.  
 Szabuniewicz, B. 582, 596.  
 Szondi 490, 528, 570.  
 Szymanski, L. S. 582, 585.  
 Szyska s. Nonnenbruch 5, 22.
- Tabor, E. 30.  
 Tainter 509.  
 Takahashi s. Hatafuku 479, 536.  
 Takeda s. Kusakari 483, 540.  
 Takeuchi 490, 549.  
 Tallermann 22.  
 Talquist 525.  
 Tangl und Hazay 490, 493.  
 Tanne s. F. Donath 475, 508, 509.  
 Tannenberg, Joseph 272, 334, 335.  
 Tannmann s. Seyderhelm 448, 461.  
 Tannhäuser 538, 542, 553.  
 Tarchanoff 129.  
 Taterka u. Goldmann 346.  
 Taylor, Howard G. s. Eddy 264.  
 — Howard P. s. Eddy 264.  
 Teel 490, 561.  
 Telbisz s. Weisz 491, 509.  
 Tendeloo 250, 252, 442.  
 Tetzner 559.  
 Tezner u. Ebel 490, 550, 557.  
 Thannhauser 490.  
 Theodorescu, B. 27.  
 Thibault, s. G. Boyer 263.  
 Thiel, R. 582, 589, 623.  
 Thiele u. Bernhardt 79, 115, 121.  
 Thirial 276.  
 Thivolle, L. s. G. Fontès 445, 460, 466.  
 Thörner 490, 496, 500, 532.  
 Thoma 280, 327, 328.  
 Thomas 272.  
 — C. A. 168, 171, 237.  
 — E. 226.  
 — jr., Henry M. 272.  
 Thurlow, S. s. H. C. Bazett 575, 606.  
 Thurzo 276.  
 — s. Benedek 77, 114.  
 Thurzo, Eugen u. Eugen Orsos 272.  
 Tigerstedt, R. s. K. Sondén 582, 593, 605.  
 Tingle, C. D. and C. G. Imrie 6, 20.  
 Tirola, Lothar G. 171, 191.  
 Tischer 609.  
 Tisdall, Brown, Drake and Cody 490.
- Tisdall, Drake u. Cody 557.  
 Todyo, T. 272.  
 Török, L. u. E. Rajka 272.  
 — u. Neufeld 490, 565.  
 Tokubatso-Dasso 322.  
 Torney u. Holtzhauser 346.  
 Toulouse et Piéron 582, 591.  
 Tournade, A. et M. Chabrol 6, 20.  
 Towne 490, 518.  
 Toyama, Masamichi 346.  
 Traugott, K. 6, 25, 35, 36.  
 Treacher s. Harrop 479.  
 Trempel 541.  
 Trendelenburg 490, 498, 509, 519, 522, 526, 547, 562, 563, 570.  
 — Paul 171, 235.  
 — u. Krogh 547.  
 — u. Sato 490, 492, 518, 519.  
 Trömmner 79, 346, 354.  
 Truesdell, O. s. E. C. Schneider 581, 589.  
 Tschernikoff 490, 493.  
 Tschilikin, W. 272, 327.  
 Tschmarke s. Sonnenburg 272.  
 Tsukuda 490.  
 Tsuyi s. Kuré 127.  
 Tuchmann 490.  
 Tycos 315.  
 Tyrni 490, 544.
- Ueko u. Duesberg 346, 356.  
 Ueberrack, K. s. R. Boller 2, 23, 28, 45, 49.  
 Uhlenbrock s. Disselbeck 261, 264, 274, 280, 289.  
 Uhlenbruck, P. 582, 588.  
 Ullmer 490.  
 Umber 490, 524, 525, 542, 550.  
 — A, 6, 19.  
 Underhill 323.  
 — O. L. u. Angrage 448.  
 — Osten u. Lewis 448.  
 — and Pack 490, 501.  
 Unger s. Chrometzka 474.  
 Ungley, C. C. 346, 360.  
 Unverricht 490.
- Vaglione, M. s. E. Wollmann 346.  
 Vaidya, S. K. 346, 355.  
 Vanotti 272.  
 Vascellari, Giuseppe 272.  
 Vass s. Swingle 489.  
 Vassale 517.  
 Vaubel 273, 336.  
 — E. s. F. Klinge 266, 273.  
 Vaughan, Janet M. s. Kenneth E. Harris 265.  
 Vedder 346, 356.  
 — E. B. 250.  
 Veil 490, 493, 496, 497, 500, 503, 506, 508, 512, 513, 524, 525, 527, 528.  
 — u. Bohn 490, 535, 537, 538, 565.
- Velden, van d. 490, 492, 496, 500, 526, 531.  
 Veraguth 129.  
 Verain s. Drouet 475, 503, 504.  
 Verderame 369, 382.  
 Vermehren 491, 541.  
 Verney 491, 515, 517.  
 Verney s. Starling 489, 514, 522.  
 Verschuer, v. 79, 122.  
 Verwey, N. s. A. Gans 342.  
 Vialard s. Schaeffer 345, 350.  
 Viale, G. 6, 24.  
 — et Bruno 491, 562.  
 Viele, Anne s. Byron Bowen 263.  
 Vierordt 582, 593, 600.  
 Vilenskaja s. Poltiewa 557.  
 Villa 491, 552, 557.  
 Vincent s. Wheeler 561.  
 Violle 500, 508.  
 — s. Labbé 483, 497, 507, 525.  
 Virchow 373.  
 Völker, H. 582, 585, 588, 589, 592, 593, 603, 613, 616, 617, 619.  
 — s. A. Bornstein 575, 592.  
 Vogel 583, 602.  
 Vogelsang, Th. M. 369, 397.  
 Vogt 79, 491, 557.  
 — s. Klose 482, 564.  
 Voigt 491.  
 — s. Seelig 489.  
 Voit 346, 358.  
 — s. Pettenkofer 580, 593.  
 Volhard 154, 339, 491, 534, 542, 544, 550, 567, 625.  
 Vollmer s. Serebrijski 489.  
 — u. Serebrijski 491, 548, 550, 552.  
 Vynmann 562.
- Waddell, J. s. E. B. Hart 448.  
 — C. A. Elvehjem and E. B. Hart 448, 458, 459.  
 — H. Steenbock and E. B. Hart 448, 458, 459.  
 Wadehn, Fritz 171, 231.  
 Wagner 491, 524.  
 — s. Pick 486, 567.  
 — R. s. R. Priesel 5, 47, 487, 557, 558.  
 Wahl, O. 583, 615.  
 Wahlberg, J. 448.  
 Wallbach, G. 448.  
 Waller, A. D. 130.  
 Walterhöfer, G. 583, 595.  
 Waltz, C. 448.  
 Wamoscher, L. 369, 401, 402.  
 Warburg 237, 237.  
 — O. 448, 451.  
 — u. H. A. Krebs 448.  
 Ward, H. C. 583, 593, 594.  
 Warner 517.  
 Wartburg, v. 273.  
 Washeim, H. s. R. L. Johnston 578, 609.

- Watanabe 128.  
 Wateff 491, 532.  
 Watson, E. M. 583, 606.  
 Wearn s. Richards 547.  
 Weber s. Forschbach 477.  
 Webster, T. A. s. I. A. Campbell 575, 602, 603, 604, 605, 606.  
 Wegelin 491, 537.  
 Weichardt, W. 369, 421.  
 Weidenreich, F. 171, 222, 223.  
 Weigmann, F. s. H. Dold 365, 386, 414, 421.  
 Weil, P. 354, 583, 597.  
 Weimann 346, 349, 350.  
 Weinstein s. Harrop 479, 561.  
 Weir s. Larson 483.  
 — Larson and Rowntree 491, 498.  
 — Mitchell 276, 332.  
 Weiss 273, 277, 278, 325, 491, 532.  
 — s. Boas 588.  
 — E. 273.  
 — B. u. O. Müller 273, 289.  
 Weissbarth s. Elias 476, 559.  
 Weissenberg 192, 195, 197, 224, 239.  
 — G. 171, 173.  
 — S. 174.  
 Weisz u. Telbisz 491, 509.  
 Weitzel s. Rost 448.  
 Welcker 273, 278.  
 Wells s. W. Frey 477, 547.  
 Wendelstatt 491, 541, 542, 543.  
 Wendt 583, 602.  
 Wermer s. Feil 264, 283, 299, 300, 338.  
 — s. Hoff 480, 507, 517.  
 Werner, M. s. H. H. Lichtenberg 367, 429.  
 Wertheimer 491, 545.  
 — E. s. E. Abderhalden I, 44, 540.  
 Wesselowski s. Zunz 491, 543, 544.  
 West, Clarence s. Amos A. Fries 249.  
 — R. and E. Nichols 448.  
 Wester s. Ch. Aubertin 340.  
 Westergren, A. 583, 600.  
 Weston, W. 448.  
 Westphal 79, 84, 86, 114, 116, 117.  
 Westphalen, H. 583, 608.  
 Weyland s. Schmidt-Weyland 271, 333.  
 Weysee, A. and B. R. Lutz 583, 589.  
 Wheeler u. Vincent 561.  
 Whipple, G. H. s. C. A. Elden 445.  
 — s. F. S. Robscheit-Robbins 447.  
 White s. Ord 486, 541.  
 Whiter, Fl. O. s. N. W. Rakestrew 581, 587.  
 Whitman s. Bailey 472, 509.  
 Wiborg s. Sternberg 448.  
 Widenmann 273.  
 Wiechmann 491, 550, 553, 554, 558.  
 — E. u. J. Bamberger 583, 588.  
 — u. Shuwen Liang 491, 551.  
 Wieland, Emil 171, 226, 228, 231.  
 Wiesel 327.  
 Wieting 273, 278.  
 Wigand, R. 583, 627.  
 Wigglesworth s. J. S. Haldane 577, 587.  
 Wightman, W. D. s. S. W. Ranson 270.  
 Wilander, O. s. G. Agren 574, 607, 628.  
 Wilbur 563.  
 Wilkens s. Lipschitz 484.  
 Wilder, J. 128.  
 — R. M. 6, 11, 40.  
 — W. M. Boothby and C. Beeler 6.  
 — and M. D. Winter 6, 40.  
 Wilenko s. Tomaszewski 490.  
 Wilkinson, John F. 346, 355.  
 Will 273, 491, 562.  
 Willins, Frederick A. s. Allen 262, 279, 327.  
 Willonski 273, 277, 278, 325, 328.  
 Willis and Naish 346.  
 Wilson, C. 583, 602.  
 Wimböfer 346, 359, 360.  
 Winiwarter v., Felix 273, 277, 278, 325.  
 Winkelman, N. W. and Charles Davison 346.  
 Winkler, W. F. s. R. Otto 368, 423.  
 Winston s. Copeman 608.  
 Winter, F. 490, 562.  
 — C. and F. A. Hartmann 491.  
 — M. D. s. R. M. Wilder 6, 40.  
 Winternitz 250.  
 Winterstein, H. 448.  
 Wintterlin s. Parissius 269.  
 Wintz, H. 128.  
 Wirth, E. 369, 389, 418.  
 Wöhlbier, W. 172, 178, 180.  
 Wohlenberg s. R. Meyer-Bisch 485, 544.  
 Wohlfahrt s. Sjögren 346.  
 Wohlfeil, T. u. E. Jaffe 369, 382, 389.  
 Wohlleben s. Schade 271, 300.  
 Wohlwill, Friedrich 346, 348, 349, 350.  
 Wolf 406.  
 Wolff, G. 172, 174, 205.  
 — E. s. M. Kuczynski 367, 382, 419.  
 Wollheim, Ernst 273, 299.  
 Wollmann, E. et M. Vagliono 346.  
 Wollmer s. Putzig 170, 182.  
 Wood 193.  
 Woodrow s. J. S. Haldane 577, 587.  
 Woodyatt, R. T. 6, 40.  
 Worton, John J. s. Pearse jr. 269, 315.  
 Wuite 347, 348, 350, 361.  
 Wunderlich 622.  
 Yllpö, Aroo 172, 210.  
 Young, Richard H. 347, 352, 353, 354.  
 Yvanovitsch, A. s. G. Fontès 576.  
 Zadek, J. 491, 508, 524, 525, 552, 583, 589.  
 Zador s. Simons 346.  
 Zahorsky 79, 80, 83, 84, 86, 96, 99, 114, 115.  
 Zak 491, 567.  
 — s. Fröhlich 477, 509, 566, 567.  
 Zappert 79, 80, 83, 89, 116, 120.  
 Zdansky 406.  
 Zehetmeyer 583, 602.  
 Zeitlin 360.  
 — R. u. M. Maizel 347.  
 Zeitz-Kuckenburger 273, 290, 317, 318.  
 — u. E. Bettmann 273.  
 Zell, F. s. F. Högler 4, 480, 508.  
 Zellner 172, 193.  
 Zerfas, L. G. s. C. I. Doan 576, 597, 599.  
 — s. K. C. Smithburn 346.  
 Zermik s. Flury 249.  
 Zimmermann, H. M. 347, 358.  
 — s. Knipping 250, 260.  
 Zirm u. Bauermeister 583, 597, 598, 624.  
 Zlatogorow, S. 369, 425.  
 Zlocisti, Theodor 273, 305.  
 Zondek 517.  
 — H. 242.  
 — u. Bernhardt 491, 563.  
 — S. G. u. Bandmann 448.  
 Zuckerkandl 273.  
 Zuelzer, G. 6, 19, 24, 75.  
 — M. Dohrn u. A. Marxer 6.  
 Zuntz 20.  
 — s. Cohnstein 576, 596.  
 Zunz 491.  
 — E. 6.  
 — Wesselowski u. Jagnov 491, 543, 544.  
 Zweemer 561, 562.  
 — s. McMahon 484, 562.  
 — and Sullivan 491.  
 Zwerg, H. G. s. Sigurd Frey 265.

## Sachverzeichnis.

- Abrodil:**  
 — Kontrastmittel 291.  
**Abtreibungsversuche:**  
 — Kupfervitriol s. d.  
**Aderlaß:**  
 — Blutwasser- und Blutchlor-  
 gehalt nach, unter der  
 Wirkung des Hypophy-  
 senhinterlappenzuges  
 512.  
**Aderlaßanämien:**  
 — Kupferwirkung bei 460.  
**ADDISONsche Krankheit:**  
 — Wasserstoffwechselstörun-  
 gen bei 563.  
**Adrenalin 572.**  
 — Blutzusammensetzung  
 nach intravenöser Injek-  
 tion 544, 547.  
 — Insulin und: Kombina-  
 tionswirkungen 552.  
 — Nierentätigkeit und 545,  
 547.  
 — Wirkung auf die Harnab-  
 gabe und Salzausschei-  
 dung 543.  
 — Wirkungsweise und An-  
 griffspunkt 546.  
**Adrenalincurve, plethysmo-  
 graphische 313.**  
**Akrocyanose 276, 332, 339.**  
 — Capillarbild bei 317, 319.  
 — Hautwärme bei 307.  
 — juvenile: plethysmographi-  
 sche Kurven 313, 315.  
 — Nägelabblassen bei starker  
 Streckung der Finger  
 307.  
**Akromegalie 239, 240.**  
 — Wasserversuch bei 529.  
**Aktivität und Ruhe bei den  
 Menschen 585.**  
**Alkoholintoxikationen, chro-  
 nische:**  
 — Spinalerkrankung, funikulä-  
 re bei 356.  
**Allergie:**  
 — Bakterienvariabilität und  
 420.  
 — spezifische und unspezifi-  
 sche 420.  
**Altersgangrän 339.**  
**Aminosäureausscheidung:**  
 — rhythmische Schwankun-  
 gen 605.  
**Amyloideinlagerungen in den  
 Alveolenwänden 259.**
- Anämie:**  
 — hypochrome: Spinaler-  
 krankungen, funikuläre  
 bei 355.  
 — perniziöse:  
 — — Kupfer, Rolle des 461,  
 462.  
 — — Kupferwirksamkeit bei  
 465.  
 — — Psychosen bei 353.  
 — sekundäre hypochrome:  
 Kupfer-Eisengaben bei  
 461.  
 — sekundäre hypochrome Er-  
 wachsener: Kupferbe-  
 handlung 465.  
**Anämien:**  
 — chemisch-experimentelle,  
 Kupfergaben bei 460.  
**Anaerobier:**  
 — kulturelle Variabilität 386.  
**Anästhesierung der Haupt-  
 nervenstämme als Gefäß-  
 funktionsprüfung 283, 285,  
 364.**  
**Anfälle, gehäufte kleine des  
 Kindesalters s. Pyknolepsie.**  
**Angina:**  
 — Selbstinfektion 417.  
 — Tonsillenflora bei 394.  
**Anginastreptokokken 401.**  
**Angioneuropathien 275.**  
 — Capillarbild bei 316.  
 — Gewebsveränderungen bei  
 330.  
**Angioorganopathien 277.**  
**Antidiurese:**  
 — Beeinflussung durch Phar-  
 maka 498.  
**Antikörper, spezifische:**  
 — variationsanregende Wir-  
 kung auf Keime 421.  
**Antiphagine 425.**  
**Anurie, eklamptische: Ovo-  
 glandoleinspritzungen bei  
 565.**  
**Arachnodaktylie 242.**  
**Arten:**  
 — Beständigkeit der 428, 434.  
**Arteriitis elastica 277.**  
**Arteriitis obliterans:**  
 — experimentell erzeugte 334.  
**Arteriographie bei peripheren  
 Durchblutungsstörungen  
 289, 302, 319; ohne Kon-  
 trastmittel 290; mit Kon-  
 trastmittel 291.**
- Arteriosklerosis obliterans  
 325.**  
**Arterioluminographie am Nie-  
 renpräparat 270, 320.**  
**Arteriosklerose:**  
 — Brand bei 280.  
 — Capillarbild bei 289.  
 — Gefäßreaktionen auf ther-  
 mische Reize bei 307;  
 thermische Hautmessun-  
 gen nach LANGE 308.  
**Artérite senile 325.**  
**ARTHUSSches Phänomen 336.**  
**ASCHNER-Reflex 245.**  
**Asthma bronchiale:**  
 — Symbiosestörungen der  
 Sputumflora 417.  
**Asthma cardiale-Anfälle in der  
 Nacht 626.**  
**Atemtyp:**  
 — Schlaf und 590.  
**Atemzentrum:**  
 — Erregbarkeit, herabge-  
 setzte im Schlaf 586.  
**Atherosklerose, nodöse 325.**  
**Atmung:**  
 — Coma diabeticum und 259.  
 — Nahrungsreflexe der 144.  
**Atmung**  
 — Puls s. d.  
**Atmungsfrequenz:**  
 — Schlaf und 590.  
**Atropin:**  
 — Anwendung bei Pykno-  
 lepsie 114.  
**Augendruck:**  
 — rhythmisches Verhalten  
 589.  
 — Schwankungen beim Glau-  
 kom 623.  
**Augenwasser:**  
 — Kupfergehalt 451.  
**Auxin 237.**  
**Azidose, diabetische 8, 40.**
- Bacterium coli:**  
 — kulturelle Variabilität 382.  
 — Lokalisation, elektive 433.  
**Bacterium coli anaerobicum  
 383.**  
**Bacterium coli mutabile  
 NEISSER-MASSINI 383.**  
**Bacterium dysenteriae:**  
 — kulturelle Variabilität 385.  
**Bacterium ozaenae 392.**

- Bacterium paratyphi B**  
SCHOTTMÜLLER:  
— kulturelle Variabilität 384.  
**Bacterium typhi abdominalis**:  
— kulturelle Variabilität 384.  
**Bacterium typhi flavum** 384, 396, 397.
- Bakterien**:  
— hämoglobinophile 402.  
— Körperflüssigkeiten s. d.  
— Lokalisation, elektive 400.  
— Virulenzschwächung pathogener, durch Phagen 426.  
— Zweiteilung in die sog. S- und R-Form 379.
- Bakterienflora**:  
— Lokalisationen, pathologische 391; pathologische Lokalisation von Mischfloren 392; pathologische Lokalisationen von Ein-Keimfloren 393.  
— pathologische Zusammensetzung und Variabilitätserscheinungen im Verlauf von Erkrankungen 394.  
— quantitative Gesetzmäßigkeiten der 376; s. a. Keime.
- Bakterienfloraveränderungen**:  
— praktisch-diagnostische Bedeutung 408.
- Bakterienfloraveränderungen bei Anwesenheit „pathogener“ Keime** 396; ohne gleichzeitige Anwesenheit „pathogener“ Keime 394; bei Ein-Keimfloren in normalerweise sterilen Körperhöhlen 403; an der Leiche 408.
- Bakterienvariabilität** 375; 379.
- Bakteriologie normale**: der Schleimhäute der oberen Luft- und Speisewege 388; der Schleimhäute des unteren Verdauungstraktes und der Vagina 390.
- Bakteriophagen**:  
— Bedeutung für das Gleichgewicht zwischen dem Wirt und seinen Symbionten 422, 425.  
— variationsanregende Wirkung auf Keime 383, 422.  
— Wirkung der 379.
- Bakteriophaginoase** 424.  
**Bakterizidine** 421.
- BANG-Bacillen**:  
— Variabilität 421.
- BASEDOWsche Krankheit**:  
— Spinalerkrankung, funikuläre bei 356.
- Belichtung**:  
— Stoffwechselbeeinflussung durch 618.
- Beriberi**:  
— Spinalerkrankungen, funikuläre im Verlauf von 355.
- Bienen**:  
— Zeitgedächtnis der 615.
- BILLROTH-BUERGERsche Krankheit**:  
— Capillaren bei 290; s. a. BUERGERSche Krankheit.
- Bleivergiftung**:  
— Spinalerkrankung, funikuläre bei 356.
- Blut**:  
— Calciumgehalt, cyclische Schwankungen 587, 601.  
— Kupfergehalt 451.  
— Untersuchung zur Diagnostik peripherer Durchblutungsstörungen 291, 322.  
— Viscosität bei BILLROTH-BUERGERScher Krankheit 322.  
— Zellbestandteile, rhythmisches Verhalten unter pathologischen Bedingungen 624.  
— Zusammensetzung:  
— — Insulin s. d.  
— — Nebennierenexstirpation s. d.  
— — Schilddrüsenhormon s. d.  
— Zusammensetzung des, nach intravenöser Injektion von Adrenalin 544.
- Blutbild**:  
— Durchblutungsstörungen, periphere s. d.  
— Kupfersulfatzufuhr und 458.
- Blutcapillaren**:  
— periodische Schwankungen im Verhalten der 589.
- Blutchlorgehalt**:  
— Hypophysenhinterlappenextrakt s. d.
- Blutdruck**:  
— Durchblutungsstörungen, periphere s. d.  
— Puls s. d.  
— Tag- und Nachtwerte bei akuter Glomerulonephritis in der Genesung 623.
- Blutsenkungsgeschwindigkeit**:  
— rhythmische Schwankungen 600.
- Blutserum**:  
— Kupfergehalt des 451.
- Blutungsanämien**:  
— Kupfer-Eisengeben bei 459, 460.
- Blutwassergehalt**:  
— Hypophysenhinterlappenextrakt s. d.  
— Veränderungen bei Erkrankungen des Tubercinereum und bei Hypophysentumoren 529.
- Blutzucker**:  
— Extremitätenbrand s. d.  
Blutzuckerfieber 626.  
Blutzuckerkurve, Glykosurie und, bei einem Diabetiker ohne Nahrungszufuhr 625.  
Brand, diabetischer 280.  
Bronchopneumonien:  
— Selbstinfektion 417.  
BUERGERSche Krankheit 277, 290.  
— Arteriogramm bei 320.  
— Blutbild, chemisches 323.  
— Blutviscosität bei 322.  
— Capillarbild bei 317, 319.  
— Coronargefäßerkrankung bei 327.  
— Differentialdiagnose gegen Periarteritis nodosa und Rheumatismus 327.  
— Durchblutungsstörungen, periphere 292; diagnostische Auswertung 316.  
— Gewebsbild der 324; Füllgewebe 325; Intima-wucherungen 325, 328; örtliche Nekrosen 329.  
— Nekrosen bei 338.
- Calcium**:  
— Beeinflussung der Zustandsform des, durch Kupfer 454.
- Calciumgehalt**:  
— Blut s. d.
- Campolon**:  
— Anwendung bei funikulären Spinalerkrankungen 360.
- Capillaraneurysmen** 317.
- Capillaren**:  
— Blutströmung in den, bei vasomotorischen Erregbarkeitsstörungen und bei Akrocyanosen 318.  
— Nachströmungsversuch nach P. LANGE 290.  
— Ödem im Bereich der 318.  
— Riesenschlingen 317.  
Capillarkümmerformen bei arteriosklerotischer Gangrän 317.  
Capillarmikroskopie 289.  
— Untersuchungsschema von HALPERT 289.  
Capillarpermeabilitätssteigernde Stoffe im Blute 262, 291.

- Capillarthermometer 287.  
 Carcinose:  
 — Spinalerkrankungen, funikuläre im Verlauf von 355.  
 Carotis-Sinusreflex 288.  
 Chemotherapeutica 426.  
 Chlor:  
 — Giftwirkung 255.  
 Chlorausscheidung:  
 — rhythmische Schwankungen 605.  
 Chlorgehalt des Blutes s. Blutchlorgehalt.  
 Chlorhaushalt:  
 — Geschlechtshormone und 565.  
 Chlorstoffwechsel:  
 — Thymus und 563.  
 Chondrodystrophie 243.  
 Claudicatio intermittens 274, 278, 280.  
 Colibakterien (s. auch Bacterium coli):  
 — Cystitiden s. d.  
 — Enteritis s. d.  
 — Zusatz von Tierorganen zu Spezialplatten (GASSNER-Platten) 421.  
 Coliflora:  
 — Vielgestaltigkeit bei akuter Enteritis mit Durchfällen 395.  
 Colifloraveränderungen im Blute bei der Colisepsis 405; s. Cystitiden; s. Wunden.  
 Coliphagen 423.  
 Colitis ulcerosa gravis:  
 — chronische: Floraveränderungen 398, 399.  
 Coma diabeticum:  
 — Atmung bei 259.  
 — Nieren und 555.  
 Commensale Infektion 372.  
 Cortin (Nebennierenrindenhormon) 561, 563.  
 Cupraemon 468.  
 Cyanosen der Grippeepidemien 254.  
 Cyclische Schwankungen mit dem Tag- und Nachtwechsel 583.  
 Cysteinmethode der Kupferbestimmung 451.  
 Cystitiden:  
 — Colibacillenveränderungen im Verlauf von 403.  
 Darm:  
 — Fundort des Phagen 422.  
 Darmflora 388.  
 Darmhormone:  
 — Wasserstoffwechsel und 569.  
 Depressionsimmunität 419.  
 Diabetes insipidus:  
 — Aetiologie 526.  
 — Behandlung 532.  
 — — Hypophysenhinterlappenextrakt 531.  
 — Blutchlorgehalt nach Hypophysenhinterlappenextrakt 505.  
 — experimenteller 519.  
 — Hypophyse und 492, 523.  
 — Insulinwirkung bei 552.  
 — refraktäre Fälle 532.  
 Diabetes mellitus:  
 — Adrenalinglykosurie von V. BLUM 19.  
 — Assimilationskurve von BARRENSCHEEN und EISLER 26.  
 — Aviditätstheorie W. FALTA 21.  
 — Azidose, Eiweiß und 40, 41, 42.  
 — Balancestörung 23, 42.  
 — Behandlung 628.  
 — — BANTING-Kost 15.  
 — — Behandlungsverfahren von ADLERSBERG und PORGES 16, 17, 25.  
 — — diätetische Behandlung, allgemeine Richtlinien 63.  
 — — diätetische Behandlung, Ziele der 62.  
 — — Eiweißbeschränkung 8, 9.  
 — — Fett-Gemüsediat 9, 17.  
 — — Gegenregulationsbehandlung 43, 56.  
 — — Gemüsetage 8.  
 — — Haferkur v. NOORDENS 13.  
 — — historische Entwicklung 7.  
 — — Hungerkuren 10.  
 — — Hungertage 8, 9.  
 — — Insulin 49, 65, 70, 557.  
 — — Insulinmastkur von FALTA 34.  
 — — Kartoffelkur von MOSSÉ 9, 10.  
 — — Kohlehydratmastkur 15.  
 — — Kombination von Schonungs- und Gegenregulationsbehandlung 60.  
 — — Kost, strenge 48.  
 — — Kostbestimmung von WILDER 11.  
 — — Literatur 1.  
 — — Mehlfrüchtekuren 13.  
 — — Milchkur von DONKIN 9.  
 — — PETRENSCHES Verfahren 8, 9.  
 Diabetes mellitus:  
 — Behandlung:  
 — — Probediät (Testdiät) von JOSLIN 10, 11.  
 — — Reiskur von DÜRRINGS 10.  
 — — Schonungsbehandlung 8, 9, 17, 43, 49, 50; verschärfte Formen der 55.  
 — — Theorie und Praxis der 1, 16.  
 — — Toleranzprüfung, isolierte 18, 39.  
 — — Wechselkost-Zickzackkost 16.  
 — Blutzuckerkurven 26, 27, 28, 29.  
 — Blutzuckersteigerung 20.  
 — Calorienbedarf und Ernährungszustand 74.  
 — Coma diabeticum 72; s. Coma.  
 — Eiweiß-Fettkost 36, 37.  
 — Eiweiß- und Kohlehydratstoffwechsel bei 38.  
 — Fett, Wirkung auf den Zuckerhaushalt 27, 28.  
 — Fettbelastungsversuche 29, 30, 31, 32, 33.  
 — Fettvariation 30, 31, 32.  
 — Gegenregulation 19, 24, 33, 36, 37, 43, 47.  
 — Glykogenolyse 40.  
 — Hypoglykämische Phase 22, 25.  
 — insulärer Typ 46.  
 — Insulinblutzuckerkurve 44, 45.  
 — Insulinresistenz 19, 46.  
 — Insulinüberempfindlichkeit 19.  
 — Insulinversuch von RADOSLAV 24, 33, 36, 37.  
 — Kohlehydrattoleranz 27, 28, 29.  
 — Kostformen, Einfluß verschiedener, auf den Zustand der Gegenregulation beim Normalen 36, 37, 38.  
 — Minderverbrauchstheorie MINKOWSKIS 21.  
 — Mineral- und Wasserstoffwechsel bei 548.  
 — Pankreasdiabetes von V. MERING und MINKOWSKI 19.  
 — Resorptionskurve von BARRENSCHEEN und EISLER 26.  
 — Spinalerkrankungen, funikuläre, im Verlauf von 355; Hysterie als Fehldiagnose 355.  
 — Training des diabetischen Inselorgans 34, 35, 36.

- Diabetes mellitus:  
 — TRAUGOTT-STAUBScher Effekt 35.  
 — Zuckerfrühstück 34, 35, 36.  
 — Zuckerschich von CLAUDE BERNARD 19.  
 — Zweinährstoffprinzip 18.  
 Diabetesniere 555.  
 Diabetiker:  
 — Durchblutungsstörungen, periphere 292.  
 Dichlordiäthylsulfid 255.  
 Diphtherie:  
 — Kupfergehalt des Serums bei 456.  
 Diphtheriebacillen:  
 — echte: Umwandlung in Pseudodiphtheriebacillen unter der Einwirkung von Kaninchennormalserum 421.  
 — kulturelle Variabilität 385.  
 — Pseudodiphtheriebacillen und 402, 412, 414.  
 — Speichel s. d.  
 — Variabilität 421; bei Einwirkung überlebender Gewebe 421.  
 Disposition als Funktion der Schädigungsdosis 367, 441.  
 Diurese 486.  
 — Nierenextrakte s. d.  
 — Pituitrinwirkung auf die 531.  
 Diuresefördernde Wirkung des Parathormons 560.  
 Diuresehemmende Wirkung des Hypophysenhinterlappenextraktes 496.  
 Diuretica:  
 — Anwendung 628.  
 — Wirkung auf die Tetanie 559.  
 Dünndarmflora, abnorme 393.  
 Durchblutungsstörungen, periphere:  
 — ambulant durchführbare Untersuchungen 292.  
 — anatomische Diagnostik 323.  
 — Arteriographie 289, 319.  
 — Blutbild bei 322.  
 — Blutdruck bei 288.  
 — Capillarbild bei: diagnostische Auswertung 316.  
 — Capillarmikroskopie 289.  
 — Diagnostik: Experimentelle Grundlagen 332.  
 — Diagnostik, klinische 281; Untersuchungsergebnisse 292.  
 — — LEWIS diagnostische Methoden und thermische Hautmessungen 283.  
 Durchblutungsstörungen, periphere:  
 — Hautwärme, Verhalten der 307.  
 — Hyperämie, reaktive 301.  
 — klinische Krankheitsbilder 275.  
 — klinische Untersuchungsmethoden 307.  
 — Literatur 261.  
 — Nagelabblassen 304.  
 — Nerven ausschaltung 304.  
 — Oszillometrie 288.  
 — Plethysmographie 288.  
 — Plethysmographische und oszillometrische Untersuchungsergebnisse 311.  
 — Puls, Hautfarbe und Sensibilität bei Lagewechsel 293.  
 — Wärme- und Kältereizung 304.  
 Durstversuch, Hypophysenhinterlappenextrakt s. d.  
 Dysbasia angiospastica:  
 — Diagnostik 305.  
 Dyspepsie coli 399.  
 Dysreflexie der peripheren Gefäße 311.  
 Eingeweidewürmer:  
 — Kupferwirkung auf 464.  
 Eisenmangelanämie 458.  
 Eisenspeicherung:  
 — Kupfer und 454.  
 Eisenstoffwechsel:  
 — Kupfer- und 454.  
 Eiweißverbindungen, schwefelhaltige und schwefelfreie 468.  
 Eklampsie:  
 — Anurie s. d.  
 — Hypophysenhinterlappenhormon und 530.  
 Elektrodermatogramm:  
 — Anwendungen, besondere des 160.  
 — Dermatogesez 141.  
 — Embolie und 136.  
 — FOERSTERsche Operation und 140.  
 — Herpes zoster und 138.  
 — Körperliche Arbeit und 163.  
 — Morbus Basedow und 162.  
 — Morbus Raynaud und 137.  
 — Nahrungsreflexe des Menschen und 125; Literatur 126.  
 — Paraplegien und 138.  
 — pharmakologische Beeinflussung des 160.  
 — Sklerodermie und 138.  
 — Strahlungsreize und 161.  
 — Tabes dorsalis und 141.  
 Embryoleber:  
 — Kupfergehalt der 452.  
 Emphysem:  
 — Pneumonose bei 260.  
 Endangiitis obliterans 278, 280.  
 — Hautwärme, Verhalten der 307.  
 Endarteriitis:  
 — produktive 326.  
 Endarteriitis obliterans 277.  
 Endokrine Korrelationen 570; und Wasserstoffwechsel 570.  
 Endokrines System:  
 — Rhythmen s. d.  
 Endovasitis obliterans 330.  
 Enteritis:  
 — akute mit Durchfällen: Variation der Stuhlflora 395.  
 — experimentelle: Erzeugung durch Colibakterien 365.  
 Enterokokken:  
 — Bacterium coli und 384.  
 Entfettungskuren:  
 — Schilddrüsenbehandlung 542.  
 Entzündung, hyperergische 334, 336.  
 Ephedrin:  
 — Anwendung bei Pyknolepsie 114.  
 Epileptiker:  
 — Salz- und Wasserstoffwechselstörungen der 527.  
 Epithelkörperchen:  
 — Wasserstoffwechsel und 559.  
 Erkältungskrankheiten 377.  
 Ernährungsanämien:  
 — Kupferwirksamkeit bei 458, 459.  
 Erreger und Krankheitsauslösung 429, 441.  
 Erythema pudoris 275.  
 Erythrocyten:  
 — rhythmische Schwankungen 593.  
 Erythrocytenbildende Wirkung des Kupfers 457.  
 Erythromelalgie 276.  
 — Capillarbild bei 317, 319.  
 — Gefäßveränderungen, morphologische 330, 332.  
 — Hautwärme, Verhalten der 307.  
 Extremitätenbrand:  
 — Blutzuckersteigerung in den Endstadien eines 323; bei experimenteller Gangrän 323.

- Ferripan:**  
— Dosierung 467.
- Ferronovin** 467.
- Fetalleber:**  
— Kupfergehalt 452.
- Fettstoffe:**  
— Ablagerung in den Lungen 259.
- Fettsucht** s. Entfettungskuren.
- Fibrinoide Degeneration** 327.
- Frauenmilch:**  
— Kupfer in 452.
- Frühgeburtenanämie:**  
— Kupferbehandlung 448, 465.
- Fußcapillaren:**  
— Sonderstellung im Capillarsystem des Körpers 317.
- Gallenfistelanämie:**  
— Kupferverlust und 461.
- Gallensekretion:**  
— rhythmische Tätigkeit der 608.
- Gangrän:**  
— diabetische 280.  
— sklerotische: Gewebsbild bei 329.  
— symmetrische 276.
- Geburtenfrequenz:**  
— Tagesschwankungen der 621.
- Gefäßdiagnostik, funktionelle** auf Grund von Tonoszilogrammen 315.
- Gefäßfunktionsprüfung** 282, 283, 285, 288.  
— Anästhesierung der Hauptnervenzstäme als 283, 285, 364.
- Gefäßleiden, „funktionell“** bedingte: Gewebsveränderungen bei 330; plethysmographische Untersuchungen 314.
- Gefäßreaktionen:**  
— Prüfung auf Temperaturreize 284.
- Gefäßreflex, vasokonstriktorischer** 311.
- Gehirnsyphilis:**  
— Wasserausscheidung, Typus inversus der 624.
- Gemüse, kupferhaltige** 449.
- Genius epidemicus** 432.
- Genußmittel, kupferhaltige** 449.
- Geschlechtsfunktionen, Thymus und** 233.
- Geschlechtshormone:**  
— Chlorhaushalt und 565.  
— Wirkung auf den Wasserstoffwechsel 565.
- Getreidesorten:**  
— Kupfer in 449.
- Gewebswirkung, extrarenale** des Schilddrüsenhormons 537.
- Glaskörperblutungen, juvenile** rezidivierende 279.
- Glaukom:**  
— Augendruck s. d.
- Glomerulonephritis, akute:**  
— Blutdruck s. d.
- Glykokollkupfer** 460.
- Gonorrhöe:**  
— Kupferbehandlung 463.
- Grippepneumose** 254.
- Grundumsatz:**  
— Schlaf und 592.
- Habitus** 223.
- Hämoglobin:**  
— rhythmische Schwankungen 593.
- Hämoglobinsynthese:**  
— Kupfer für die 457.
- Haffkrankheit** 439.
- Hand, hypogenitale** 276.
- Harn:**  
— Bakterienzüchtung in menschlichem 421.
- Harnabsonderung:**  
— Adrenalin s. d.
- Harnausscheidung:**  
— Lebensweise und 603.  
— Parathormon s. d.
- Harnausscheidung nach** Einwirkung von Hypophysenhinterlappenextrakt: Spontandiurese 494; nach Flüssigkeitszufuhr 496.
- Harnsekretion:**  
— Adrenalin und 546.
- Harnsäureausscheidung:**  
— rhythmische Schwankungen 605.
- Hautfarbveränderungen** bei peripheren Durchblutungsstörungen 298.
- Hautgangrän:**  
— multiple neurotische 276.  
— — Gefäßveränderungen, morphologische 330.
- Hautreaktion, elektrische,** nervöse Steuerung der 134.
- Hautwärme:**  
— Abweichungen der, bei peripheren Durchblutungsstörungen 307.
- Hautwasserabgabe, Rhythmik** der 149.
- Hefebehandlung:**  
— Anwendung bei funikulärer Spinalerkrankung 361, 362.
- Herpesvirus** 439.
- Herzerkrankungen:**  
— Periodik von Puls und Blutdruck bei 623.
- Herzkrank:**  
— Nykturie bei 625.
- Herzminutenvolumen, s.** Kreislauf.
- Heuschnupfen:**  
— Symbiosestörungen der Nasenflora 417.
- Histamin:**  
— Elektrodermatogramm und 160.
- Hodenextrakt:**  
— Wasserstoffwechsel und 565.
- Homöopathie:**  
— Kupfer in der 464.
- Hormondrüsen** 226.
- Hungernährböden** 379, 419.
- Hungerödem:**  
— Spinalerkrankungen, funikuläre im Verlauf von 355.
- Hydrops articularis intermitens** 277.
- Hydrops gravidarum:**  
— Hypophysenhinterlappenhormon und 529.
- Hyperämie, reaktive** 301; Wesen und Bedeutung 266, 287.
- Hypertonie, essentielle:**  
— Blutdruckmessung, nächtliche 623.
- Hypophysäre Insuffizienz** 276.
- Hypophyse:**  
— Diabetes insipidus und 492, 523.  
— Hypothalamus und: Beziehungen 516.  
— rhythmische Schwankungen in der Tätigkeit der 609.  
— Wachstum und 229.
- Hypophysektomie:**  
— Polyurie nach 517, 519.
- Hypophysenantidiurese** 499.
- Hypophysenerkrankungen:**  
— Wasser- und Salzstoffwechselstörungen bei 528.
- Hypophysenextrakte:**  
— Wirkungsstärke, gemessen an ihren antidiuretischen Eigenschaften 498.
- Hypophysenhinterlappenextrakt:**  
— Blutlorgehalt nach Anwendung von 503.  
— diagnostische Anwendung bei den Erkrankungen der Niere 530.



- Hypophysenhinterlappen-extrakt:  
 — endonasale Anwendung (Schnupfpulver) 531, 532.  
 — Gewebswirkung des 508.  
 — Insulin und Adrenalin: Kombinationswirkungen von 552.  
 — Nierenwirkung des 513.  
 — rectale Anwendung 532.  
 — Resorptionszeit der intradermal eingespritzten physiologischen Kochsalzlösung 509.  
 — therapeutische Anwendung 531.  
 — Verwendung zur Nierenfunktionsprüfung 530.  
 — Wirkung auf den Blutwassergehalt 501.  
 — Wirkung auf die Harnausscheidung 494.  
 — Wirkung auf den Lymphabfluß 508.  
 — Wirkung auf die Molekulardiurese 500.  
 — Wirkung auf den Wasserstoffwechsel: Geschichtliches 492; Kaltblüter 493; Warmblüter und Menschen 494.  
 — Wirkung auf die Zusammensetzung des Blutes nach Aderlässen und im Durstversuch 512.  
 — Wirkung nach intracisternaler Einspritzung 497.  
 — Wirkungsweise unter verschiedenen Versuchsbedingungen 520.
- Hypophysenhinterlappen-hormon:  
 — Angriffspunkt des 506; am Zentralnervensystem 506; Gewebswirkung 508; Nierenwirkung 513.  
 — physiologische Wirkung des 522.
- Hypophysenhinterlappenpräparate:  
 — Wertbestimmung von 498.
- Hypophysentumoren:  
 — Oligurie bei 528.
- Hypophysenvorderlappen:  
 — Wasserstoffwechsel und 561.
- Hypophysenvorderlappen-hormon:  
 — diuresefördernde Wirkung des 561.
- Hypophysin:  
 — Narkose und Kochsalzausschwemmende Wirkung des 501.
- Hypoplasie s. Status hypoplasticus 245, 246.
- Hypothalamus:  
 — Hypophyse und: Beziehungen 516; Wechselbeziehungen 492.
- Hypothalamusstich:  
 — Polyurie nach 518.
- Ikterus:  
 — hämolytischer: funikuläre Spinalerkrankungen im Verlauf von 355.
- Index vascularis 284.
- Infektion, exogene 418.
- Infektionen:  
 — latente bakterielle 431.  
 — uncharakteristische: Systematik und Stellung im nosologischen System 410.  
 — unspezifische 431, 433.
- Infektionslehre, Kochsche, und die funktionelle Anschauungsweise in der Pathogenese 426.
- Infektionsstoffe als Lebewesen 428, 438.
- Infektiosität:  
 — Übertragbarkeit und 428, 440.
- Influenzabacillen:  
 — Variabilität 402.
- Innere Sekretion:  
 — Wasserstoffwechsel und 470; Literatur 471.
- Innersekretorische Drüsen, Nervensystem und Wasserstoffwechsel: Beziehungen zwischen 572.
- Insulin:  
 — Anwendung 628; für Mastkuren 558.  
 — Einwirkung auf den Wasserwechsel bei Diabetes mellitus 550.  
 — Harnausscheidung und Blutzusammensetzung nach 549.  
 — Hypophysenhinterlappenextrakt und Adrenalin, Kombinationswirkungen von 552.  
 — kombinierte Einwirkung von Pituitrin und, auf den Wasserwechsel 552.  
 — rectale Anwendung 557.  
 — Wasserstoffwechsel und 548.  
 — Wirkung beim Diabetes insipidus 552.  
 — Wirkung auf den Wasserstoffwechsel: Mechanismus und Angriffspunkt 553.
- Insulin:  
 — Wirkung auf den Wasserstoffwechsel bei Leberkranken 551, 556.
- Insulinödeme:  
 — Schilddrüsenpräparate bei 543.
- Insulinwirkung:  
 — Zentralnervensystem und 480, 508.
- Insulintherapie 556.
- Insulin-Zuckertherapie 557.
- Intermedin:  
 — Anwendung bei Diabetes insipidus 532.
- Intoxikation, alimentäre:  
 — Ätiologie, bakterielle 399.  
 — Behandlung: Thymus-extrakt 564.  
 — Hypophysenhinterlappenextrakte zur Behandlung 532.  
 — Insulin-Zuckertherapie 557.
- Jugendbrand 339.
- Kachexia thyreopriva:  
 — experimentelle: Nierenveränderungen bei 536.
- Kachexie, hypophysäre 230.
- Kältegangrän 278.
- Kampfgaspneumose 254.
- Kavernensputum der Tuberkulösen 392.
- Keimdrüsen:  
 — Wachstum und 233.  
 — Wasserstoffwechsel und 564.
- Keime (s. a. Bakterienflora):  
 — Antikörper s. d.  
 — Bakteriophagen s. d.  
 — Einwirkung überlebender Gewebe in vitro auf 420.  
 — Gleichgewicht von Wirt und, und seine Störungen im Krankheitsablauf 364; Literatur 365.  
 — normale Faktoren des Gleichgewichts von Wirt und 411; pathologische Faktoren des Gleichgewichts von Wirt und 415.  
 — pathogene und apathogene 376.
- Keuchhustenbacillus:  
 — Influenzabacillen und 402.
- Kideranämien, alimentäre:  
 — Kupferbehandlung 464.
- Kochsalzausscheidung:  
 — Adrenalin s. d.  
 — Insulin und 550.

- Kohlehydratstoffwechsel:  
— Wasserhaushalt und 548.
- Kohlensäureabgabe:  
— Sauerstoffverbrauch und:  
Rhythmus von 593.
- Kolikfälle:  
— Häufung in der Nacht 626.
- Kolpitis:  
— Vulvitis und, in der  
Schwangerschaft,  
Kupferbehandlung 463.
- Konstitution:  
— Wasserstoffwechsel, innere  
Sekretion und: Beziehungen  
zwischen 572.
- Konstitutionsbegriff:  
— Definition 222.
- Kontagiosität 417, 418.
- Körperflüssigkeiten, isolierte:  
— Einwirkung auf Bakterien  
420, 421.
- Körpertemperatur:  
— Rhythmus der 590.  
— Tagesrhythmik der 151.
- Kosmischer Faktor als auslösende  
Ursache der 24-Stunden-Periodik  
614.
- Krankheit 370.
- Krankheitsauslösung:  
— Erreger und 429, 441.
- Kreatininausscheidung:  
— rhythmische Schwankungen  
605.
- Kreislauf:  
— Nahrungsreflexe des 152.
- Kreislaufänderungen in der  
Nacht 589.
- Kreislaufphänomen von FEIL  
und WERMER bei Störungen  
der arteriellen Blutversorgung  
264, 299, 300.
- Kuhmilch:  
— Kupfergehalt 465.
- Kupfer:  
— Antiperniciosaprinzip und  
454.  
— Bestimmungen im Blutserum  
451.  
— Bindung des, an Eiweiß-  
derivate 468.  
— Blutbildung und 456.  
— Erythroese und 457.  
— Fermente bzw. Hormone  
und: Beziehungen 453.  
— Funktionen im Organismus  
451.  
— Hämoglobinbildung und  
457.  
— katalytische Funktion 454.  
— Knochenmarkswirkungen  
457.  
— Physiologie 449.  
— Verbreitung und Aufgaben  
im Pflanzenreich 449.
- Kupfer:  
— Verhalten bei verschiedenen  
Organ- und Systemkrankheiten  
456.  
— Vorkommen und Bedeutung  
in niederen Tieren 450; in den  
Organen höherer Tiere und des  
Menschen 450.  
— Wirkung auf das weiße  
Blutbild 458.
- Kupfermangelanämie 458.
- Kupferpräparate:  
— Dosierung 466.
- Kupferschäden 462.
- Kupfertherapie:  
— Anwendung:  
— — Anämie, perniziöse 465.  
— — Anämien, sekundäre,  
hypochrome, der Erwachsenen  
465.  
— — Säuglings- und Kinderanämien  
464.  
— Dosierung 466.  
— Geschichtliches 463.  
— Homöopathie und 464.  
— Kupfer als Desinfiziens 463.
- Kupferverbindungen:  
— Anwendung zur Schädlings-  
bekämpfung bei parasitären  
Pflanzenkrankheiten 450.  
— Dosierung 466.
- Kupfervergiftung, akute 463;  
chronische 462.
- Kupfervitriol:  
— Abtreibungsversuche mit  
463.
- Kupferwirkungen 453; entgiftende  
453.
- Kupferzusatz zu Eisengaben  
459.
- LAUDER-BRUNTONSche Pulver:  
— Vorschrift für die Applikation  
der 628.
- Lebensrhythmen und menschliche  
Rhythmusstörungen 628.
- Leber:  
— Diathermie der, Harnausscheidung  
nach 567.  
— Fernwirkung auf die Gewebe  
567.  
— hormonale Wirkung 566, 568.  
— Kupfernachweis in der 450.  
— Kupferverarmung bei verschiedenen  
Anämieformen 456.  
— rhythmische Tätigkeit der  
153.  
— Wasserstoffwechsel und  
566.
- Leberabszesse:  
— Colivariabilität 404.
- Lebereirrhose:  
— Kupfer und: Zusammenhang  
456.
- Lebererkrankungen:  
— Chlorstoffwechselstörungen  
bei 567.  
— VOLHARDScher Wasserver-  
such bei 567.
- Leberextrakte:  
— kupferfreie 465.  
— therapeutische Anwendung  
568.
- Leberkranke:  
— Insulinwirkung bei 551,  
556.
- Leberrhythmus 606.
- Leichenfinger 275.
- Leukämie:  
— myeloische akute: Eisen  
und Kupfer in verschiedenen  
Geweben bei 456.
- Leukocyten:  
— Anstieg nach Muskel-  
tätigkeit 596.  
— rhythmische Schwankungen  
594.
- Licht:  
— Belichtung s. d.  
— Einfluß auf die 24-Stunden-  
Perioden des Menschen  
578, 610, 618, 619.
- Lipoidablagerung in der Alveolar-  
wandung bei Tuberkulose  
259.
- Liquor cerebrosinalis:  
— Spinalerkrankungen,  
funktuläre s. d.
- Liquorbestandteile:  
— Rhythmus in den 606.
- LIVIScher Index 186.
- Luftwege, obere:  
— Bakteriologie s. d.
- Lungen:  
— Bakterien-Mischfloren 392.  
— innere Erstickung der 255.
- Lungengangrän:  
— Bakterienflora 392.
- Lungenkrankheiten:  
— Kupfergehalt des Serums  
bei 456.
- Lungenmembran:  
— Austauschfunktion der 258.
- Lungenstauung, akute:  
— mikroskopisches Bild der  
Alveolen bei 257.
- Magen:  
— sekretorische Funktion  
während des nächtlichen  
Schlafes 626.
- Magen-Darmgeschwüre:  
— Spinalerkrankungen,  
funktuläre bei 355.

- Mageninhalt:  
 — Bakterien-Mischflora 392.  
 Magenrhythmus 609.  
 Mastkuren:  
 — Insulin für 558.  
 Medikamente:  
 — Intervalle und Pausen in der Darreichung von 628.  
 Menstruation:  
 — Wasserstoffwechselstörungen während der 565.  
 Mikrobiologie:  
 — Typenlehre in der 418.  
 Mikrokokken, gramnegative:  
 — kulturelle Variabilität 382.  
 Mikroorganismen:  
 — Variabilität der 375, 434.  
 Milch:  
 — Saprophyten der, und ihre Bedeutung 399.  
 Milchsäurestreptokokken:  
 — Entstehung aus Bakterien der Coligruppe 384.  
 Milz:  
 — Kupfernachweis in der 450.  
 Mineralstoffwechsel:  
 — Insulinwirkung auf den 554.  
 Mischinfektion 429.  
 Mongolismus 243.  
 Morbus Basedow:  
 — Nierenveränderungen bei 537.  
 Morbus Basedow im Kindesalter 228.  
 Moscowitzsche Probe 301.  
 Mundflora 388, 389, 401, 407.  
 Mundstreptokokken:  
 — autochthone Verwandlung der bodenständigen M. in hämolysierende 417.  
 Mutaflor:  
 — Verfütterung an Säuglinge 399.  
 Myelitis funicularis 347.  
 Myxödem:  
 — infantiles 228.  
 — Kochsalzausscheidung bei 533.  
 — Schilddrüsenhormonwirkung bei 535.  
 Nachtschlaf, Tagesschlaf und 586.  
 Nägel:  
 — Abblassen der, bei peripheren Durchblutungsstörungen 266, 304; bei starker Streckung der Finger 306.  
 Nahrungsreflexe:  
 — Grundumsatz und Gesamtstoffwechsel und, Beziehungen 157.
- Nahrungsreflexe:  
 — Haut, menschliche und 142.  
 — Hemmung der 146.  
 — psycho-galvanischer Reflex 148.  
 — Schema der bedingten und unbedingten 147.  
 — spezielle Aufgabe der 156.  
 — Vasomotoren und 152.  
 — Wärmeregulation und, Beziehungen 157.  
 Nahrungsrythmik:  
 — Deutung und Aufgaben der 149.  
 — Reflexgesetze der 142.  
 Nahrungsstoffe:  
 — spezifisch-dynamische Wirkung der 154.  
 Nanosomia primordialis 241; infantilis 241.  
 Nase:  
 — Bakterienflora s. d.  
 Nasenhöhle:  
 — Mikroben in der gesunden 389.  
 Nebennieren:  
 — rhythmische Schwankungen in der Tätigkeit der 609.  
 — Wachstum und 234.  
 Nebennierenexstirpation:  
 — Harnabgabe und Blutzusammensetzung nach 562.  
 — Nierenveränderungen, histologische nach 562.  
 — Wassergehalt der Organe und Muskeln nach 562.  
 Nebennierenrinde:  
 — Wasserstoffwechsel und 561.  
 Nebennierenrindenhormon:  
 — Wirkung 563.  
 Nebennieren-Zwergwuchs 236.  
 Nebenschilddrüsenhormon:  
 — Wirkung auf den Wasserstoffwechsel 559.  
 Nervenausschaltung in der Diagnostik peripherer Durchblutungsstörungen 304.  
 Nervensystem, vegetatives:  
 — Schilddrüsenhormon s. d.  
 Neugeborene:  
 — Wärmeregulation bei 615.  
 Nieren:  
 — Adrenalin s. d.  
 — Coma diabeticum und 555.  
 Nierenextrakte:  
 — diuresefördernde Wirkung 568, 569.  
 Nierenfunktion:  
 — hypophysäre Steuerung der 491, 529.  
 — Hypophysenextrakt und 477, 492.
- Nierenfunktionsprüfung:  
 — Konzentrationsprobe 530.  
 — Pituitrin zur 530.  
 Nierenhormone:  
 — Wasserstoffwechsel und 568.  
 Nierenkrankheiten:  
 — nephrotische: Kupfergehalt des Serums bei 456.  
 Nierensekretion:  
 — Insulin s. d.  
 Nierentätigkeit:  
 — Schilddrüsenhormon s. d.  
 Novasurol:  
 — Wirkung beim Leberkranken 567.  
 Novasuroidiurese:  
 — Pituglandol und 499.  
 Nykturie 602, 614, 624, 625, 628.  
 — Ulcuskrankheit und 614.  
 Obstarten, kupferhaltige 449.  
 Ödem, QUINCKESCHES 276.  
 Ödeme nephrogener Entstehung, Schilddrüsenbehandlung 542.  
 Oligurie:  
 — Hypophysentumoren und 528.  
 Ontogenese 175.  
 Osteogenesis imperfecta 244.  
 Osteoporose, physiologische 179.  
 Osteopsathyrosis idiopathica 244.  
 Oszillometrie zur Gefäßfunktionsprüfung 288.  
 Oszillometrischer Index 289; prognostische Anhaltspunkte für periphere Gefäßleiden 289; für die Prognosestellung bei organischen Gefäßleiden 314; unter dem Einfluß einer Diathermiesitzung 315; nach einer intramuskulären Injektion von Acetylcholin 315.  
 Ovglandolbehandlung 565.
- Pankreasdiabetes, experimenteller 8.  
 Pankreaserkrankungen:  
 — Spinalerkrankungen, funikuläre im Verlauf von 355.  
 Parästhesien:  
 — Spinalerkrankungen, funikuläre s. d.

- Paracolibacillen:  
— Vorkommen bei enteralen Erkrankungen im Säuglings- und späteren Kindesalter 400.
- Parallergie 336.
- Parasit:  
— Anpassung an seinen Wirt 371, 374.
- Parathormon:  
— Harnausscheidung nach Einspritzung von 560.  
— Wirkung auf den Wasserstoffwechsel 559.
- Paratyphus B-Bacillen:  
— Variationsformen 397.
- Paratyphus B mucosus 397.
- Pediculosis:  
— Kupferbehandlung 463.
- Pellagra:  
— Spinalerkrankungen, funikuläre im Verlaufe von 354.
- Periarteriitis nodosa 280, 327.
- Perspiratio insensibilis 151.
- Pettenkoferien-Lehre von PH. KUHN 379.
- Phage:  
— enzymähnliches Agens 425.
- Phagenbehandlung 424.
- Phagoimmunität 425.
- Phenylhydrazinanämie:  
— Kupfergaben bei 460.
- Phosgenvergiftung 255, 256.
- Phosphorausscheidung:  
— rhythmische Schwankungen 605.
- Phosphorvergiftung:  
— Wasserstoffwechsel und 566, 567.
- Pigmenthormon:  
— Funktion des 611.
- PIRQUETScher Index „Peldisi“ 186.
- Pituisaninjektionen:  
— Blutwassergehalt nach 502.
- Pituitrin 532, 567, 572.  
— Insulin und: antagonistische Wirkung auf die Diurese 552.  
— Insulin und, kombinierte Einwirkung auf den Wasserwechsel 552.  
— Nierenfunktionsprüfung s. d.
- Pituitrinindurese, Vorperiode für die 499.
- Pituitrinreaktion bei Rückenmarkskranken 489, 508.
- Plethysmographie zur Funktionsprüfung der peripheren Arterien 288; zur Diagnostik peripherer Durchblutungsstörungen 288.
- Pneumokokken:  
— kulturelle Variabilität 381.  
— quantitative und qualitative Veränderungen im Sputum 401.  
— Umwandlung im Tierkörper in vergrünende Streptokokken 419.  
— Variabilität der 368, 379, 380, 421; bei Einwirkung überlebender Gewebe 421.
- Pneumonose 249; Literatur 249.  
— Ablagerungen, krankhafte und Speicherungen in den Lungen 258.  
— Definition 253.  
— diabetische 259.  
— Emphysem s. d.  
— Formen 254.  
— Therapie 260.
- Pneumonotische Veränderung der Austauschmembran bei chronischer Stauungsinduration 257.
- Polyarteriitis rheumatica 332.
- Polyurie:  
— experimentelle 492.  
— Hypophysectomie und 517, 519.
- Pro Ossa 468.
- Prolan 561.  
— Thyroxin und, bei der Fettsucht frühzeitig amenorrhöischer Frauen 543.
- Pseudodiphtheriebacillen 385.
- Psychosen:  
— Spinalerkrankungen, funikuläre s. d.
- Psychotherapie:  
— Anwendung bei Pyknolepsie 114.
- Pubertas praecox 232, 236.
- Pubertätsdrüse:  
— Wachstum und 234.
- Puls:  
— Blutdruck, Atmung und: Rhythmen von 587.  
— peripherer: Lagewechsel und 282; Änderung der Hautfarbe 282, 293.  
— Untersuchung im warmen Teilbade 282.
- Pyelocystitis-Colikeime:  
— Einimpfung, intravenöse an Kaninchen 400.
- Pyknolepsie 77; Literatur 77.  
— Anfallsformen 81; und Verlauf 100.  
— Differentialdiagnose 111.  
— eugenische Bedeutung 123.  
— familiäres Vorkommen 111.  
— Geschlechtsverteilung 107.  
— Heredität 110.
- Pyknolepsie:  
— historischer Überblick 79.  
— Kasuistik 84.  
— nosologische Stellung 123.  
— Pathogenese, Ätiologie 115.  
— Prognose 102.  
— Symptomatologie 90.  
— Therapie 113.
- Quäkerspeisung 174.
- Rachitis gravis 245.
- RAYNAUDSche Krankheit 274, 275.  
— Arteria digitalis bei 331.  
— Capillarbild bei 316, 317, 319.  
— Capillaren, Funktionsprüfungen bei 290.  
— Durchblutungsstörungen, periphere 292.  
— Hautwärme während des Anfalls 307.  
— Muskelhypertrophie der Arterien 331.  
— thermische Reize bei 304.
- Rectale Anwendbarkeit der Hypophysenpräparate in der Behandlung des Diabetes insipidus 532.
- Reflex, oculo-vascularer 288.
- Reflexe, vasculäre 288.
- Renin (Nierenextrakt):  
— Wirkung 568.
- Reticulocytenanstieg nach peroralen Gaben von Cuprum glycerinophosphoricum 455.
- Rhythmen:  
— Augendruck 589.  
— Ausscheidung fester Substanzen 604.  
— Bedeutung der 24-Stunden-Rhythmen für die Therapie 627.  
— Blutdruck s. d.  
— Blutbestandteile 593.  
— Capillarweite 589.  
— endokrines und vegetatives System in ihrer Bedeutung für die 612.  
— gekoppelte 585.  
— Hypophyse s. d.  
— Körpertemperatur 590.  
— kosmischer Faktor 614.  
— Liquorbestandteile 606.  
— Nebennieren s. d.  
— Puls s. d.  
— Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureabgabe 592.  
— Tätigkeit innerer Organe 606.  
— Untersuchungsmethoden der: Allgemeines 584.

**Rhythmen:**

- Ursachen der 24 Stunden-Rhythmen 612.
- Wasserausscheidung 602.

**Rhythmik:**

- Bedeutung der 24 Stunden-Rhythmik 620.
- Pathologie der 24 Stunden-Rhythmik 622.
- Physiologie und Pathologie der 24 Stunden-Rhythmik des Menschen 574.
- Zusammenhang pathologischer Ereignisse mit der 626.

**Riesenwuchs:**

- halbseitiger, kongenitaler 241.
- hypophysärer 230.
- partieller 238, 241.

**ROHRSCHER Index 186.****Rotlicht:**

- biologische Wirkung 618.

**Ruhrbacillen:**

- autochthone Entstehung im Säuglingsdarm 399.
- Bacterium dysenteriae s. d.
- Ruhrstühle:**
- Floraveränderungen 398.

**Salyrgan:**

- Anwendung 628.

**Salyrgandiurese:**

- Beeinflussung durch Hypophysenhinterlappenextrakt 499.

**Saponinvergiftungen:**

- Spinalerkrankung, funikuläre bei 356.

**Saprophyten 372.**

- Milch s. d.

**Sauerstoffatmung bei Pneumose 260.****Sauerstoffverbrauch:**

- Kohlensäureabgabe und: Rhythmus von 592.

**Säuglinge:**

- Ernährungsstörungen: Insulinwirkung bei 550.

**Säuglingsanämien:**

- Kupferbehandlung 464.

**Säuglingsatrophie:**

- Behandlung: Thymusextrakt 564.
- Hypophysenhinterlappenextrakte zur Behandlung 532.
- Insulinbehandlung 557, 558.

**Säuren, organische:**

- Rhythmus in der Ausscheidung von 605.

**Scharlach:**

- Kupfergehalt des Serums bei 456.

**Schilddrüse:**

- Insuffizienz der 536.
- Wachstum und 226.

**Schilddrüsenbehandlung 541.****Schilddrüsenhormon:**

- Wirkung auf die Blutzusammensetzung und Harnabgabe bei Tieren und Menschen 533.
- Wirkungsweise und Angriffspunkt 536; Wirkung auf die Nierentätigkeit 536; Gewebswirkung 537; vegetatives Nervensystem 540.

**Schlaf:**

- Adrenalingehalt der Nebennieren und 601, 610.
- alveolare Kohlensäurespannung im 586.
- Blutdruck im 588.
- Blutregulation im 586.
- Herzfrequenz im 587.
- Hydrogenionenkonzentration während des 586.
- Kindesalter 592.
- rhythmisches Phänomen und die an den Schlaf gekoppelten Rhythmen 585.
- Volumenveränderungen der Extremitäten im 588.

**Schlafentziehung, freiwillige 585, 587, 606.****Schlanke Linie als Schönheitsideal 209.****Schnupfpulvertherapie des Diabetes insipidus mit Hypophysenhinterlappenpräparaten 532.****Schrumpfniere:**

- Hypophysenvorderlappen und 561.

**Schwangerenserum:**

- Kupfergehalt des 451.

**Schwangerschaftstoxikosen:**

- Hypophyse und 529.

**Schwärmen des Palolowurmes 620.****Schwermetallkomplexbildner 453, 454.****Selbstinfektion:**

- Rolle der Mikroorganismen bei der 417.

**Sensibilitätsstörungen bei peripheren Durchblutungsstörungen 300.****Sepsislehre, SCHOTTMÜLLERSCHE 393.****Serumkrankheit 440.**

- SIMMONDSche Krankheit 230.
- Wasserstoffwechsel bei 529.

**Sklerodaktylie:**

- Gefäßveränderungen, morphologische 330.

**Sklerodermie:**

- capillarmikroskopische Beobachtungen 268.
- Morbus Raynaud und 276.

**Sklerose, multiple:**

- Unterscheidung von der funikulären Spinalerkrankung 349.

**Skorbut:**

- Spinalerkrankungen, funikuläre im Verlauf von 355.

**Speichel:**

- Einwirkung auf Diphtheriebacillen 414.
- variationsanregende Wirkung auf Diphtheriebacillen 421.

**Speicheldrüsen:**

- Nahrungsreflexe der, und der Magenschleimhaut 143.

**Speisewege:**

- Bakteriologie s. d.

**Spezifität 428, 433.****Spinalerkrankungen, funikuläre 340; Literatur 340.****— Aetiologie 356.**

- — Mangelkrankheit 357.
- — toxische Ursachen 357.

- Anämie, perniziöse und 347, 349, 351.
- Chronaxie 352.

- Differentialdiagnose 356.
- erbbiologische Verhältnisse 356.

- Erythrocytendurchmesser, Messung des 354, 355.
- Fehldiagnose Rückenmarkstumor 352.

**— Histopathologie 348.**

- — Degenerationen 349.
- — Gehirnveränderungen 350.

- — Graue Substanz 349.
- — LICHTHEIMSCHE Herdchen 348.

- — Seitenhornveränderungen 350.
- — Vorderhornveränderungen 350.

- HUNTERSche Zunge 352.

- Klinisch-neurologische Befunde 351; Parästhesien, Verlust des Vibrationsgefühls 351.

- Liquoruntersuchungen 352.
- Magensaftuntersuchungen 355.

- neurologische ungewöhnliche Befunde 352; Pupillenreaktionen 352; Netzhauthämorrhagien 352.

- Nomenklatur 347.
- Pathogenese 356.

- Spinalerkrankungen, funikuläre:  
 — pathologisch-anatomische Befunde 348.  
 — polyneuritische Zeichen 352.  
 — Prognose 359.  
 — Psychosen bei 353.  
 — reine, komplikationslose Fälle 356.  
 — Spontanremissionen und -heilungen 359.  
 — tabiforme und spastische Erscheinungen 351.  
 — Therapie 359.  
 — — Eisentherapie 361.  
 — — Hirndiät 360.  
 — — kombinierte Behandlung 363.  
 — — Leber 359; Campolon 360.  
 — — Magenschleimhautpräparate 360.  
 — — Salzsäurekuren 361.  
 — — Vitamine, insbesondere Hefe 361.  
 — Vorkommen mit anderen Erkrankungen (perniziöser Anämie u. a.) 353.
- Spirochäten:  
 — kulturelle Variabilität 386.  
 — Serumeinwirkung 421.
- Sport:  
 — Wachstum jugendlicher Herzen und 200.
- Sputumflora 401.
- Staphylococcus pyogenes 382.
- Staphylokokken:  
 — kulturelle Variabilität 382.
- Staphylokokkensepsis 406.  
 — Mundflora bei 407.
- Status:  
 — asthenicus 245.  
 — hypoplasticus 245, 246.  
 — thymicus 564.
- Stauungslunge 252.
- Stickstoffausscheidung:  
 — rhythmische Schwankungen 605.
- Stoffwechsel:  
 — rhythmische Steuerung des 153.
- Stoffwechselrhythmik als Regulationsvorgang 155.
- Strahlenarten:  
 — bakterienverändernde Einwirkung 426.
- Streptococcus mucosus 382.
- Streptococcus putridus SCHOTTMÜLLER 381.
- Streptokokken:  
 — „Aktivierung“ der 421.  
 — Endocarditis lenta und 406.  
 — Hämolyseverlust durch Phagocyteneinwirkung in vitro 421.
- Streptokokken:  
 — hämolysierende 376; bei Anginen 401.  
 — — ätiologische Bedeutung 418.  
 — — Umwandlung im Tierkörper in vergärende 419.  
 — — Verwandlung in Enterokokken bei Züchtung in menschlichem Urin 421.  
 — kulturelle Variabilität 380.  
 — Kurzwellenbestrahlung und ihr Einfluß auf die Streptokokken in Zahnwurzelgranulomen 401.  
 — „Leichenform“ 408.  
 — Lokalisationsfähigkeit, elektive 433.  
 — R-Formen von 380.
- Streptokokkensepsis:  
 — bakterielle Veränderungen 404.
- Streptokokkenvariabilität 406.
- Strophanthin:  
 — Anwendung 628.
- Stuhlflora 390.  
 — Enteritis, akute s. d.
- Stuhlfloraveränderungen:  
 — Parallelität mit den klinischen Krankheitsbildern 397.
- Suprarenin:  
 — Wirkung auf die Harnsekretion 543.
- Symbiont:  
 — Wechselwirkung von Wirt und 373, 374.
- Symbionten:  
 — mikrobiologische 369.  
 — Variabilitätsforschung, kulturelle 378.
- Symbiose, normale:  
 — Störung der 416; Wiederherstellung der 419.
- Symbioseflora:  
 — normale Befunde an der 387; pathologische Befunde an der 391.
- Symbiosestörungen als Folge allergischer Katarrhe 416.
- Sympathektomie, periarterielle 304.
- Tag- und Nachtwechsel: cyclische Schwankungen 583.
- Tagesschwankungen:  
 — Blutdruck 589.  
 — Blutsenkung 601.  
 — Geburtenfrequenz 621.  
 — Hämoglobingehalt 594.  
 — Leukocyten im peripheren Blut 595.  
 — Sauerstoffverbrauch 592.
- Tagesschwankungen:  
 — Thrombocyten 600.
- Tagesverlauf der Körpertemperatur 590.
- Temperaturrhythmus:  
 — Lebensweise und 591.
- Testübungen, psychologische:  
 — rhythmische Schwankungen 621.
- Tetanie:  
 — Ödembereitschaft bei 560.  
 — Wasserstoffwechselstörungen bei 559.
- Tetanus:  
 — Ausbruch nach langer ruhender Infektion 417.
- Thermische Messungen der Haut zur Funktionsprüfung peripherer Blutgefäße 285.
- Thermische Reize für die Differentialdiagnose zwischen funktionellen und organischen Durchblutungsstörungen 304.
- Thorotrast:  
 — Anwendung bei Arteriographie 291.
- Thrombangiitis 277.  
 — obliterans (BUERGER): Behandlung: Injektionen, intravenöse hypertoni-scher Kochsalzlösung 271, 323.
- Thrombocyten:  
 — rhythmische Schwankungen 600.
- Thrombophlebitis:  
 — essentielle 280.
- Thrombosen:  
 — postoperative 281.
- Thymusdrüse:  
 — Wachstum und 232.  
 — Wasserstoffwechsel und 563.
- Thyreoidin:  
 — Einfluß auf den Wasserhaushalt und auf den Schwefelgehalt der Ödemflüssigkeit 536.  
 — Wirkung bei Myxoedème fruste 535.
- Thyroxin:  
 — Anwendung bei Entfettungskuren 542.  
 — Anwendung zur Behandlung nephrotischer Ödeme 542.  
 — Nierenwirkung des 536.  
 — Wirkung auf den Wasser- und Salzstoffwechsel 534.  
 — Zentralnervensystem und 541.
- Todesstunde, häufigste 627.
- Tonephin 532.

- Tonsillen:  
— Bakterienflora 389.  
Tonsillencyste:  
— Streptokokkenbefund aus 404.  
Tonsillenflora s. Angina.  
Trommelschlägelfinger:  
— Nagelabblassung bei 307.  
Trophovasoneurosen 331.  
Trypanosomen:  
— Serumwirkung 421.  
Tuber cinereum:  
— Blutwassergehalt s. d.  
— Hypophyse und 516.  
— Polyurie und 518.  
— Wasserhaushalt und 492.  
Tuberkelbacilläre 408.  
Tuberkelbacillen:  
— bakteriophagenähnliche Erscheinungen bei 386.  
— Lyse und Autolyse in der Kultur von 386.  
— Variabilität 421; kulturelle Variabilität 386.  
Tuberkulose:  
— Behandlung: Insulin 558.  
— Chemotherapie mit Kupfermethylenblau 446, 463.  
— Kupferbehandlung äußerer 463.  
Typhus abdominalis:  
— Selbstinfektion 417.  
Typhusbacillen:  
— Variabilität 421; s. Bacterium typhi abdominalis.  
— Variationsformen und ihre pathogenetische Bedeutung 396.  
Typhus-Paratyphus-Ruhrgruppe:  
— Stuhlflora bei der 396.  
Tyrosinkupfer 460.
- Ulcuskrankheit:  
— nächtliche Magensekretion bei 626.  
Urineinschränkung in der Nacht 603.  
Urobilinausscheidung:  
— rhythmische Schwankungen 609.  
Uroselektan zur Vasographie 271, 291.  
Urticaria gigantea 277.
- Vagina:  
— Bakteriologie s. d.  
Vaginalsekret:  
— bactericide Kräfte 415.  
Variabilität der Bakterien 434.  
Variabilitätsforschung, kulturelle:  
— Ergebnisse der 378.
- Varicenkrankheit 281.  
Variköse Entartung 281.  
Vasomotoren:  
— Nahrungsreflexe der 152.  
Vasomotorische Erregbarkeitsstörungen 275.  
Vasomotorismus 275.  
— Capillarbild bei 318.  
Vegetatives System:  
— Rhythmen s. d.  
Venendruck:  
— Schwankungen im Laufe des Tages 589.  
Venenerkrankungen, entzündliche 280.  
Venenthrombose 281.  
Verdaunungsleukocytose 575, 594, 596.  
Verdaunungstrakt:  
— Bakteriologie s. d.  
Vererbung erworbener Eigenschaften 222.  
Vergiftungen:  
— Spinalerkrankung, funikuläre bei 356.  
Vibrationsgefühl:  
— Verlust des, bei funikulärer Spinalerkrankung 351.  
Vira, ultraviolette 433, 439.  
Virulenzbegriff 374.  
Virulenzsteigerung 418.  
Viruskrankheiten 431, 433.  
Vitamine:  
— Wachstum und 215.  
Vogelzug:  
— cyclisches Phänomen des 618.
- VOEGTLINSche Trockenpulver 498.
- Wachstum:  
— Ablauf des 195.  
— Altern und 174.  
— Altersberechnung 180.  
— Arsenik und seine Einwirkung auf 203.  
— Besonderheiten des kindlichen Organismus 195.  
— Bewegungs-, Licht- und Lufteinflüsse 219.  
— Biochemie 174, 177.  
— Biologisches 174.  
— Definition 174.  
— Differenzierung und 174.  
— einseitiges 201.  
— Einteilung des Gesamtwachstums in Perioden 193.  
— Ernährung und 211.  
— Extremformen des menschlichen 238.  
— Fettsäuren, ungesättigte und 218.  
— Frühgeburten 209.  
— Geschlecht und 221.
- Wachstum:  
— Gleichgewicht zwischen Funktionen der zwei „antagonistisch“ wirkenden Gruppen von Organen 236.  
— Glykolyse in ihrer Bedeutung für 236.  
— hypoplastischer Kinder 204.  
— innere Veränderungen im Organismus während des 177; Wasserverarmung 177; Anlagerung von Fett 179; Kohlehydrate 179; Anreicherung mit Mineralstoffen 179.  
— innersekretorische Drüsen und 225.  
— Jahreszeit und; Bedeutung des Geburtsmonats 197.  
— jugendlicher Herzen und Sport 200.  
— Keimdrüsen und 233.  
— kindliches 174.  
— Knochenmark, hormonhaltiges und sein Einfluß auf 236.  
— Konstitution und 221.  
— Körperbau, Unterschied im, zwischen der Jugend der Großstadt und den Kindern der Landbevölkerung 193.  
— Körperindices 186.  
— Körpermaße der Kinder aus verschiedenen Bevölkerungsschichten 185.  
— Körperverfassung und Leistungskraft jugendlicher 174.  
— Längen-, disproportionales 201.  
— Längenzunahme im Anschluß an freies Gehenlernen 202.  
— Lymphocytose und Milzvergrößerung in ihrer Bedeutung für 236.  
— Milieu und 219.  
— mitogenetische Strahlen und 221.  
— Muskeltätigkeit, angestrengte und 201.  
— Neugeborene und Säuglinge, Klein- und Schulkinder 190.  
— Oberflächengesetz, energetisches 174.  
— osmotische Spannung und 236.  
— Osteoporose, physiologische 179.  
— Periodizität bei Säuglingen 200.

- Wachstum:**  
 — Problem des menschlichen, in physiologisch-pathologischer Beziehung 166; Literatur 167.  
 — Pubertätsperiode 195.  
 — Quellen der Wachstumsförderung und der Wachstumsstörungen 211.  
 — Rasse und 221.  
 — Rekonvaleszenz und 201.  
 — Rotlichtbestrahlung und 220.  
 — Schlaf und 180.  
 — Selbststeuerung des 174.  
 — Statistik, Bedeutung richtiger 190.  
 — Tabellenmethode, Maßtabellen zur vergleichenden Orientierung 188.  
 — Tagesschwankungen von Länge und Gewicht 180.  
 — Untersuchungsmethoden, Komponenten des 180.  
 — Ursache des 211.  
 — Vermehrung des Gewichts und der Länge bei Knaben und Mädchen 184.  
 — Vitamine und 215.  
 — Wechselbeziehungen von Epiphyse, Keimdrüsen und Thymus in bezug auf das 234.  
 — Wochenende und 191.  
 — Woodsches Gesetz 190.  
 — Zwillinge 209.
- Wachstumsblässe 201.  
 Wachstumsgeschwindigkeit 184.  
 Wachstumshemmungen, primäre 242.  
 Wachstumskurve, Verlauf der 190.  
 Wachstumskurven:  
 — Höhenlagen der, bei den Kindern wohlhabender und ärmerer Klassen 193.  
 Wachstumsperioden 185; Einteilung des Kindesalters in W. der Fülle und der Streckung 184.  
 Wachstums- und Entwicklungsperioden, die vier großen 195.  
 Wachstumsstudie, anthropometrische 174.  
 Wachstumsvorgang, Beschleunigung des 201.  
 Wachstumszunahme der Jugend in der Nachkriegszeit 204.  
 Wärmeabgabe:  
 — Rhythmik der 151.  
 Wärmereaktion peripherer Gefäße 304, 305.  
 Wärmeregulation:  
 — Neugeborene s. d.  
 Wasserausscheidung:  
 — Rhythmus der 602.  
 — zeitliche Verhältnisse unter pathologischen Bedingungen 624; bei zentralnervösen Störungen 624.
- Wasserstoffwechsel:  
 — Innere Sekretion und 470; Literatur 471.  
 — Schilddrüse und 533.  
 Wasserstoffwechselstörung:  
 — diabetische 551, 554; Einwirkung des Insulins 551, 555.  
 — tetanische 560.  
 Wassersucht:  
 — Schilddrüsenbehandlung 541.  
 Wasservergiftung 498.  
 Wirtsorganismus:  
 — Reaktionsform auf Infektionsreize 373.  
 Wunden, oberflächliche:  
 — bakterielle Besiedlung 404.  
 Wurmmittel:  
 — Kupfer als 463.
- Xerosebacillen 385.
- Zeitgedächtnis der Bienen 615.  
 Zellmembran:  
 — elektrisches Potential und Reizung, Korrelationen zwischen 128.  
 Zentralnervensystem:  
 — Insulinwirkung und 480, 508.  
 Zirbeldrüse:  
 — Wachstum und 232.  
 Zwergwuchs, hypophysärer 230.  
 Zwergwuchsformen 241.



# Inhalt der Bände 26—48.

*Ein Generalregister der ersten 25 Bände befindet sich in Band 25.*

## I. Namenverzeichnis.

|   | Band | Seite   |
|---|------|---------|
| <b>Abels, Hans</b> (Wien). Die Dysergie als pathogenetischer Faktor beim Skorbut . . . . .  | 26   | 733—773 |
| <b>Alberts, G. G.</b> (Bonn). Cholin in Biologie, Physiologie und Pathologie . . . . .  | 43   | 114—148 |
| <b>Anitschkow, N.</b> [Leningrad (Petersburg)]. Das Wesen und die Entstehung der Atherosklerose . . . . .   | 28   | 1—46    |
| <b>Aoki, Yoshio</b> s. Renjiro Kaneko.  |      |         |
| <b>Aschoff, L.</b> (Freiburg i. Br.). Das reticulo-endotheliale System . . . . .  | 26   | 1—118   |
| <b>Ascoli, M.</b> (Palermo) und <b>U. Carpi</b> (Mailand). Der gleichzeitig doppel-seitige künstliche Tiefdruckpneumothorax . . . . .                   | 38   | 1—43    |
| <br>  |      |         |
| <b>Baer, Gustav</b> (München). Der Standpunkt des Internen zur chirurgischen Behandlung der Lungentuberkulose . . . . .                                 | 28   | 430—455 |
| <b>Beck, Alfred</b> (Kiel). Die Methodik der Bluttransfusion und die Vermeidung ihrer Gefahren . . . . .  | 30   | 150—220 |
| <b>Behnke, Heinz</b> (Berlin). Der Infekt des Menschen mit <i>Lambia intestinalis</i> , seine Klinik und Therapie . . . . .                             | 39   | 175—215 |
| <b>Bennhold, Hermann</b> (Hamburg). Die Vehikelfunktion der Serumeiweißkörper . . . . .   | 42   | 273—375 |
| <b>Bernhardt, Hermann</b> (Berlin). Zum Problem der Fettleibigkeit. Zugleich ein Beitrag zur Frage des sog. Grundumsatzes . . . . .                     | 36   | 1—55    |
| <b>Bernuth, Fritz von</b> (Jena). Radiologische Untersuchungen über die Herzgröße im Kindesalter . . . . .  | 39   | 69—142  |
| <b>Bertram, Ferdinand</b> (Hamburg). Pathogenese und Prognose des Coma diabeticum . . . . .   | 43   | 258—365 |
| <b>Blum, K.</b> (München). Die Psychosen im Kindesalter . . . . .   | 44   | 45—69   |
| <b>Blum, Robert</b> (Augsburg). Das Krankheitsbild der genuinen Hypertension. (Die Bluthdruckkrankheit.) Neuere Anschauungen und Erkenntnisse . . . . . | 35   | 255—285 |
| <b>Boekelman, A. J.</b> (Utrecht). Das Ösophagogramm des normalen Herzens . . . . .   | 36   | 91—125  |
| <b>Boenheim, Curt</b> (Berlin). Über nervöse Komplikationen bei spezifisch kindlichen Infektionskrankheiten . . . . .                                   | 28   | 598—637 |
| <b>Boer, S. de</b> (Amsterdam). Die physiologische Grundlage und Klinik des unregelmäßigen Herzschlages . . . . .                                       | 29   | 391—518 |
| <b>Bókay, Johann von</b> (Budapest). Die Diphtherie seit Bretonneau . . . . .   | 42   | 463—634 |
| — (Budapest). Die Diphtherie seit Bretonneau . . . . .  | 43   | 428—638 |
| <b>Boller, R.</b> Die Bluttransfusion in der inneren Medizin . . . . .  | 45   | 531—588 |
| <b>Bormann, F. v.</b> Zur Frage der Ätiologie der sogenannten „malignen“ („invasiven“) Diphtherie. . . . .  | 45   | 433—484 |
| <b>Brugsch, H.</b> Die Klinik der Milzvenenerkrankungen . . . . .   | 45   | 43—78   |
| <b>Boros, J. v.</b> (Budapest). Die Behandlung der Anämien . . . . .  | 42   | 635—740 |
| <b>Bremer, Friedrich Wilhelm</b> (München). Zentralnervensystem und perniziöse Anämie . . . . .   | 41   | 143—201 |
| <b>Brüning, Hermann</b> (Rostock). Sodoku (Rattenbißkrankheit) bei Kindern . . . . .  | 44   | 1—44    |
| <b>Brunner, Alfred</b> (München). Anzeigen und Ergebnisse der operativen Behandlung der Lungentuberkulose . . . . .                                     | 28   | 390—429 |
| <b>Bruns, O.</b> (Königsberg). Herzgröße und Muskelarbeit . . . . .   | 34   | 201—219 |
| <b>Bürger, Max</b> (Kiel). Der Cholesterinhaushalt beim Menschen . . . . .  | 34   | 583—701 |
| <b>Burghard, Erich</b> (Berlin-Charlottenburg). Die Darminvagination im Kindesalter . . . . .   | 34   | 220—242 |

|  | Band      | Seite   |
|--|-----------|---------|
| <b>Caronia, G.</b> (Rom). Ätiologie und Prophylaxe der Masern . . . . .  | <b>32</b> | 119—214 |
| <b>Carpi, U. s. Ascoli, M. und U. Carpi.</b> Der gleichzeitig doppel­seitige künstliche Tiefdruckpneumothorax . . . . .  | <b>38</b> | 1—43    |
| <b>Chrometzka, Friedrich</b> (Kiel). Der Purinstoffwechsel des Menschen . . . . .  | <b>44</b> | 538—591 |
| <b>Claussen, F.</b> (München). Die Diurese der Herzkranken . . . . .   | <b>43</b> | 764—839 |
| <b>Creveld, S. van s. I. Snapper.</b>  |           |         |
| <b>Dautrebande, Lucien</b> (Brüssel). Der Gaswechsel in den Lungen und in den Geweben; Physiologie und Physiopathologie . . . . .  | <b>40</b> | 336—603 |
| <b>Demuth, Fritz</b> (Berlin). Zur Physiologie und pathologischen Physiologie der Milchverdauung im Säuglingsalter . . . . .   | <b>29</b> | 90—151  |
| <b>Depisch, Franz</b> (Wien). Über die Theorie und Praxis der Behandlung des Diabetes . . . . .  | <b>48</b> | 1—76    |
| <b>Disselbeck, Leo und Paul Uhlenbruck</b> (Köln). Der Brand der Extremitäten . . . . .  | <b>47</b> | 606—650 |
| <b>Dollinger, A.</b> (Berlin). Geburtstrauma und Zentralnervensystem . . . . .   | <b>31</b> | 373—455 |
| <b>Domagk, G.</b> (Münster). Das Amyloid und seine Entstehung . . . . .  | <b>28</b> | 47—91   |
| — (Elberfeld). Gewebsveränderungen nach Röntgenbestrahlungen . . . . .   | <b>33</b> | 1—62    |
| <b>Doxiades, L.</b> (Berlin). Konstitutionelle Schwäche des kardiovasculären Systems im Kindesalter . . . . .  | <b>35</b> | 98—168  |
| <b>Duken, J. und Runhilt von den Steinen</b> (Jena). Das Krankheitsbild der Bronchiektasie im Kindesalter . . . . .  | <b>34</b> | 457—566 |
| — (Jena). Die klinischen Verlaufsformen der postprimären Lungentuberkulose im Kindesalter . . . . .  | <b>39</b> | 344—577 |
| <b>Ebstein, Erich</b> (Leipzig). Die Entwicklung der klinischen Thermometrie . . . . .   | <b>33</b> | 407—503 |
| <b>Eckstein, A.</b> (Düsseldorf). Die encephalographische Darstellung der Ventrikel im Kindesalter . . . . .   | <b>32</b> | 531—591 |
| — (Düsseldorf). Encephalitis im Kindesalter . . . . .  | <b>36</b> | 493—662 |
| <b>Engel, Karl und Tibor Epstein</b> (Budapest). Die Quecksilberdiurese . . . . .  | <b>40</b> | 187—261 |
| <b>Epstein, Tibor s. Karl Engel.</b>   |           |         |
| <b>Eskuchen, Karl</b> (Zwickau i. Sa.). Die Zisternenpunktion . . . . .  | <b>34</b> | 243—301 |
| <b>Fetzer, H.</b> Die Anwendung der Röntgenkymographie in der Kreislaufdiagnostik . . . . .  | <b>45</b> | 485—530 |
| <b>Flügel, F. E.</b> (Leipzig). Die Encephalographie als neurologische Untersuchungsmethode . . . . .  | <b>44</b> | 327—433 |
| <b>Fraenkel, A. und R. Thauer</b> (Heidelberg). Die intravenöse Strophanthininjektion als Diagnosticum für die Herzinsuffizienz . . . . .  | <b>46</b> | 208—235 |
| <b>Frank, A.</b> (Mannheim). Die Bedeutung der Vitaminlehre, mit besonderer Berücksichtigung der Kinderheilkunde . . . . .   | <b>38</b> | 513—739 |
| <b>Freneckell, Georg</b> (Leningrad). Das sogenannte periphere Herz. Zum Problem der extrakardialen Förderung des Blutstromes . . . . .  | <b>37</b> | 100—183 |
| <b>Freudenberg, E.</b> (Marburg). Das Problem der Acidose bei den Ernährungsstörungen des Säuglings . . . . .  | <b>28</b> | 580—597 |
| <b>Freund, Walther</b> (Breslau). Der heutige Stand der Lehre von der natürlichen Ernährung . . . . .  | <b>40</b> | 136—186 |
| <b>Friedjung, Josef K.</b> (Wien). Erziehung und Kinderheilkunde . . . . .   | <b>38</b> | 437—466 |
| <b>Fuchs, Hans J.</b> (Berlin). Die Rolle des Prothrombins bei der Blutgerinnung, der Muskelaktion und der Infektionsabwehr . . . . .  | <b>38</b> | 173—271 |
| <b>Gänsslen, Max</b> (Tübingen). Der feinere Gefäßaufbau gesunder und kranker menschlicher Nieren . . . . .  | <b>47</b> | 275—420 |
| <b>Gantenberg, Robert</b> (Münster i. W.). Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der Hyperthyreosen. Untersuchungen über die Rolle des Grundumsatzes bei der Fettsucht . . . . . | <b>30</b> | 325—406 |
| <b>Gerlach, Friedrich</b> (Hannover). Das Gallensteinpathogenese­problem . . . . .   | <b>36</b> | 221—303 |
| <b>Gigon, Alfred</b> (Basel). Die Schwankungen in den wichtigsten Bestandteilen des Blutes und ihre klinische Bedeutung . . . . .  | <b>30</b> | 85—149  |
| <b>Glanzmann, E.</b> (Bern). Das kritische Dreitagefieberexanthem der kleinen Kinder . . . . .   | <b>29</b> | 65—89   |

|   | Band | Seite   |
|---|------|---------|
| <b>Goebel, F.</b> (Halle). Die Beeinflussung der Kindertuberkulose durch hinzutretende Infektionen . . . . .  | 36   | 126—152 |
| <b>Goldstein, Kurt</b> (Berlin). Über Neuroregulation . . . . .   | 42   | 741—774 |
| <b>Gordon, L. v.</b> (Berlin). Das Problem des menschlichen Wachstums in physiologisch-pathologischer Beziehung . . . . .   | 48   | 166—248 |
| <b>Gottschalk, Alfred</b> (Stettin). Die Bedeutung der Ersatzkohlenhydrate für die Praxis und Theorie der Zuckerkrankheit . . . . .   | 36   | 56—90   |
| <b>Gröer, Fr. v. und Fr. Redlich</b> (Lemberg). Der gegenwärtige Stand der biologischen Masernprophylaxe . . . . .  | 30   | 506—535 |
| <b>Gundel, M.</b> (Heidelberg). Die Pneumokokken und das Pneumonieproblem   | 44   | 592—654 |
| <b>Günther, Hans</b> (Leipzig). Der Turmschädel als Konstitutionsanomalie und als klinisches Symptom . . . . .  | 40   | 40—135  |
| <b>Gutzeit, Kurt</b> (Breslau). Die Gastroskopie im Rahmen der klinischen Magendiagnostik . . . . .   | 35   | 1—97    |
| <b>György, P.</b> (Heidelberg). Die Behandlung und Verhütung der Rachitis und Tetanie . . . . .   | 36   | 752—966 |
| <br><b>Haam, E. s. E. Lauda.</b>  |      |         |
| <b>Haberlandt, L.</b> (Innsbruck). Untersuchungen über das Wesen des Herzschlages . . . . .   | 26   | 512—576 |
| <b>Habs, Horst</b> (Kiel). Febris undulans (Bact. abortus Bang) in Deutschland . . . . .  | 34   | 567—582 |
| <b>Hamperl, H. und K. Wallis.</b> Über renalen Zwergwuchs, ohne und mit renaler Rachitis . . . . .  | 45   | 589—642 |
| <b>Harpuder, Karl</b> (Wiesbaden). Ergebnisse der experimentellen Balneologie   | 42   | 100—155 |
| <b>Hartwich, Adolf</b> (Halle). Über die chirurgische Behandlung der „Nephritis“ . . . . .  | 26   | 207—247 |
| — (Frankfurt a. M.). Die gutartigen Albuminurien . . . . .  | 38   | 44—95   |
| — (Frankfurt a. M.). Das Krankheitsbild der Agranulocytose . . . . .  | 41   | 202—256 |
| <b>Heller, H.</b> (Berlin). Die extrarenale Wasserausscheidung beim Menschen  | 36   | 663—751 |
| <b>Helmreich, Egon</b> (Wien). Der Grundumsatz im Kindesalter . . . . .   | 35   | 604—637 |
| <b>Hirsch, S.</b> (Frankfurt a. M.). Altern und Krankheit. Beiträge zu einer allgemeinen pathologischen Physiologie des höheren Lebensalters  | 32   | 215—266 |
| <b>Hoesslin, H. von</b> (Berlin). Der Herztod. Nach elektrokardiographischen Aufnahmen . . . . .  | 39   | 276—343 |
| <b>Hoff, Ferdinand</b> (Erlangen). Blut und vegetative Regulation . . . . .   | 33   | 195—265 |
| — (Königsberg i. Pr.). Zusammenhänge zwischen Blutmorphologie und den humoral-chemischen Verhältnissen des Blutes . . . . .   | 46   | 1—93    |
| <b>Homann, Ernst</b> (Erlangen). Lungenkrebs und Lungsarkom . . . . .   | 35   | 206—285 |
| <b>Höring, Felix O.</b> (München). Das Gleichgewicht von Wirt und Keimen und seine Störungen im Krankheitsablauf . . . . .  | 48   | 364—443 |
| <br><b>Illing, Ernst</b> (Potsdam). Funikuläre Spinalerkrankungen . . . . .   | 48   | 340—363 |
| <b>Isaac, S.</b> (Frankfurt a. M.). Die klinischen Funktionsstörungen der Leber und ihre Diagnose . . . . .   | 27   | 423—505 |
| <br><b>Jacobi, J. und F. Meythaler.</b> Zur Frage des traumatischen Diabetes mit besonderer Berücksichtigung seiner Begutachtung . . . . .  | 45   | 189—213 |
| <b>Jacobowitz, Leo</b> (Charlottenburg). Die Rolle des Auslöschphänomens in Theorie und Praxis des Scharlachs . . . . .   | 41   | 113—142 |
| <b>Jores, Arthur</b> (Rostock). Physiologie und Pathologie der 24-Stunden-Rhythmik des Menschen . . . . .   | 48   | 574—629 |
| <b>Juhasz-Schäffer, A.</b> Das E-Vitamin . . . . .  | 45   | 129—188 |
| <br><b>Kaczander, Paul</b> (Berlin). Die bakterielle und abakterielle Genese von Pankreaserkrankungen . . . . .   | 43   | 639—666 |
| <b>Kahn, Herbert</b> (Karlsruhe). Die Chemie der malignen Tumoren und die chemischen Veränderungen im krebserkrankten Organismus. Mit besonderer Berücksichtigung der serodiagnostischen Methoden und ihrer chemischen Grundlagen . . . . . | 27   | 365—422 |
| <b>Kämmerer, Hugo</b> (München). Neuere Erkenntnisse und Forschungen über allergische Erkrankungen . . . . .  | 32   | 373—424 |

|  | Band | Seite   |
|--|------|---------|
| <b>Kaneko, Renjiro</b> und <b>Yoshio Aoki</b> (Fukuoka, Japan). Über die Encephalitis epidemica in Japan . . . . .   | 34   | 342—456 |
| <b>Kantorowicz, Alfred</b> (Bonn). Grundzüge der Orthodontie . . . . .   | 38   | 467—512 |
| <b>Kartagener, M.</b> (Zürich). Die Wasserstoffionenkonzentration und die Pufferung der Faeces . . . . .   | 40   | 262—335 |
| <b>Katz, Georg</b> und <b>Max Leffkowitz</b> (Berlin). Die Blutkörperchensenkung. Mit einem Vorwort von Professor Dr. W. Zinn . . . . .  | 33   | 266—392 |
| <b>Kinkelin, W. M. s. O. v. Verschuer.</b>   |      |         |
| <b>Kirsch, Oskar</b> (Wien). Invagination und Spasmophilie . . . . .   | 47   | 226—274 |
| <b>Kisch, Franz</b> (Marienbad) und <b>Heinrich Schwarz</b> (Wien). Das Herzschlagvolumen und die Methodik seiner Bestimmung . . . . .   | 27   | 169—244 |
| — (Wien und Marienbad). Der arterielle Tiefdruck (Hypotonie) . . . . .   | 38   | 96—172  |
| <b>Klinge, Fritz</b> (Leipzig). Zusammenfassende Darstellung der experimentellen Krebsforschung . . . . .  | 29   | 152—212 |
| <b>Klopstock, Alfred</b> (Heidelberg). Über die Flockungsreaktionen zur Serodiagnose der Syphilis . . . . .  | 28   | 211—263 |
| <b>Knipping, H. W.</b> (Hamburg). Der Grundumsatz und seine klinische Bedeutung . . . . .  | 31   | 1—34    |
| — <b>H. W.</b> (Düsseldorf). Die Pneumonose . . . . .  | 48   | 249—260 |
| <b>Koenigsberger, Ernst</b> (Berlin). Angina und Anginose im Kindesalter .   | 35   | 169—205 |
| <b>Konjetzny, G. E.</b> (Chemnitz). Die entzündliche Grundlage der typischen Geschwürsbildung im Magen und Duodenum . . . . .  | 37   | 184—332 |
| <b>Kowitz, Hans Ludwig</b> (Hamburg-Eppendorf). Die Funktion der Schilddrüse und die Methoden ihrer Prüfung . . . . .  | 27   | 307—364 |
| <b>Krasnogorski, N. I.</b> (Leningrad). Bedingte und unbedingte Reflexe im Kindesalter und ihre Bedeutung für die Klinik . . . . .   | 39   | 613—730 |
| <b>Krasso, Hugo</b> (Wien). Die Lysolvergiftung . . . . .  | 39   | 153—174 |
| <b>Kreyenberg, Gerhard</b> (Hamburg). Über eine Diphtherieendemie in den Alsterdorfer Anstalten im Jahre 1931 . . . . .  | 44   | 316—326 |
| <b>Kruchen, C.</b> (Münster i. W.). Klinik der Lymphogranulomatose mit besonderer Berücksichtigung der Röntgentherapie . . . . .   | 36   | 407—493 |
| <b>Kruse, Friedrich</b> (Halle a. S.). Cerebrale Krankheiten des Kindesalters in typischen Encephalogrammen . . . . .  | 37   | 333—464 |
| <b>Kühl, G.</b> (Würzburg). Schicksal und Wirkung transfundierten Blutes .   | 34   | 302—341 |
| <b>Kühn, Richard</b> (Münster i. W.). Beiträge zur Pathologie und Therapie der Typhusbacillenträger. II. Gallenbildung, Gallenabsonderung und ihre Abhängigkeit von Medikamenten. (Kritisches Referat über experimentelle Arbeiten.) . . . . . | 33   | 174—194 |
| <b>Kylin, E.</b> (Jönköping, Schweden). Pathologie und Klinik der sog. akuten diffusen Glomerulonephritis . . . . .  | 36   | 153—240 |
| <b>Lampe, W. s. Seyderhelm.</b>  |      |         |
| <b>Lauber, Heinrich</b> (Greifswald). Arterielle Blutströmung in normalem und krankhaftem Zustand . . . . .  | 44   | 678—799 |
| <b>Lauda, E.</b> (Wien). Das Problem der Milzhämolyse. Kritische Betrachtungen vom Standpunkt der Physiologie, der experimentellen Pathologie und der Klinik . . . . .   | 34   | 1—110   |
| — <b>E. und A. Luger</b> (Wien). Klinik und Ätiologie der herpetischen Manifestationen (Herpes simplex) . . . . .  | 30   | 377—505 |
| — <b>E. und E. Haam</b> (Wien). Die Beziehungen der Milz zum Eisenstoffwechsel . . . . .   | 40   | 750—813 |
| <b>Lebermann, Ferdinand</b> (Würzburg). Über Nierenfunktionsprüfungen .  | 35   | 465—518 |
| — (Würzburg). Der Wasserversuch und seine klinische Bedeutung . .  | 38   | 289—436 |
| — (Würzburg). Über Nierenfunktionsprüfungen . . . . .  | 42   | 1—99    |
| <b>Leffkowitz, Max</b> (Berlin) s. Georg Katz.   |      |         |
| <b>Lehmann, Walther</b> (Hamburg). Streptokokkenerkrankungen . . . . .   | 40   | 604—749 |
| <b>Lehndorff, H. und H. Mautner</b> (Wien). Die Coeliakie. Herters intestinaler Infantilismus, Heubners schwere Verdauungsinsuffizienz jenseits des Säuglingsalters . . . . .  | 31   | 456—593 |
| — <b>Heinrich und Emil Schwarz</b> (Wien). Das Drüsenfieber . . . . .  | 42   | 775—888 |
| — (Wien). Drüsenfieber . . . . .   | 43   | 1—113   |
| <b>Leichtenritt, B.</b> (Breslau). Die rheumatische Infektion im Kindesalter .   | 37   | 1—99    |
| <b>Lenart, Georg</b> (Budapest). Die Nebenschilddrüsenfunktion. Ihre Physiologie und Pathologie, mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters . . . . .  | 46   | 350—451 |

|   | Band | Seite   |
|---|------|---------|
| <b>Levine, Philip</b> (New York). Menschliche Blutgruppen und individuelle Blutdifferenzen . . . . .  | 34   | 111—153 |
| <b>Lewin, Carl</b> (Berlin). Die Klinik der Bleivergiftung als Grundlage ihrer Begutachtung . . . . .   | 35   | 286—354 |
| <b>Lucke, Hans</b> (Göttingen). Das Harnsäureproblem und seine klinische Bedeutung . . . . .  | 44   | 499—537 |
| — (Göttingen). Hypophysenvorderlappen und Kohlehydratstoffwechsel. Das kontrainsuläre Vorderlappenhormon . . . . .  | 46   | 94—150  |
| <b>Luger, Alfred und Ernst Silberstern</b> (Wien). Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse von den Spirochäten im menschlichen und tierischen Magendarmtrakte . . . . .                                 | 35   | 355—428 |
| — A. s. Lauda.  |      |         |
| <b>Luisada, Aldo</b> (Neapel). Über Lungendynamik . . . . .   | 47   | 92—184  |
| <b>Mandelstamm, Moritz und Samuel Reinberg</b> (Leningrad). Die Dextrokardie. Klinische, röntgenologische und elektrokardiographische Untersuchungen über ihre verschiedenen Typen . . . . .              | 34   | 154—200 |
| <b>Mark, Robert E.</b> (Köln). Untersuchungen über die Wärmemehrerung nach Nahrungseiweiß . . . . .   | 42   | 156—212 |
| — (Köln). Zur normalen und pathologischen Stoffwechselphysiologie der Milz . . . . .  | 43   | 667—763 |
| <b>Mautner, H.</b> (Wien) s. H. Lehdorff.   |      |         |
| <b>Mayerhofer, E.</b> (Zagreb). Pirquets Allergiebegriff und seine Entwicklung bis 1929 . . . . .   | 36   | 241—271 |
| <b>Meyer-Bisch, Robert</b> (Göttingen). Mineral- und Wasserstoffwechsel bei Diabetes mellitus . . . . .   | 32   | 267—312 |
| <b>Müller, A. Hermann</b> (Danzig). Die Rolle des Kupfers im Organismus mit besonderer Berücksichtigung seiner Beziehungen zum Blut . . . . .   | 48   | 444—469 |
| <b>Nassau, Erich</b> (Berlin). Die angeborene Syphilis . . . . .  | 44   | 70—213  |
| <b>Nissen, R.</b> (Berlin). Die Behandlung des kindlichen Emphyems . . . . .  | 39   | 143—152 |
| <b>Nonnenbruch, W.</b> (Würzburg). Über Diurese . . . . .   | 26   | 119—206 |
| <b>Oehme, Curt</b> (Bonn a. Rh.). Grundzüge der Ödempathogenese, mit besonderer Berücksichtigung der neueren Arbeiten dargestellt . . . . .   | 30   | 1—84    |
| — und <b>Hermann Paal</b> (Heidelberg). Die Reid-Hunt-Reaktion . . . . .  | 44   | 214—256 |
| <b>Opitz, Hans</b> (Berlin). Über Hämophilie . . . . .  | 29   | 628—685 |
| <b>Paal, Hermann, s. Oehme, Curt, und Hermann Paal</b> (Heidelberg). Die Reid-Hunt-Reaktion . . . . .   | 44   | 214—256 |
| <b>Parade, G. W.</b> Die arterielle Blutversorgung des Herzens und ihre Störungen . . . . .   | 45   | 337—432 |
| <b>Paschkis, K.</b> Blutmauserung und Urobilinstoffwechsel . . . . .  | 45   | 682—736 |
| <b>Peiper, Albrecht</b> (Berlin). Die Hirntätigkeit des Säuglings . . . . .   | 33   | 504—605 |
| — Die Atemstörungen der Frühgeburten . . . . .  | 40   | 1—39    |
| <b>Petrén, Karl</b> (Lund, Schweden). Zur Behandlung schwerer Diabetesfälle . . . . .   | 28   | 92—210  |
| <b>Pick, Ludwig</b> (Berlin). Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen. (Die lipoidzellige Splenohepatomegalie Typus Niemann und die diabetische Lipoidzellenhyperplasie der Milz) . . . . . | 29   | 519—627 |
| <b>Pogány, Johann</b> (Budapest). Der Venendruck und seine klinische Bedeutung . . . . .  | 41   | 257—362 |
| <b>Priesel, Richard, und Richard Wagner</b> (Wien). Die Pathologie und Therapie der kindlichen Zuckerkrankheit . . . . .  | 30   | 536—730 |
| <b>Quincke, H.</b> (Heidelberg). Klinische Erfahrungen bei der Serumbehandlung der Pneumonie . . . . .  | 44   | 655—677 |
| <b>Raab, W.</b> (Wien). Die zentrogenen Formen des arteriellen Hochdruckes . . . . .  | 46   | 452—555 |
| <b>Rach, Egon</b> (Wien). Röntgendiagnostik der kindlichen Lungenerkrankungen . . . . .   | 32   | 464—530 |
| <b>Ratschow, M.</b> (Altona). Diagnostik der peripheren Durchblutungsstörungen . . . . .  | 48   | 261—339 |
| <b>Redlich, Fr. s. Gröer.</b>   |      |         |
| <b>Regelsberger, Hermann</b> (Erlangen). Das Elektrodermatogramm und die Nahrungsreflexe des Menschen . . . . .   | 48   | 125—165 |

|  | Band | Seite   |
|--|------|---------|
| <b>Reinberg, Samuel</b> s. Moritz Mandelstamm.   |      |         |
| <b>Reis, V. van der</b> (Greifswald). Die Darmbakterien der Erwachsenen und ihre klinische Bedeutung . . . . .   | 27   | 77—168  |
| <b>Reyher, P.</b> (Berlin). Das Röntgenbild der Thymusdrüse . . . . .  | 39   | 578—612 |
| <b>Rietschel, Hans</b> (Würzburg). Das alimentäre Fieber . . . . .   | 47   | 185—225 |
| <b>Roboz, P.</b> (Budapest). Wasserstoffwechsel und innere Sekretion . . . . .   | 48   | 470—573 |
| <b>Rosenstern, J.</b> (Berlin). Über die körperliche Entwicklung in der Pubertät   | 41   | 789—901 |
| <b>Rosenthal, Curt</b> (z. Zt. Waldau-Bern). Die gehäuften kleinen Anfälle des Kindesalters (Pyknolepsie) . . . . .  | 48   | 77—124  |
| — <b>Felix</b> (Breslau). Die Bedeutung der Leberextirpation für Pathophysiologie und Klinik . . . . .   | 33   | 63—142  |
| <b>Rudder, B. de</b> (Würzburg). Das Durchseuchungsproblem bei den Zivilisationsseuchen (Masern, Scharlach und Diphtherie) . . . . .   | 32   | 313—372 |
| — (Würzburg). Luftkörperwechsel und atmosphärische Unstetigkeitsschichten als Krankheitsfaktoren . . . . .   | 36   | 273—324 |
| <b>Ruge, Heinrich</b> (Kiel). Zehn Jahre Gelbsucht in der Marine (1919—1929)   | 41   | 1—112   |
| <b>Runge, Werner</b> (Kiel). Die Erkrankungen des extrapyramidalen motorischen Systems . . . . .   | 26   | 351—511 |
| <b>Sahli, H.</b> (Bern). Die Sphygmobolometrie oder dynamische Pulsuntersuchung . . . . .  | 27   | 1—76    |
| <b>Samson, Kurt</b> (Dortmund). Liquordiagnostik im Kindesalter (einschl. Encephalographie) . . . . .  | 41   | 553—788 |
| <b>Schade, H.</b> (Kiel). Über Quellungsphysiologie und Ödementstehung . . . . .   | 32   | 425—463 |
| <b>Schenck, Ernst Günther</b> (Heidelberg). Über die Beteiligung des Eiweißes an den Lebensvorgängen . . . . .   | 46   | 269—314 |
| <b>Schiff, Erwin</b> (Berlin). Das Exsiccoseproblem. . . . .   | 35   | 519—603 |
| <b>Schlesinger, Eugen</b> (Frankfurt a. M.). Das Wachstum des Kindes . . . . .   | 28   | 456—579 |
| <b>Schlesinger, E.</b> Das Konstitutionsproblem im Kindesalter und bei den Jugendlichen . . . . .  | 45   | 79—128  |
| <b>Schlomka, G.</b> (Bonn). Commotio cordis und ihre Folgen. (Die Einwirkung stumpfer Brustwandtraumen auf das Herz.) . . . . .  | 47   | 1—91    |
| <b>Schulten, H.</b> (Hamburg). Über die essentielle hypochrome Anämie und verwandte Krankheitsbilder . . . . .   | 46   | 236—268 |
| <b>Schur, Max</b> (Wien). Probleme der adhäsiven Perikarditis . . . . .  | 47   | 548—605 |
| <b>Schwartz, Ph.</b> (Frankfurt a. M.). Die traumatischen Schädigungen des Zentralnervensystems durch die Geburt. Anatomische Untersuchungen . . . . .                                   | 31   | 165—372 |
| <b>Schwarz, Emil, s. Lehndorff, Heinrich und Emil Schwarz</b> (Wien). Das Drüsenfieber . . . . .   | 42   | 775—888 |
| — (Wien). Drüsenfieber . . . . .   | 43   | 1—113   |
| — <b>Heinrich</b> (Wien) s. Kisch.   |      |         |
| <b>Secher, Knud</b> (Kopenhagen). Die Behandlung von Tuberkulose mit Sanocrysinserum Möllgaard . . . . .   | 29   | 213—390 |
| <b>Selter, Paul</b> (Solingen). Von „Acrodynie“ bis „Encephalitis vegetativa“, die Geschichte einer Krankheit . . . . .  | 46   | 315—349 |
| <b>Serio, F.</b> (Palermo). Der gangränöse Lungenabsceß . . . . .  | 42   | 376—462 |
| <b>Seyderhelm, R. und W. Lampe</b> (Göttingen). Die Blutmengenbestimmung und ihre klinische Bedeutung . . . . .  | 27   | 245—306 |
| <b>Shimazono, J.</b> (Tokyo). B-Avitaminosis und Beriberi. . . . .   | 39   | 1—68    |
| <b>Silberstern, Ernst</b> s. Luger, Alfred und Ernst Silberstern. Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse von den Spirochäten im menschlichen und tierischen Magendarmtrakte . . . . . | 35   | 355—428 |
| <b>Simmel, Hans</b> (Jena). Die Prüfung der osmotischen Erythrocytenresistenz . . . . .  | 27   | 506—545 |
| <b>Simon, Hans</b> (Berlin). Die Ergebnisse und Methoden der Pankreasfunktionsprüfung . . . . .  | 32   | 83—118  |
| <b>Singer, Karl</b> (Wien). Physiologie und Pathologie des Antiperinosisprinzips . . . . .   | 47   | 421—547 |
| — <b>S.</b> (Wien). Die Bronchographie . . . . .   | 35   | 429—464 |
| <b>Snapper, I. und S. van Creveld</b> (Amsterdam). Über okkulte Blutungen  | 32   | 1—45    |
| <b>Sopp, J. W.</b> (Bonn). Der Reststickstoff, seine Bestimmung und seine Bedeutung . . . . .  | 46   | 151—207 |

|  | Band | Seite   |
|--|------|---------|
| <b>Staub, H.</b> (Basel). Über Insulin und seinen Wirkungsmechanismus . . .  | 31   | 121—164 |
| <b>Steinen, Runhilt von den</b> s. J. Duken.   |      |         |
| <b>Steinitz, Hermann</b> (Berlin). Calcinosis circumscripta („Kalkgicht“) und Calcinosis universalis . . . . .   | 39   | 216—275 |
| <b>Stertenbrink, Aloys</b> (Münster i. W.). Beiträge zur Pathologie und Therapie der Typhusbacillenträger. I. Kritische Zusammenstellung über die Ergebnisse der medikamentösen Behandlung der Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider . . . . .                              | 33   | 143—173 |
| <b>Stockinger, W.</b> Das leukocytäre Blutbild und das leukopoetischen Gewebe als funktionelle Einheit, vom unitarischen Standpunkt aus betrachtet, und deren Beeinflussung durch Hormone . . . . .  | 45   | 214—336 |
| <b>Storch, Alfred</b> (Tübingen). Der Entwicklungsgedanke in der Psychopathologie . . . . .  | 26   | 774—825 |
| <b>Teschendorf, Werner</b> (Erlangen). Der gesunde und krankhafte Zwölffingerdarm im Röntgenbilde . . . . .  | 29   | 1—64    |
| <b>Tezner, Otto</b> (Wien). Varicellen . . . . .   | 41   | 363—552 |
| <b>Thiel, Karl</b> (Königsberg i. Pr.). Die direkte Herzmassage und ihr Einfluß auf den Kreislauf . . . . .  | 33   | 393—406 |
| <b>Ucko, H.</b> (Berlin). Kropf und Jodmangeltheorie . . . . .   | 43   | 366—427 |
| <b>Uhlenbruck, Paul</b> (Köln) s. Disselbeck, Leo.   |      |         |
| <b>Vedder, A.</b> (Amsterdam). Zur Pathogenese der perniziösen Anämie (Addison-Biermersche Krankheit) . . . . .  | 38   | 272—354 |
| <b>Verschuer, O. v.</b> (Tübingen). Die vererbungsbiologische Zwillingsforschung. Ihre biologischen Grundlagen. Studien an 102 eineiigen und 45 gleichgeschlechtlichen zweieiigen Zwillings- und an 2 Drillingspaaren. Unter Mitarbeit von W. M. Kinkelin und V. Zipperlen . . . . . | 31   | 35—120  |
| <b>Volhard, Ernst</b> (Frankfurt a. M.). Über die hämatogene Hyperbilirubinämie und den hämato-hepatogenen Ikterus der Neugeborenen. . . . .   | 37   | 465—501 |
| <b>Wagner, Richard</b> s. Priesel.   |      |         |
| <b>Wagner, R.</b> und <b>E. Nobel</b> . Die Thrombose und Phlebitis der Milzvene im Kindesalter („Milzvenenstenose“) . . . . .   | 45   | 1—42    |
| <b>Wallbach, Günter</b> (Berlin). Über einige grundsätzliche Probleme der Leukocytose . . . . .  | 44   | 434—498 |
| <b>Waterman, N.</b> (Amsterdam). Einführung in die Chemotherapie des Carcinoms . . . . .   | 30   | 304—376 |
| <b>Weil, Alfred</b> (Frankfurt a. M.). Das Röntgenbild des Zwerchfells als Spiegel pathologischer Prozesse in Brust- und Bauchhöhle . . . . .  | 28   | 371—389 |
| <b>Wendt, H.</b> (Breslau). Die Fettresorption aus dem Darm und ihre Störungen . . . . .   | 42   | 213—272 |
| <b>Wernstedt, Wilhelm</b> (Stockholm). Epidemiologische Studien über die zweite große Poliomyelitisepidemie in Schweden (1911—1913) . . . . .  | 26   | 248—350 |
| <b>Westergren, Alf</b> (Stockholm). Die Senkungsreaktion. Allgemein-klinische Ergebnisse. Praktische Bedeutung bei Tuberkulose . . . . .   | 26   | 577—732 |
| <b>Wildtgrube, F.</b> Zusammenfassung neuerer Erkenntnisse über Ätiologie und Pathogenese des Keuchhustens . . . . .   | 45   | 643—681 |
| <b>Wimberger, Hans</b> (Wien). Klinisch-radiologische Diagnostik von Rachitis, Skorbut und Lues congenita im Kindesalter . . . . .   | 28   | 264—370 |
| <b>Wollenberg, Hans Werner</b> (Berlin). Die historische Entwicklung der Monocytenfrage . . . . .  | 28   | 638—656 |
| <b>Wolter, Friedrich</b> (Hamburg). Das epidemische Auftreten der Diphtherie in seiner Abhängigkeit von Boden und Klima, im besonderen von den Brücknerschen Klimaschwankungen . . . . .   | 44   | 257—315 |
| <b>Zappert, J.</b> (Wien). Die Epilepsie im Kindesalter . . . . .  | 43   | 149—257 |
| <b>Ziegler, Kurt</b> (Freiburg i. Br.). Die Lymphogranulomatose, das maligne Granulom. Die Hodgkinsche Krankheit . . . . .   | 32   | 46—82   |
| <b>Zinn, W.</b> (Berlin) s. Georg Katz.  |      |         |
| <b>Zipperlen, V. s. O. v. Verschuer.</b>   |      |         |

## II. Sachverzeichnis.

|  | Band | Seite   |
|--|------|---------|
| <b>Abführmittel:</b>   |      |         |
| — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.) . . . . .  | 33   | 189     |
| <b>Acidoseproblem</b> bei den Ernährungsstörungen des Säuglings (E. Freudenberg, Marburg) . . . . .                          | 28   | 580—597 |
| <b>Acrodynie</b> s. Encephalitis vegetativa.   |      |         |
| <b>Adrenalin:</b>  |      |         |
| — Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .  | 33   | 259     |
| — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.) . . . . .  | 33   | 192     |
| <b>Agranulocytose</b> , Das Krankheitsbild der — (Adolf Hartwich, Frankfurt a. M.) . . . . .                                 | 41   | 202—256 |
| <b>Akinetisch-hypertonisches Syndrom</b> s. Extrapyramidales motorisches System.   |      |         |
| <b>Albuminurien:</b>   |      |         |
| — Die gutartigen — (Adolf Hartwich, Frankfurt a. M.) . . . . .   | 38   | 44—95   |
| <b>Alkohol:</b>  |      |         |
| — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.) . . . . .  | 33   | 185—186 |
| <b>Alkoholvergiftung</b> , chronische s. Cholesterinhaushalt.  |      |         |
| <b>Allergie</b> begriff, Der — Pirquets und seine Entwicklung bis 1929 (E. Mayerhofer, Zagreb) . . . . .                     | 36   | 241—272 |
| <b>Allergische Erkrankungen</b> (Hugo Kämmerer, München) . . . . .   | 32   | 373—424 |
| <b>Altern und Krankheit</b> (S. Hirsch, Frankfurt a. M.) . . . . .   | 32   | 215—266 |
| <b>Aminosäuren:</b>  |      |         |
| — -Abbau, Leber und (Felix Rosenthal, Breslau) . . . . .   | 33   | 116—121 |
| <b>Amyloid</b> und seine Entstehung (G. Domagk, Münster) . . . . .   | 28   | 47—91   |
| <b>Anämie:</b>   |      |         |
| — Behandlung der — (J. v. Boros, Budapest) . . . . .   | 42   | 635—740 |
| — perniziöse, Pathogenese der — — (A. Vedder, Amsterdam) . . . . .   | 38   | 272—354 |
| — Über die essentielle hypochrome Anämie und verwandte Krankheitsbilder (H. Schulten, Hamburg) . . . . .                     | 46   | 236—268 |
| — Zentralnervensystem und perniziöse — (Friedr. Wilh. Bremer, München)   | 41   | 143—201 |
| <b>Anaphylaxie:</b>  |      |         |
| — Blutkörperchensenkung (G. Katz und M. Leffkowitz, Berlin) . . . . .  | 33   | 266—392 |
| — experimentelle: Allergische Erkrankungen (Hugo Kämmerer, München)  | 32   | 373—424 |
| <b>Angina</b> und Anginosen im Kindesalter (Ernst Koenigsberger, Berlin) . . . . .   | 35   | 169—205 |
| <b>Antiperniciosaprinzip</b> , Physiologie und Pathologie (Karl Singer, Wien)  | 47   | 421—547 |
| <b>Antipyretica:</b>   |      |         |
| — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.) . . . . .  | 33   | 183     |
| <b>Arsenpräparate</b> , Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.   |      |         |
| <b>Arterielle Blutströmung</b> in normalem und krankhaftem Zustand (Heinrich Lauber, Greifswald) . . . . .                   | 44   | 678—799 |
| <b>Arterielle Blutversorgung</b> des Herzens und ihre Störungen (G. W. Parade, Breslau) . . . . .                            | 45   | 337—432 |
| <b>Arterieller Hochdruck:</b>  |      |         |
| — Die zentrogenen Formen des arteriellen Hochdruckes (W. Raab, Wien)   | 46   | 452—555 |
| <b>Arteriosklerose:</b>  |      |         |
| — Allergische Erkrankungen (Hugo Kämmerer, München) . . . . .  | 32   | 373—424 |
| — Altern und Krankheit (S. Hirsch, Frankfurt a. M.) . . . . .  | 32   | 215—266 |
| — Extremitätenbrand (L. Disselbeck und P. Uhlenbruck) . . . . .  | 47   | 606—650 |
| <b>Arthritiden:</b>  |      |         |
| — Blutkörperchensenkung (G. Katz und M. Leffkowitz, Berlin) . . . . .  | 33   | 266—392 |
| <b>Asphyxie:</b>   |      |         |
| — Lungendynamik (A. Luisada, Neapel) . . . . .   | 47   | 92—184  |
| <b>Asthma bronchiale:</b>  |      |         |
| — — Allergische Erkrankungen (Hugo Kämmerer, München) . . . . .  | 32   | 373—424 |
| — — Blutkörperchensenkung (G. Katz und M. Leffkowitz, Berlin) . . . . .  | 33   | 266—392 |
| <b>Atembewegungen</b> beim Kind, Besonderheiten der (Egon Rach, Wien)  | 32   | 471—473 |
| <b>Atemstörungen:</b>  |      |         |
| — der Frühgeburten (Albrecht Peiper, Berlin) . . . . .   | 40   | 1—39    |
| <b>Atherosklerose</b> , Wesen und Entstehung (N. Anitschkow, Leningrad [Petersburg]) . . . . .                               | 28   | 1—46    |
| <b>Atmosphärische Unstetigkeitsschichten</b> und Luftkörperwechsel als Krankheitsfaktoren (B. de Rudder, Würzburg) . . . . . | 36   | 273—324 |



|  | Band      | Seite          |
|--|-----------|----------------|
| <b>Atophan:</b>  |           |                |
| — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.) . . . . .  | 33        | 184            |
| <b>Atropin:</b>  |           |                |
| — Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .  | 33        | 260            |
| — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.) . . . . .  | 33        | 193            |
| <b>Augenerkrankungen:</b>  |           |                |
| — Blutkörperchensenkung (G. Katz und M. Leffkowitz, Berlin) . . . . .  | 33        | 266—392        |
| — Coeliakie (H. Lehndorff und H. Mautner, Wien) . . . . .  | 31        | 456—593        |
| <b>Auslöschphänomen, Die Rolle des — in Theorie und Praxis des Schar-</b><br><b>lachs (Leo Jacobowitz, Charlottenburg) . . . . .</b>     | <b>41</b> | <b>113—142</b> |
| <b>Balneologie:</b>  |           |                |
| — Ergebnisse der experimentellen — (Karl Harpuder, Wiesbaden) . . . . .  | 42        | 100—155        |
| <b>Bauchhöhle, Röntgenbild des Zwerchfells als Spiegel pathologischer</b><br><b>Prozesse in der (A. Weil, Frankfurt a. M.) . . . . .</b> | <b>28</b> | <b>371—389</b> |
| <b>B-Avitaminosis und Beriberi (J. Shimazono, Tokyo) . . . . .</b>   | <b>39</b> | <b>1—68</b>    |
| <b>Beriberi, B-Avitaminosis und — (J. Shimazono, Tokyo) . . . . .</b>  | <b>39</b> | <b>1—68</b>    |
| <b>Bestrahlung, Blutkörperchensenkung und (Georg Katz und Max Leff-</b><br><b>kowitz, Berlin) . . . . .</b>                              | <b>33</b> | <b>333—336</b> |
| <b>Bilirubin:</b>  |           |                |
| — Entstehung in der Milz (E. Lauda, Wien) . . . . .  | 34        | 57—66          |
| <b>Bleivergiftung:</b>   |           |                |
| — Klinik der, als Grundlage ihrer Begutachtung (Carl Lewin, Berlin)  | 35        | 286—354        |
| <b>Blut:</b>   |           |                |
| — Cholesterinspiegel des, nach Entfernung der Leber (Felix Rosen-  | 33        | 121—122        |
| thal, Breslau) . . . . .   |           |                |
| — Gerinnungskomponenten des, nach Entfernung der Leber (Felix  | 33        | 139—140        |
| Rosenthal, Breslau) . . . . .  |           |                |
| — Komplementgehalt des, beim leberlosen Tier (Felix Rosenthal,   | 33        | 138—139        |
| Breslau) . . . . .   |           |                |
| — Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .   | 33        | 19—24          |
| — transfundiertes, Schicksal und Wirkung (G. Kühl, Würzburg) . . . . .   | 34        | 302—341        |
| — Vegetative Regulation (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .   | 33        | 195—265        |
| — Zusammenhänge zwischen Blutmorphologie und den humoral-chemi-  | 46        | 1—93           |
| schcn Verhältnissen des Blutes (F. Hoff, Königsberg) . . . . .   |           |                |
| <b>Blutbestandteile, klinische Bedeutung ihrer Schwankungen (Alfred Gigon,</b><br><b>Basel) . . . . .</b>                                | <b>30</b> | <b>85—149</b>  |
| <b>Blutbild:</b>   |           |                |
| — Alkalireserve, Fieberbewegung bei Malaria und, Parallelismus zwischen  | 33        | 244—249        |
| (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .   |           |                |
| — Diabetescidose und (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .  | 33        | 232—233        |
| — Hautreize und (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .   | 33        | 214—221        |
| — Natrium bicarbonicum-Alkalose und (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .   | 33        | 238—244        |
| — parasymphathicotonisches und sympathicotonisches (Ferdinand Hoff,  | 33        | 255—258        |
| Erlangen) . . . . .  |           |                |
| — Pharmakologische Einflüsse (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .  | 33        | 259—261        |
| — Salmiakacidose, experimentelle und (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .  | 33        | 233—238        |
| — Säurevergiftung, experimentelle und (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .   | 33        | 229—232        |
| — Spontanschwankungen, Einfluß der Gefäßweite (Ferd. Hoff, Erlangen)   | 33        | 210—214        |
| — Widalsche Krise und (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .   | 33        | 214—221        |
| <b>Blutbildende Organe, pharmakologische Einflüsse auf (Ferdinand Hoff,</b><br><b>Erlangen) . . . . .</b>                                | <b>33</b> | <b>259—261</b> |
| <b>Blutbildungsstätten und vegetatives Nervensystem (Ferd. Hoff, Erlangen)</b>   | <b>33</b> | <b>207—210</b> |
| <b>Blutfarbstoffderivate im Stuhl, Eigenschaften der (I. Snapper und</b><br><b>S. van Creveld, Amsterdam) . . . . .</b>                  | <b>32</b> | <b>34—39</b>   |
| <b>Blutgerinnung:</b>  |           |                |
| — Die Rolle des Prothrombins bei der —, der Muskelaktion und der   | 38        | 173—271        |
| Infektionsabwehr (Hans J. Fuchs, Berlin) . . . . .   |           |                |
| <b>Blutgruppen:</b>  |           |                |
| — menschliche, und individuelle Blutdifferenzen (Philip Levine, New  | 34        | 111—153        |
| York) . . . . .  |           |                |
| — Untersuchung, forensische Anwendung der s. Blutgruppen, menschliche.   |           |                |
| <b>Blutkörperchensenkung (Georg Katz und Max Leffkowitz, Berlin) . . . . .</b>   | <b>33</b> | <b>266—392</b> |

|  | Band | Seite   |
|--|------|---------|
| <b>Blutkörperchengeschwindigkeit s. Bronchiektasie im Kindesalter.</b>   |      |         |
| <b>Blutmauserung und Urobilinstoffwechsel</b> (K. Paschkis, Wien) . . . . .  | 45   | 682—736 |
| <b>Blutmengenbestimmung</b> und ihre klinische Bedeutung, unter besonderer Berücksichtigung der Farbstoffmethode (R. Seyderhelm und W. Lampe, Göttingen) . . . . .         | 27   | 245—306 |
| <b>Bluttransfusion:</b>  |      |         |
| — Isoagglutininreaktion und (Philip Levine, New York) . . . . .  | 34   | 141—146 |
| — und die Vermeidung ihrer Gefahren (Alfred Beck, Kiel) . . . . .  | 30   | 150—220 |
| <b>Bluttransfusion</b> in der inneren Medizin (R. Boller, Wien) . . . . .  | 45   | 531—588 |
| <b>Blutungen, okkulte</b> (I. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam) . . . . .   | 32   | 1—45    |
| <b>Blutzuckerspiegel:</b>  |      |         |
| — Leber als Regulator des (Felix Rosenthal, Breslau). . . . .  | 33   | 85—89   |
| <b>Bronchiektasie:</b>   |      |         |
| — Krankheitsbild der, im Kindesalter (J. Duken und Runhilt von den Steinen, Jena) . . . . .  | 34   | 457—566 |
| <b>Bronchographie</b> (S. Singer, Wien) . . . . .  | 35   | 429—464 |
| <b>Brustdrüsen:</b>  |      |         |
| — Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .   | 33   | 43—44   |
| <b>Calcinosis circumscripta („Kalkgicht“) und Calcinosis universalis</b> (Hermann Steinitz, Berlin) . . . . .  | 39   | 216—275 |
| <b>Carcinom:</b>   |      |         |
| — Chemotherapie (N. Waterman, Amsterdam) . . . . .   | 30   | 304—376 |
| — Röntgenbestrahlung und (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .   | 33   | 54—60   |
| <b>Cerebrale Krankheiten</b> des Kindesalters in typischen Encephalogrammen (Friedrich Kruse, Halle a. S.) . . . . .   | 37   | 333—464 |
| <b>Chinin:</b>   |      |         |
| — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.) . . . . .  | 33   | 184     |
| <b>Cholesterin:</b>  |      |         |
| — Schutzwirkungen des, in ihrer Bedeutung für den Ablauf von Infektionskrankheiten (Max Bürger, Kiel) . . . . .  | 34   | 689—690 |
| <b>Cholesterinhaushalt</b> beim Menschen (Max Bürger, Kiel) . . . . .  | 34   | 583—701 |
| <b>Cholesterinspiegel</b> des Blutes nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau) . . . . .  | 33   | 121—122 |
| <b>Cholin</b> in Biologie, Physiologie und Pathologie (G. G. Alberts, Bonn) . . . . .  | 43   | 114—148 |
| <b>Coeliakie</b> (H. Lehndorff und H. Mautner, Wien) . . . . .   | 31   | 456—593 |
| <b>Coma diabeticum</b> , Pathogenese und Prognose des — (Ferdinand Bertram, Hamburg) . . . . .   | 43   | 258—365 |
| <b>Commotio cordis</b> und ihre Folgen (G. Schlomka, Bonn) . . . . .   | 47   | 1—91    |
| <b>Darm:</b>   |      |         |
| — Fettresorption aus dem — und ihre Störungen (H. Wendt, Breslau) . . . . .  | 42   | 213—272 |
| — Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .   | 33   | 27—30   |
| <b>Darmbakterien</b> der Erwachsenen und ihre klinische Bedeutung (V. van der Reis, Greifswald) . . . . .  | 27   | 77—168  |
| <b>Darminvagination</b> im Kindesalter (Erich Burghard, Berlin-Charlottenburg) . . . . .   | 34   | 220—242 |
| <b>Dextrokardie</b> (Moritz Mandelstamm und Samuel Reinberg, Leningrad) . . . . .  | 34   | 154—200 |
| <b>Diabetes</b> , Traumatischer, mit besonderer Berücksichtigung seiner Begutachtung (J. Jacobi, Bonn und F. Meythaler, Rostock) . . . . .                                 | 45   | 189—213 |
| <b>Diabetes mellitus:</b>  |      |         |
| — — Behandlung schwerer Fälle (Karl Petré, Lund [Schweden]) . . . . .  | 28   | 92—210  |
| — — im Kindesalter, Pathologie und Therapie (Richard Priesel und Richard Wagner, Wien) . . . . .   | 30   | 536—730 |
| — — Mineral- und Wasserstoffwechsel bei (Robert Meyer-Bisch, Göttingen) . . . . .  | 32   | 267—312 |
| — — Theorie und Praxis der Behandlung des (Franz Depisch, Wien) . . . . .  | 48   | 1—76    |
| <b>Diabetesacidose:</b>  |      |         |
| — Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .  | 33   | 232—233 |
| <b>Diphtherie:</b>   |      |         |
| — Ätiologie der sogenannten „malignen“ („invasiven“) (F. v. Bormann, Würzburg) . . . . .   | 45   | 433—484 |
| — Das epidemische Auftreten der — in seiner Abhängigkeit von Boden und Klima, im besonderen von den Brückner'schen Klimaschwankungen (Friedrich Wolter, Hamburg) . . . . . | 44   | 257—315 |
| — Die — seit Bretonneau (Johann v. Bókay, Budapest) . . . . .  | 42   | 463—634 |
| — Die — seit Bretonneau (Johann v. Bókay, Budapest) . . . . .  | 43   | 428—638 |

|  | Band | Seite   |
|--|------|---------|
| <b>Diphtherieendemie</b> , Eine — in den Alsterdorfer Anstalten im Jahre 1931 (Gerhard Kreyenberg, Hamburg) . . . . .                  | 44   | 316—326 |
| <b>Diurese</b> (W. Nonnenbruch, Würzburg) . . . . .  | 26   | 119—206 |
| — der Herzkranken (F. Claussen, München) . . . . .   | 43   | 764—839 |
| <b>Dreitagesfieberevanthem</b> , kritisches, der kleinen Kinder (E. Glanzmann, Bern)   | 29   | 65—89   |
| <b>Drillinge</b> s. Zwillingforschung.   |      |         |
| <b>Drüsenfieber</b> (Heinrich Lehndorff und Emil Schwarz, Wien) . . . . .  | 42   | 775—888 |
| — (Heinrich Lehndorff und Emil Schwarz, Wien) . . . . .  | 43   | 1—113   |
| <b>Duodenum</b> , Röntgenuntersuchung s. Zwölfingerdarm.   |      |         |
| — Die entzündliche Grundlage der typischen Geschwürsbildung im Magen und — (G. E. Konjetzny, Chemnitz) . . . . .                       | 37   | 184—332 |
| <b>Durchblutungsstörungen:</b>   |      |         |
| — Diagnostik der peripheren (M. Ratschow, Altona) . . . . .  | 48   | 261—339 |
| <b>Durchseuchungsproblem</b> bei den Zivilisationsseuchen (B. de Rudder, Würzburg) . . . . .   | 32   | 313—372 |
| <b>Dysergie</b> als pathogenetischer Faktor beim Skorbut (Hans Abels, Wien)  | 26   | 733—773 |
| <b>Eisenstoffwechsel:</b>  |      |         |
| — Milz und (E. Lauda, Wien) . . . . .  | 34   | 66—76   |
| — Die Beziehungen der Milz zum — (E. Lauda und E. Haam, Wien)  | 40   | 750     |
| <b>Eiweiß:</b>   |      |         |
| — Über die Beteiligung des Eiweißes an den Lebensvorgängen (E. G. Schenck, Heidelberg) . . . . .                                       | 46   | 269—314 |
| <b>Eklampsie:</b>  |      |         |
| — Allergische Erkrankungen (H. Kämmerer, München) . . . . .  | 32   | 373—424 |
| — Cholesterinhaushalt beim Menschen (K. Bürger, Kiel) . . . . .  | 34   | 583—701 |
| <b>Elektrodermatogramm:</b>  |      |         |
| — Nahrungsreflexe des Menschen und das (Hermann Regelsberger, Erlangen) . . . . .  | 48   | 125—165 |
| <b>Empyem</b> , Die Behandlung des kindlichen — (R. Nissen, Berlin) . . . . .  | 39   | 143—152 |
| <b>Encephalitis epidemica</b> in Japan (Renjiro Kaneko und Yoshio Aoki, Fukuoka [Japan]) . . . . .                                     | 34   | 342—456 |
| <b>Encephalitis</b> im Kindesalter (A. Eckstein, Düsseldorf) . . . . .   | 36   | 493—662 |
| <b>Encephalitis vegetativa:</b>  |      |         |
| — Von „Acrodynie“ bis „Encephalitis vegetativa“, die Geschichte einer Krankheit (P. Selter, Solingen) . . . . .                        | 46   | 315—349 |
| <b>Encephalogramme</b> , Cerebrale Krankheiten des Kindesalters in typischen — (Friedrich Kruse, Halle a. S.) . . . . .                | 37   | 333—464 |
| <b>Encephalographie</b> , s. a. Liquordiagnostik.  |      |         |
| — Die — als neurologische Untersuchungsmethode (F. E. Flügel, Leipzig) . . . . .   | 44   | 327—433 |
| <b>Encephalographische Darstellung der Ventrikel</b> im Kindesalter (A. Eckstein, Düsseldorf) . . . . .                                | 32   | 531—591 |
| <b>Endokrine Drüsen:</b>   |      |         |
| — — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.) . . . . .  | 33   | 191—192 |
| <b>Entwicklungsgedanke</b> in der Psychopathologie (Alfred Storch, Tübingen)   | 26   | 774—825 |
| <b>Entzündungen:</b>   |      |         |
| — akute, Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .  | 33   | 47—54   |
| <b>Epilepsie:</b>  |      |         |
| — Die — im Kindesalter (J. Zappert, Wien) . . . . .  | 43   | 149—257 |
| <b>Ernährung:</b>  |      |         |
| — einseitige, Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .  | 33   | 243     |
| <b>Ersatzkohlenhydrate</b> , Die Bedeutung der — für die Praxis und Theorie der Zuckerkrankheit (Alfred Gottschalk, Stettin) . . . . . | 36   | 56—90   |
| <b>Erythrocytenresistenz</b> , osmotische, und ihre Prüfung (Hans Simmel, Jena)  | 27   | 506—545 |
| <b>Erziehung und Kinderheilkunde</b> (Josef K. Friedjung, Wien) . . . . .  | 38   | 437—466 |
| <b>Exanthema subitum</b> (eriticum) der kleinen Kinder (E. Glanzmann, Bern)  | 29   | 65—89   |
| <b>Exsiccoseproblem</b> (Erwin Schiff, Berlin) . . . . .   | 35   | 519—603 |
| <b>Extrapiramidales motorisches System</b> und seine Erkrankungen (Werner Runge, Kiel) . . . . .                                       | 26   | 351—511 |
| <b>Extrarenale Wasserausscheidung</b> beim Menschen (H. Heller, Berlin)  | 36   | 663—751 |
| <b>Extremitätenbrand</b> (Leo Disselbeck und Paul Uhlenbruck, Köln) . . . . .  | 47   | 606—650 |

|   | Band | Seite   |
|---|------|---------|
| <b>Farbstoffe:</b>  |      |         |
| — Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.  |      |         |
| — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.) . . . . .   | 33   | 185     |
| <b>Farbstoffmethode</b> der Blutmengenbestimmung s. Blutmengenbestimmung.   |      |         |
| <b>Febris undulans (Bact. abortus Bang)</b> in Deutschland (Horst Habs, Kiel)   | 34   | 567—582 |
| <b>Fettleibigkeit</b> , Problem der — (Hermann Bernhardt, Berlin) . . . . .   | 36   | 1—55    |
| <b>Fettresorption</b> aus dem Darm und ihre Störungen (H. Wendt, Breslau)   | 42   | 213—272 |
| <b>Fettsucht:</b>   |      |         |
| — endokrine; Blutkörperchensenkung (G. Katz und M. Leffkowitz, Berlin)  | 33   | 266—392 |
| — Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung mit besonderer Berücksichtigung der — und der Hyperthyreosen (Robert Gantenberg, Münster i. W.) . . . . .               | 36   | 325—406 |
| <b>Fieber:</b>  |      |         |
| — Bronchiektasie im Kindesalter (J. Duken und R. v. d. Steinen, Jena)   | 34   | 457—566 |
| <b>Fieber, alimentäres</b> (Hans Rietschel, Würzburg) . . . . .   | 47   | 185—225 |
| <b>Flockungsreaktionen</b> zur Serodiagnose der Syphilis (Alfred Klopstock, Heidelberg) . . . . .   | 28   | 211—263 |
| <b>Forensische Bedeutung</b> des intrakraniellen Geburtstraumas (A. Dollinger, Berlin) . . . . .  | 31   | 431     |
| <b>Frühgeburten:</b>  |      |         |
| — Atemstörungen der — (Albrecht Peiper, Berlin) . . . . .   | 40   | 1—39    |
| <b>Galle:</b>   |      |         |
| — Gallensäuren und Gallenabsonderung (Richard Kühn, Münster i. W.)  | 33   | 180—182 |
| <b>Gallenabsonderung:</b>   |      |         |
| — Nervensystem und (Richard Kühn, Münster i. W.) . . . . .  | 33   | 192—193 |
| <b>Gallenbildung:</b>   |      |         |
| — Theorien der (Richard Kühn, Münster i. W.) . . . . .  | 33   | 178—180 |
| <b>Gallenfarbstoffbildung</b> beim leberlosen Tier (Felix Rosenthal, Breslau)   | 33   | 125—138 |
| — Milz und (E. Lauda, Wien) . . . . .   | 34   | 52—66   |
| <b>Gallensekretion:</b>   |      |         |
| — Medikamente und (Richard Kühn, Münster i. W.) . . . . .   | 33   | 182—186 |
| <b>Gallensteinpathogenese</b> problem (Friedrich Gerlach, Hannover) . . . . .   | 30   | 221—303 |
| <b>Gastroskopie:</b>  |      |         |
| — im Rahmen der klinischen Magen-Diagnostik (Kurt Gutzeit, Breslau)   | 35   | 1—97    |
| <b>Gaswechsel</b> , Der — in den Lungen und in den Geweben (L. Dautrebande, Brüssel) . . . . .  | 40   | 336     |
| <b>Gaswechselbestimmungen</b> zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung, mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der Hyperthyreosen (Robert Gantenberg, Münster i. W.) . . . . . | 36   | 325—406 |
| <b>Gauchersche Krankheit</b> und ähnliche Affektionen (lipoidzellige Splenomegalie vom Typus Niemann und diabetische Lipoidzellenhyperplasie der Milz) (Ludwig Pick, Berlin) . . . . .  | 29   | 519—627 |
| <b>Geburtstrauma</b> s. Neugeborene.  |      |         |
| — Zentralnervensystem und (Ph. Schwartz, Frankfurt a. M.) . . . . .   | 31   | 165—372 |
| — Zentralnervensystem und (A. Dollinger, Berlin) . . . . .  | 31   | 373—455 |
| <b>Gefäße:</b>  |      |         |
| — Röntgenstrahlen und (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .   | 33   | 12—18   |
| <b>Gehirn:</b>  |      |         |
| — Ventrikel, encephalographische Darstellung im Kindesalter (A. Eckstein, Düsseldorf) . . . . .   | 32   | 531—591 |
| — Ventrikeluntersuchung, Methoden der (A. Eckstein, Düsseldorf) . . . . .   | 32   | 533—534 |
| <b>Gelbsucht</b> , Zehn Jahre — in der Marine (1919—1929) (Heinrich Ruge, Kiel) . . . . .   | 41   | 1—112   |
| <b>Genitalorgane:</b>   |      |         |
| — Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Düsseldorf) . . . . .   | 33   | 24—27   |
| <b>Gerinnungskomponenten</b> des Blutes nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau) . . . . .  | 33   | 139—140 |
| <b>Geschwülste:</b>   |      |         |
| — bösartige, Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .   | 33   | 54—60   |
| <b>Geschwürsbildung</b> , Die entzündliche Grundlage der typischen — im Magen und Duodenum (G. E. Konjetzny, Chemnitz) . . . . .  | 37   | 184—332 |

|  | Band | Seite   |
|--|------|---------|
| <b>Gewebeexplantate:</b>   |      |         |
| — Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .   | 33   | 60—61   |
| <b>Gewebsveränderungen</b> nach Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .   | 33   | 1—62    |
| <b>Gicht:</b>  |      |         |
| — Allergische Erkrankungen (H. Kämmerer, München). . . . .   | 32   | 373—424 |
| <b>Glomerulonephritis</b> , Pathologie und Klinik der sog. akuten diffusen — (E. Kylin, Jönköping-Schweden) . . . . .                            | 36   | 153—240 |
| <b>Grundumsatz:</b>  |      |         |
| — und seine klinische Bedeutung (H. W. Knipping, Hamburg) . . . . .  | 31   | 1—34    |
| — im Kindesalter (Egon Helmreich, Wien) . . . . .  | 35   | 604—637 |
| <b>Hämophilie</b> (Hans Opitz, Berlin) . . . . .   | 29   | 628—685 |
| <b>Harnsäure:</b>  |      |         |
| — -Bildung und -Abbau, Bedeutung der Leber für (Felix Rosenthal, Breslau) . . . . .  | 33   | 110—116 |
| — -Stoffwechsel, Allergische Erkrankungen s. d.  |      |         |
| <b>Harnsäureproblem</b> , Das — und seine klinische Bedeutung (Hans Lucke, Göttingen) . . . . .  | 44   | 499—537 |
| <b>Harnstoffbildung:</b>   |      |         |
| — Leber und (Felix Rosenthal, Breslau) . . . . .   | 33   | 103—110 |
| <b>Haut:</b>   |      |         |
| — Röntgenstrahlen und (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .  | 33   | 12—18   |
| <b>Hautkrankheiten:</b>  |      |         |
| — Eosinophilie und (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .  | 33   | 262     |
| <b>Hautreize:</b>  |      |         |
| — Blutbildveränderungen nach (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .  | 33   | 214—221 |
| <b>Herpetische Manifestationen</b> (Herpes simplex), Klinik und Ätiologie (E. Lauda und A. Luger, Wien) . . . . .                                | 30   | 377—505 |
| <b>Herz:</b>   |      |         |
| — Das Ösophagogramm des normalen — (A. J. Boekelmann, Utrecht)   | 36   | 91—125  |
| — Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .   | 33   | 41—42   |
| — Das sogenannte periphere —. Zum Problem der extrakardialen Förderung des Blutstromes (Georg Frenckell, Leningrad) . . . . .                    | 37   | 100—183 |
| <b>Herzgröße:</b>  |      |         |
| — Muskelarbeit und (O. Bruns, Königsberg) . . . . .  | 34   | 201—219 |
| — Radiologische Untersuchungen über die — im Kindesalter (Fritz von Bernuth, Jena) . . . . .   | 39   | 69—142  |
| <b>Herzhypertrophie</b> , dilatative (O. Bruns, Königsberg) . . . . .  | 34   | 217—218 |
| <b>Herzinsuffizienz:</b>   |      |         |
| — Die intravenöse Strophanthininjektion als Diagnosticum für die Herzinsuffizienz (A. Fraenkel und R. Thauer, Heidelberg) . . . . .              | 46   | 208—235 |
| <b>Herzranke</b> , Diurese der — (F. Claussen, München) . . . . .  | 43   | 764—839 |
| <b>Herzmassage</b> , direkte, und ihr Einfluß auf den Kreislauf (Karl Thiel, Königsberg i. Pr.) . . . . .  | 33   | 393—406 |
| <b>Herzschlag</b> , unregelmäßiger, physiologische Grundlage und Klinik (S. de Boer, Amsterdam) . . . . .  | 29   | 391—518 |
| — Untersuchungen über sein Wesen (L. Haberlandt, Innsbruck) . . . . .  | 26   | 512—576 |
| <b>Herzschlagvolumen</b> und Methodik seiner Bestimmung (Franz Kisch, Marienbad, und Heinrich Schwarz, Wien) . . . . .                           | 27   | 169—244 |
| <b>Herztod</b> , nach elektrokardiographischen Aufnahmen (H. von Hoesslin, Berlin) . . . . .   | 39   | 276—343 |
| <b>Hirntätigkeit</b> des Säuglings (Albrecht Peiper, Berlin) . . . . .   | 33   | 504—605 |
| <b>Hochdruck</b> , arterieller, zentrogene Formen des (W. Raab, Wien) . . . . .  | 46   | 452—555 |
| <b>Hormonal</b> , Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.   |      |         |
| <b>Hormone:</b>  |      |         |
| — Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .  | 33   | 261     |
| <b>Hydrocephalus:</b>  |      |         |
| — internus bei Neugeborenen und jungen Säuglingen (Ph. Schwartz, Frankfurt a. M.) . . . . .  | 31   | 351—354 |
| <b>Hyperbilirubinämie</b> , Über die hämatogene — und den hämato-hepatogenen Ikterus der Neugeborenen (Ernst Volhard, Frankfurt a. M.) . . . . . | 37   | 465—501 |
| <b>Hyperglykämien</b> , Ausbleiben zentraler und peripherer, beim entlebten Hund (Felix Rosenthal, Breslau) . . . . .                            | 33   | 95—96   |

|  | Band | Seite   |
|--|------|---------|
| <b>Hypertension:</b>   |      |         |
| — Krankheitsbild der genuinen [Blutdruckkrankheit] (Robert Blum, Augsburg) . . . . .   | 35   | 255—285 |
| — s. Nieren (Gefäßaufbau).   |      |         |
| <b>Hyperthyreosen, Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung, mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der — (Robert Gantenberg, Münster i. W.) . . . . .</b> |      |         |
|  | 36   | 325—406 |
| <b>Hypophyse:</b>  |      |         |
| — Hypophysenvorderlappen und Kohlehydratstoffwechsel. Das kontrainsuläre Vorderlappenhormon (H. Lucke, Göttingen) . . . . .  | 46   | 94—150  |
| <b>Ikterus:</b>  |      |         |
| — Über die hämatogene Hyperbilirubinämie und den hämato-hepatogenen — der Neugeborenen (Ernst Volhard, Frankfurt a. M.) . .  | 37   | 465—501 |
| <b>Infektion, Die rheumatische — im Kindesalter (B. Leichtentritt, Breslau)</b>  | 37   | 1—99    |
| <b>Infektionen:</b>  |      |         |
| — Die Beeinflussung der Kindertuberkulose durch hinzutretende — (F. Goebel, Halle) . . . . .   | 36   | 126—152 |
| <b>Infektionserreger:</b>  |      |         |
| — Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .  | 33   | 262     |
| <b>Infektionsabwehr:</b>   |      |         |
| — Die Rolle des Prothrombins bei der Blutgerinnung, der Muskelaktion und der — (Hans J. Fuchs, Berlin) . . . . .   | 38   | 173—271 |
| <b>Infektionskrankheiten:</b>  |      |         |
| — akute; Blutkörperchensenkung (G. Katz und M. Leffkowitz, Berlin)   | 33   | 266—392 |
| — Cholesterinhaushalt s. d.  |      |         |
| — nervöse Komplikationen bei spezifisch kindlichen (Curt Boenheim, Berlin) . . . . .   | 28   | 598—637 |
| <b>Innere Sekretion:</b>   |      |         |
| — — Blutkörperchensenkung (G. Katz und M. Leffkowitz, Berlin) . .  | 33   | 266—392 |
| — — Wasserstoffwechsel und (P. Roboz, Budapest) . . . . .  | 48   | 470—573 |
| <b>Innere sekretorische Organe, Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .</b>   |      |         |
|  | 33   | 44—47   |
| <b>Insulin:</b>  |      |         |
| — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.) . . . . .  | 33   | 191     |
| — peripherer Angriffspunkt des, nach Untersuchungen am leberlosen Hund (Felix Rosenthal, Breslau) . . . . .  | 33   | 100—102 |
| — und sein Wirkungsmechanismus (H. Staub, Basel) . . . . .   | 31   | 121—164 |
| <b>Intradermoreaktion nach De Villa s. Masern.</b>   |      |         |
| <b>Invagination:</b>   |      |         |
| — Spasmophilie und (Oskar Kirsch, Wien) . . . . .  | 47   | 226—274 |
| <b>Ischias:</b>  |      |         |
| — Blutkörperchensenkung (G. Katz und M. Leffkowitz, Berlin) . . . .  | 33   | 266—392 |
| <b>Jodkohlebehandlung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.</b>   |      |         |
| <b>Jodmangeltheorie, Kropf und — (H. Ucko, Berlin) . . . . .</b>   | 43   | 366—427 |
| <b>Kardiovaskuläres System:</b>  |      |         |
| — Konstitutionelle Schwäche des, im Kindesalter (L. Doxiades, Berlin)  | 35   | 98—168  |
| <b>Keime:</b>  |      |         |
| — Gleichgewicht von Wirt und, und seine Störungen im Krankheitsablauf (Felix O. Höring, München) . . . . .   | 48   | 364—443 |
| <b>Keuchhusten, Ätiologie und Pathogenese (F. Wildtgruber, Berlin) . .</b>   | 45   | 643—681 |
| <b>Kinderheilkunde:</b>  |      |         |
| — Erziehung und — (Josef K. Friedjung, Wien) . . . . .   | 38   | 437—466 |
| <b>Kindertuberkulose, Die Beeinflussung der — durch hinzutretende Infektionen (F. Goebel, Halle) . . . . .</b>   |      |         |
|  | 36   | 126—152 |
| <b>Kindesalter:</b>  |      |         |
| — Angina und Anginosen (E. Koenigsberger, Berlin) . . . . .  | 35   | 169—205 |
| — Bedingte und unbedingte Reflexe im — und ihre Bedeutung für die Klinik (N. I. Krasnogorski, Leningrad) . . . . .   | 39   | 613—730 |
| — Cerebrale Krankheiten des — in typischen Encephalogrammen (Friedrich Kruse, Halle a. S.) . . . . .   | 37   | 333—464 |

|   | Band      | Seite          |
|---|-----------|----------------|
| <b>Kindesalter:</b>   |           |                |
| — Diabetes mellitus im, Pathologie und Therapie (Richard Priesel und Richard Wagner, Wien) . . . . .  | 30        | 536—730        |
| — Encephalitis im — (A. Eckstein, Düsseldorf) . . . . .   | 36        | 493—662        |
| — Encephalographische Darstellung der Ventrikel s. d.   |           |                |
| — Die Epilepsie im — (J. Zappert, Wien) . . . . .   | 43        | 149—257        |
| — Grundumsatz (Egon Helmreich, Wien) . . . . .  | 35        | 604—637        |
| — Konstitutionelle Schwäche des kardiovaskulären Systems (L. Doxiades)  | 35        | 98—168         |
| — Die klinischen Verlaufsformen der postprimären Lungentuberkulose im — (J. Duken, Jena) . . . . .  | 39        | 344—577        |
| — Lungenerkrankungen, Röntgendiagnostik s. d.   |           |                |
| — nervöse Komplikationen bei den Infektionskrankheiten im (Curt Boenheim, Berlin) . . . . .   | 28        | 598—637        |
| — Radiologische Untersuchungen über die Herzgröße im — (Fritz von Bernuth, Jena) . . . . .  | 39        | 69—142         |
| — Die rheumatische Infektion im — (B. Leichtentritt, Breslau) . . . . .   | 37        | 1—99           |
| — Wachstum im (Eugen Schlesinger, Frankfurt a. M.) . . . . .  | 28        | 456—579        |
| <b>Knochen:</b>   |           |                |
| — Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .  | 33        | 43             |
| <b>Knochenmark:</b>   |           |                |
| — Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .  | 33        | 19—24          |
| <b>Knorpel:</b>   |           |                |
| — Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .  | 33        | 43             |
| <b>Kohlehydratstoffwechsel:</b>   |           |                |
| — Hypophysenvorderlappen und (Hans Lucke, Göttingen) . . . . .  | 46        | 94—150         |
| — Leberexstirpation und (Felix Rosenthal, Breslau) . . . . .  | 33        | 85—100         |
| <b>Komplementgehalt des Blutes beim leberlosen Tier (Felix Rosenthal, Breslau) . . . . .</b>  | <b>33</b> | <b>138—139</b> |
| <b>Konstitution:</b>  |           |                |
| — Konstitutionelle Schwäche des kardiovaskulären Systems im Kindesalter (L. Doxiades, Berlin) . . . . .   | 35        | 98—168         |
| <b>Konstitutionsanomalie:</b>   |           |                |
| — Turmschädel als — (Hans Günther, Leipzig) . . . . .   | 40        | 40             |
| <b>Konstitutionsproblem im Kindesalter und bei den Jugendlichen (E. Schlesinger, Frankfurt a. M.) . . . . .</b>   | <b>45</b> | <b>79—128</b>  |
| <b>Kreatinstoffwechsel:</b>   |           |                |
| — Leberexstirpation und (Felix Rosenthal, Breslau) . . . . .  | 33        | 121            |
| <b>Krebsforschung, experimentelle (Fritz Klinge, Leipzig) . . . . .</b>   | <b>29</b> | <b>152—212</b> |
| <b>Kriegslymphocytose (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .</b>  | <b>33</b> | <b>244</b>     |
| <b>Kropf s. a. Struma.</b>  |           |                |
| — und Jodmangeltheorie (H. Ucko, Berlin) . . . . .  | 43        | 366—427        |
| <b>Kupfer:</b>  |           |                |
| — Rolle des, im Organismus mit besonderer Berücksichtigung seiner Beziehungen zum Blut (A. Hermann Müller, Danzig) . . . . .  | 48        | 444—469        |
| <b>Lamblia intestinalis, Der Infekt des Menschen mit — —. Seine Klinik und Therapie (Heinz Behnke, Berlin) . . . . .</b>  | <b>39</b> | <b>175—215</b> |
| <b>Leber:</b>   |           |                |
| — Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .  | 33        | 30—33          |
| <b>Leberexstirpation, Bedeutung der, für Pathophysiologie und Klinik (Felix Rosenthal, Breslau) . . . . .</b>   | <b>33</b> | <b>63—142</b>  |
| <b>Leberfunktionsstörungen und ihre klinische Diagnose (S. Isaac, Frankfurt a. M.) . . . . .</b>  | <b>27</b> | <b>423—505</b> |
| <b>Leukozyten:</b>  |           |                |
| — Reaktionsfolge, gesetzmäßige bei Infektionen und anderen Zuständen (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .   | 33        | 221—225        |
| — Säurebasengleichgewicht und gesetzmäßige Reaktionsfolge der (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .  | 33        | 225—229        |
| <b>Leukozytäres Blutbild und die leukopoetischen Gewebe als funktionelle Einheit, vom unitarischen Standpunkt aus betrachtet, und deren Beeinflussung durch Hormone (W. Stockinger, Kiel) . . . . .</b> | <b>45</b> | <b>214—336</b> |
| <b>Leukozytose, Einige grundsätzliche Probleme der — (Günter Wallbach, Berlin) . . . . .</b>  | <b>44</b> | <b>434—498</b> |

|  | Band | Seite   |
|--|------|---------|
| <b>Lipoidzellenhyperplasie</b> der Milz bei Diabetes s. Gauchersche Krankheit.   |      |         |
| <b>Lipoidzellige Splenohepatomegalie</b> vom Typus Niemann s. Gauchersche Krankheit.   |      |         |
| <b>Liquor cerebrospinalis</b> bei intrakraniellen Hämorrhagien (A. Dollinger, Berlin) . . . . .                              | 31   | 420—423 |
| <b>Liquordiagnostik</b> im Kindesalter (einschl. Encephalographie) (Kurt Samson, Dortmund) . . . . .                         | 41   | 553—788 |
| <b>Luftkörperwechsel</b> und atmosphärische Unstetigkeitsschichten als Krankheitsfaktoren (B. de Rudder, Würzburg) . . . . . | 36   | 273—324 |
| <b>Lungen:</b>   |      |         |
| — Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .   | 33   | 43      |
| <b>Lungenabsceß</b> , Der gangränöse — (F. Serio, Palermo) . . . . .   | 42   | 376—462 |
| <b>Lungendynamik</b> (Aldo Luisada, Neapel) . . . . .  | 47   | 92—184  |
| <b>Lungenerkrankungen</b> , Röntgendiagnostik der kindlichen (E. Rach, Wien)   | 32   | 464—530 |
| <b>Lungenkrebs</b> und Lungsarkom (Ernst Homann, Erlangen) . . . . .   | 35   | 206—285 |
| <b>Lungentuberkulose:</b>  |      |         |
| — Die klinischen Verlaufsformen der postprimären — im Kindesalter (J. Duken, Jena) . . . . .                                 | 39   | 344—577 |
| — operative Behandlung. Anzeigen und Ergebnisse (Alfred Brunner, München) . . . . .  | 28   | 390—429 |
| — operative Behandlung, Standpunkt des Internen (Gustav Baer, München) . . . . .   | 28   | 430—455 |
| <b>Lymphdrüsen</b> s. Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld) .   | 33   | 19—24   |
| <b>Lymphogranulomatose:</b>  |      |         |
| — (Kurt Ziegler, Freiburg i. Br.) . . . . .  | 32   | 46—82   |
| — Klinik der —, mit besonderer Berücksichtigung der Röntgentherapie (C. Kruchen, Münster i. W.) . . . . .                    | 36   | 407—493 |
| — Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .   | 33   | 47—54   |
| <b>Lysolvergiftung</b> (Hugo Krasso, Wien) . . . . .   | 39   | 153—174 |
| <b>Magen</b> s. Coeliakie.   |      |         |
| — Die entzündliche Grundlage der typischen Geschwürsbildung im — und Duodenum (G. E. Konjetzny, Chemnitz) . . . . .          | 37   | 184—332 |
| <b>Magendarmtrakt</b> , Spirochäten im menschlichen und tierischen (Alfred Luger und Ernst Silberstern, Wien) . . . . .      | 35   | 355—428 |
| <b>Magendiagnostik</b> , Gastroskopie im Rahmen der klinischen (Kurt Gutzeit, Breslau) . . . . .                             | 35   | 1—97    |
| <b>Malaria:</b>  |      |         |
| — Blutbild, Alkalireserve und Fieberbewegung bei, Parallelismus zwischen (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .                | 33   | 244—249 |
| <b>Masern:</b>   |      |         |
| — Ätiologie und Prophylaxe der (G. Caronia, Rom) . . . . .   | 32   | 119—214 |
| <b>Masernprophylaxe</b> , gegenwärtiger Stand der biologischen (Fr. v. Gröer und Friedr. Redlich, Lemberg) . . . . .         | 30   | 506—535 |
| <b>Milchverdauung</b> im Säuglingsalter, ihre Physiologie und pathologische Physiologie (Fritz Demuth, Berlin) . . . . .     | 29   | 90—151  |
| <b>Milz:</b>   |      |         |
| — Die Beziehungen der Milz zum Eisenstoffwechsel (E. Lauda — E. Haam, Wien) . . . . .  | 40   | 750     |
| — Eisenstoffwechsel und (E. Lauda, Wien) . . . . .   | 34   | 66—76   |
| — Gallenfarbstoffbildung und (E. Lauda, Wien) . . . . .  | 34   | 52—66   |
| — Röntgenstrahlen und (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .  | 33   | 19—24   |
| — Zur normalen und pathologischen Stoffwechselfysiologie der — (Robert E. Mark, Köln) . . . . .                              | 43   | 667—763 |
| <b>Milzhämolyse</b> , Problem der (E. Lauda, Wien) . . . . .   | 34   | 1—110   |
| <b>Milzvenenerkrankungen</b> , (H. Brugsch, Leipzig) . . . . .   | 45   | 43—78   |
| <b>Milzvenenstenose</b> , Thrombose und Phlebitis der Milzvene im Kindesalter (I. Nobel und R. Wagner, Wien) . . . . .       | 45   | 1—42    |
| <b>Mineralwässer:</b>  |      |         |
| — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.) . . . . .  | 33   | 186—188 |
| <b>Monocytenfrage</b> und ihre historische Entwicklung (Hans Werner Wollenberg, Berlin) . . . . .                            | 28   | 638—656 |
| <b>Muskelaktion:</b>   |      |         |
| — Die Rolle des Prothrombins bei der Blutgerinnung, der — und der Infektionsabwehr (Hans J. Fuchs, Berlin) . . . . .         | 38   | 173—271 |



|   | Band | Seite   |
|---|------|---------|
| <b>Muskularbeit:</b>  |      |         |
| — Herzgröße und (O. Bruns, Königsberg) . . . . .  | 34   | 201—219 |
| <b>Muskelatrophie, progressive</b> (A. Dollinger, Berlin) . . . . .   | 31   | 444—445 |
| <b>Muskelglykogen, Leberexstirpation</b> und (Felix Rosenthal, Breslau) . . . . .   | 33   | 90—93   |
| <b>Muskulatur:</b>  |      |         |
| — Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .  | 33   | 42—43   |
| <b>Nahrungseiweiß, Wärmemehrung nach</b> — (Robert E. Mark, Köln) . . . . .   | 42   | 156—212 |
| <b>Nahrungsreflexe:</b>   |      |         |
| — Elektrodermatogramm s. d.   |      |         |
| <b>Nahrungswirkung, Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen —, mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der Hyperthyrosen</b> (Robert Gantenberg, Münster i. W.) . . . . . | 36   | 325—406 |
| <b>Natrium bicarbonicum:</b>  |      |         |
| — — -Alkalose, experimentelle, Blutbildveränderungen bei (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .   | 33   | 238—244 |
| <b>Natrium salicylicum:</b>   |      |         |
| — — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.) . . . . .   | 33   | 182—183 |
| <b>Natürliche Ernährung:</b>  |      |         |
| — Der heutige Stand der Lehre von der natürlichen Ernährung (W. Freund, Breslau) . . . . .  | 40   | 136     |
| <b>Nebenschilddrüse:</b>  |      |         |
| — Die Nebenschilddrüsenfunktion. Ihre Physiologie und Pathologie, mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters (G. Lenart, Budapest) . . . . .  | 46   | 350—451 |
| <b>Nephritis:</b>   |      |         |
| — chirurgische Behandlung der (Adolf Hartwich, Halle) . . . . .   | 26   | 207—247 |
| <b>Nerven:</b>  |      |         |
| — periphere, Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .   | 33   | 44      |
| <b>Nervensystem:</b>  |      |         |
| — Gallenabsonderung und (Richard Kühn, Münster i. W.) . . . . .   | 33   | 192—193 |
| — vegetatives, Blutbildungsstätten und (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .   | 33   | 207—210 |
| <b>Nervöse Komplikationen bei spezifisch kindlichen Infektionskrankheiten</b> (Curt Boenheim, Berlin) . . . . .   | 28   | 598—637 |
| <b>Neugeborene:</b>   |      |         |
| — Die hämatogene Hyperbilirubinämie und der hämato-hepatogene Ikterus der — (Ernst Volhard, Frankfurt a. M.) . . . . .  | 37   | 465—501 |
| <b>Nieren:</b>  |      |         |
| — Gefäßaufbau, feinerer, gesunder und kranker menschlicher (Max Gänslen, Tübingen) . . . . .  | 47   | 275—420 |
| — Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .  | 33   | 33—41   |
| <b>Nierenfunktionsprüfungen</b> (Ferdinand Lebermann, Würzburg) . . . . .   | 35   | 465—518 |
| — — — . . . . .   | 42   | 1—99    |
| <b>Ödementstehung, Quellungsphysiologie und</b> (H. Schade, Kiel) . . . . .   | 32   | 425—463 |
| <b>Ödempathogenese und ihre Grundzüge mit besonderer Berücksichtigung der neueren Arbeiten</b> (Curt Oehme, Bonn a. Rh.) . . . . .  | 30   | 1—84    |
| <b>Ösophagogramm des normalen Herzens</b> (A. J. Boekelmann, Utrecht) . . . . .   | 36   | 91—125  |
| <b>Olivenöl:</b>  |      |         |
| — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.) . . . . .   | 33   | 189     |
| <b>Orthodontie:</b>   |      |         |
| — Grundzüge der — (Alfred Kantorowicz, Bonn) . . . . .  | 38   | 467—512 |
| <b>Pankreasdiabetes:</b>  |      |         |
| — Leber bei (Felix Rosenthal, Breslau) . . . . .  | 33   | 96—100  |
| <b>Pankreaserkrankungen, Die bakterielle und abakterielle Genese von</b> — (Paul Kaczander, Berlin) . . . . .   | 43   | 639—666 |
| <b>Pankreasfunktionsprüfung, Ergebnisse und Methoden der</b> (Hans Simon, Berlin) . . . . .   | 32   | 83—118  |
| <b>Paratyphusbacillenstuhlausseider:</b>  |      |         |
| — Behandlung, medikamentöse (Aloys Stertenbrink, Münster i. W.) . . . . .   | 33   | 143—173 |
| <b>Perikarditis, adhäsive, Probleme der</b> (Max Schur, Wien) . . . . .   | 47   | 548—605 |
| <b>Pfefferminzöl:</b>   |      |         |
| — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.) . . . . .   | 33   | 185     |

|  | Band      | Seite          |
|--|-----------|----------------|
| <b>Phlorrhizin:</b>  |           |                |
| — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.) . . . . .  | 33        | 186            |
| <b>Pilocarpin:</b>   |           |                |
| — Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .  | 33        | 259—260        |
| <b>Pirquets Allergiebegriff und seine Entwicklung bis 1929 (E. Mayerhofer, Zagreb) . . . . .</b>   | <b>36</b> | <b>241—272</b> |
| <b>Pneumonie:</b>  |           |                |
| — Serumbehandlung der — (H. Quincke, Heidelberg) . . . . .   | 44        | 655—677        |
| <b>Pneumose (H. W. Knipping, Düsseldorf) . . . . .</b>   | <b>48</b> | <b>249—260</b> |
| <b>Poliomyelitis acuta, epidemiologische Studien über die zweite große Epidemie (1911—1913) in Schweden (Wilh. Wernstedt, Stockholm) . . . . .</b> | <b>26</b> | <b>248—350</b> |
| <b>Prothrombin:</b>  |           |                |
| — Die Rolle des — bei der Blutgerinnung, der Muskelaktion und der Infektionsabwehr (Hans J. Fuchs, Berlin) . . . . .                               | 38        | 173—271        |
| <b>Psychopathologie, Entwicklungsgedanke in der (Alfred Storch, Tübingen) . . . . .</b>  | <b>26</b> | <b>774—825</b> |
| <b>Psychosen im Kindesalter (K. Blum, München) . . . . .</b>   | <b>44</b> | <b>45—69</b>   |
| <b>Pubertät, Über die körperliche Entwicklung in der — (J. Rosenstern, Berlin) . . . . .</b>   | <b>41</b> | <b>789—901</b> |
| <b>Pufferung:</b>  |           |                |
| — der Faeces: Wasserstoffionenkonzentration (M. Kartagener, Zürich) . . . . .  | 40        | 296            |
| <b>Purinstoffwechsel, Der — des Menschen (Friedrich Chrometzka, Kiel) . . . . .</b>  | <b>44</b> | <b>538—591</b> |
| <b>Pyknolepsie:</b>  |           |                |
| — Die gehäuften kleinen Anfälle des Kindesalters (Curt Rosenthal, Waldau-Bern) . . . . .   | 48        | 77—124         |
| <br>   |           |                |
| <b>Quecksilberdiurese (K. Engel und T. Epstein, Budapest). . . . .</b>   | <b>40</b> | <b>187</b>     |
| <b>Quecksilberpräparate:</b>   |           |                |
| — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.) . . . . .  | 33        | 184—185        |
| <b>Quellungsphysiologie und Ödementstehung (H. Schade, Kiel) . . . . .</b>   | <b>32</b> | <b>425—463</b> |
| <br>   |           |                |
| <b>Rachitis:</b>   |           |                |
| — Diagnostik, klinisch-radiologische (Hans Wimberger, Wien) . . . . .  | 28        | 264—370        |
| — und Tetanie, Behandlung und Verhütung der — (P. György, Heidelberg) . . . . .  | 36        | 752—966        |
| <b>Reflexe:</b>  |           |                |
| — Bedingte und unbedingte — im Kindesalter und ihre Bedeutung für die Klinik (N. I. Krasnogorski, Leningrad) . . . . .                             | 39        | 613—730        |
| <b>Reid-Hunt-Reaktion (Curt Oehme und Hermann Paal, Heidelberg) . . . . .</b>  | <b>44</b> | <b>214—256</b> |
| <b>Respiratorischer Quotient, Hochstand des, nach Leberexstirpation (Felix Rosenthal, Breslau) . . . . .</b>                                       | <b>33</b> | <b>93—95</b>   |
| <b>Reststickstoff:</b>   |           |                |
| — Der Reststickstoff, seine Bestimmung und seine Bedeutung (J. W. Sopp, Bonn) . . . . .  | 46        | 151—207        |
| <b>Reticuloendothelialsystem (L. Aschoff, Freiburg i. Br.) . . . . .</b>   | <b>26</b> | <b>1—118</b>   |
| <b>Rheumatische Infektion im Kindesalter (B. Leichtentritt, Breslau) . . . . .</b>   | <b>37</b> | <b>1—99</b>    |
| <b>Rhythmik:</b>   |           |                |
| — Physiologie und Pathologie der 24-Stunden-Rhythmik des Menschen (A. Jores, Rostock) . . . . .  | 48        | 574—629        |
| <b>Röntgenbestrahlungen:</b>   |           |                |
| — Gewebsveränderungen nach (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .   | 33        | 1—62           |
| <b>Röntgendiagnostik:</b>  |           |                |
| — Lungenerkrankungen, kindliche (Egon Rach, Wien) . . . . .  | 32        | 464—530        |
| — Zwerchfell als Spiegel pathologischer Prozesse in Brust- und Bauchhöhle (Alfred Weil, Frankfurt a. M.) . . . . .                                 | 28        | 371—389        |
| <b>Röntgenkymographie in der Kreislaufdiagnostik (H. Fetzer, Köln) . . . . .</b>   | <b>45</b> | <b>485—530</b> |
| <b>Röntgenstrahlenwirkung:</b>   |           |                |
| — Theorien über die; Wege der Forschung (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .  | 33        | 10—12          |
| — Stellung der pathologischen Anatomie zur Frage der (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .   | 33        | 61             |
| <b>Röntgentherapie, Klinik der Lymphogranulomatose, mit besonderer Berücksichtigung der — (C. Kruchen, Münster i. W.) . . . . .</b>                | <b>36</b> | <b>407—493</b> |

|   | Band | Seite   |
|---|------|---------|
| <b>Salmiakacidose</b> , Blutbildveränderungen bei experimenteller (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .                              | 33   | 233—238 |
| <b>Salol:</b>   |      |         |
| — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.) . . . . .   | 33   | 183—184 |
| <b>Salzsäurevergiftung:</b>   |      |         |
| — Blutveränderungen bei (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .  | 33   | 229     |
| <b>Sanocrysinserum Möllgaard</b> , Die Behandlung der Tuberkulose mit (Knud Secher, Kopenhagen) . . . . .                           | 29   | 213—390 |
| <b>Säuglinge:</b>   |      |         |
| — Hirntätigkeit (Albrecht Peiper, Berlin) . . . . .   | 33   | 504—605 |
| <b>Säurebasengleichgewicht</b> und gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leucocyten (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .                  | 33   | 225—229 |
| <b>Säurevergiftung:</b>   |      |         |
| — Blutbildveränderungen bei experimenteller schwerer (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .   | 33   | 229—232 |
| <b>Scharlach:</b>   |      |         |
| — Die Rolle des Auslöschphänomens in Theorie und Praxis des — (Leo Jacobowitz, Charlottenburg) . . . . .                            | 41   | 113—142 |
| <b>Schilddrüsenfunktion</b> und die Methoden ihrer Prüfung (Hans Ludwig Kowitz, Hamburg-Eppendorf) . . . . .                        | 27   | 307—364 |
| <b>Serumbehandlung der Pneumonie</b> (H. Quincke, Heidelberg) . . . . .   | 44   | 655—677 |
| <b>Serumeiweißkörper</b> . Die Vehikelfunktion der — (Hermann Bennhold, Hamburg) . . . . .  | 42   | 273—375 |
| <b>Skorbut:</b>   |      |         |
| — Dysergie als pathogenetischer Faktor (Hans Abels, Wien) . . . . .   | 26   | 733—773 |
| — Kindesalter, klinisch-radiologische Diagnostik (Hans Wimberger, Wien)   | 28   | 288—370 |
| <b>Sodoku</b> (Rattenbißkrankheit) bei Kindern (Hermann Brüning, Rostock)   | 44   | 1—44    |
| <b>Spasmophilie:</b>  |      |         |
| — Invagination und (Oskar Kirsch, Wien) . . . . .   | 47   | 226—274 |
| <b>Spektroskopische Methode</b> zum Nachweis von okkultem Blut in den Faeces (I. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam) . . . . .   | 32   | 23—34   |
| <b>Sphygmobolometrie</b> oder dynamische Pulsuntersuchung (H. Sahli, Bern)  | 27   | 1—76    |
| <b>Spinalerkrankungen, funikuläre</b> (Ernst Illing, Potsdam) . . . . .   | 48   | 340—363 |
| <b>Spirochäten</b> im menschlichen und tierischen Magendarmtrakte (Alfred Luger und Ernst Silberstern, Wien) . . . . .              | 35   | 355—428 |
| <b>Stoffwechsel:</b>  |      |         |
| — Kohlenhydrat- nach Leberexstirpation (Felix Rosenthal, Breslau)   | 33   | 85—100  |
| — N-Stoffwechsel nach Leberexstirpation (Felix Rosenthal, Breslau) .  | 33   | 102—121 |
| <b>Streptokokkenkrankungen</b> (W. Lehmann, Hamburg) . . . . .  | 40   | 604     |
| <b>Strophanthin:</b>  |      |         |
| — Die intravenöse Strophanthininjektion als Diagnosticum für die Herzinsuffizienz (A. Fraenkel und R. Thauer, Heidelberg) . . . . . | 46   | 208—235 |
| <b>Stuhl</b> , Blutfarbstoffderivate im, Eigenschaften der (J. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam) . . . . .                     | 32   | 34—39   |
| <b>Syphilis:</b>  |      |         |
| — Die angeborene — (Erich Nassau) . . . . .   | 44   | 70—213  |
| — Zusammenhänge der Gelbsucht mit — und Salvarsan (Heinrich Ruge, Kiel) . . . . .   | 41   | 1—112   |
| <b>Syphilis congenita</b> , klinisch-radiologische Diagnostik (Hans Wimberger, Wien) . . . . .                                      | 28   | 307—370 |
| <b>Terpentinöl:</b>   |      |         |
| — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.) . . . . .   | 33   | 189—190 |
| <b>Tetanie</b> , Behandlung und Verhütung der Rachitis und — (P. György, Heidelberg) . . . . .                                      | 36   | 752—966 |
| — der Neugeborenen (A. Dollinger, Berlin) . . . . .   | 31   | 447—448 |
| <b>Tetanieerscheinungen:</b>  |      |         |
| — Blutbild, Alkalireserve und, Zusammenhänge zwischen (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .  | 33   | 249—253 |
| <b>Thermometrie</b> , Entwicklung der klinischen (Erich Ebstein, Leipzig)   | 33   | 407—503 |
| <b>Tiefdruck, arterieller:</b>  |      |         |
| — (Hypotonie) (Franz Kisch, Wien und Marienbad) . . . . .   | 38   | 96—172  |
| <b>Tiefdruckpneumothorax:</b>   |      |         |
| — gleichzeitig doppelseitiger künstlicher — (M. Ascoli, Palermo und U. Carpi, Mailand) . . . . .                                    | 38   | 1—43    |

|   | Band      | Seite          |
|---|-----------|----------------|
| <b>Toxine:</b>  |           |                |
| — Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .   | 33        | 261—262        |
| <b>Traubenzucker:</b>   |           |                |
| — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.) . . . . .   | 33        | 186            |
| <b>Traubenzuckerwirkung, Spezifität der, beim leberlosen Hund (Felix Rosenthal, Breslau) . . . . .</b>  | <b>33</b> | <b>89—90</b>   |
| <b>Tuberkulose:</b>   |           |                |
| — Blutkörperchensenkungsreaktion bei (Alf Westergren, Stockholm) . . . . .  | 26        | 577—732        |
| — — (Georg Katz und Max Leffkowitz, Berlin) . . . . .   | 33        | 347—364        |
| — Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .  | 33        | 47—54          |
| <b>Tuberkulosebehandlung mit Sanocrysinserum Möllgaard (Knud Secher, Kopenhagen) . . . . .</b>  | <b>29</b> | <b>213—390</b> |
| <b>Tumoren:</b>   |           |                |
| — maligne, ihre Chemie und die chemischen Veränderungen im krebskranken Organismus. Mit besonderer Berücksichtigung der serodiagnostischen Methoden und ihrer chemischen Grundlagen (Herbert Kahn, Karlsruhe) . . . . . | 27        | 365—422        |
| <b>Turmschädel:</b>   |           |                |
| — als Konstitutionsanomalie und als klinisches Symptom (Hans Günther, Leipzig) . . . . .  | 40        | 40             |
| <b>Typhusbacillenstuhlausscheider:</b>  |           |                |
| — Behandlung, medikamentöse (Aloys Stertenbrink, Münster i. W.) . . . . .   | 33        | 143—173        |
| <b>Urämie:</b>  |           |                |
| — Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .   | 33        | 233            |
| <b>Urobilinstoffwechsel und Blutmauserung (K. Paschkis, Wien) . . . . .</b>   | <b>45</b> | <b>682—736</b> |
| <b>Urotropin:</b>   |           |                |
| — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.) . . . . .   | 33        | 185            |
| <b>Varicellen (Otto Tezner, Wien) . . . . .</b>   | <b>41</b> | <b>363—552</b> |
| <b>Vegetative Regulation des Blutes (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .</b>  | <b>33</b> | <b>195—265</b> |
| <b>Venendruck, Der — und seine klinische Bedeutung (Johann Pogány, Budapest) . . . . .</b>  | <b>41</b> | <b>257—362</b> |
| <b>Vitamin-E (A. Juhász-Schäffer, Bern) . . . . .</b>   | <b>45</b> | <b>129—188</b> |
| <b>Vitaminlehre:</b>  |           |                |
| — Bedeutung der — mit besonderer Berücksichtigung der Kinderheilkunde (A. Frank, Mannheim) . . . . .  | 38        | 513—739        |
| <b>Wachstum:</b>  |           |                |
| — des Kindes (Eugen Schlesinger, Frankfurt a. M.) . . . . .   | 28        | 456—579        |
| — Problem des menschlichen, in physiologisch-pathologischer Beziehung (L. v. Gordon, Berlin) . . . . .  | 48        | 166—248        |
| <b>Wärmemehrung nach Nahrungseiweiß (Robert E. Mark, Köln) . . . . .</b>  | <b>42</b> | <b>156—212</b> |
| <b>Wärmeregulation, chemische, und Fieberfähigkeit des leberlosen Hundes (Felix Rosenthal, Breslau) . . . . .</b>   | <b>33</b> | <b>123—125</b> |
| <b>Wasserausscheidung, Die extrarenale — beim Menschen (H. Heller, Berlin)</b>  | <b>36</b> | <b>663—751</b> |
| <b>Wasserstoffionenkonzentration:</b>   |           |                |
| — Die — und die Pufferung der Faeces (M. Kartagener, Zürich) . . . . .  | 40        | 262            |
| <b>Wasserstoffwechsel:</b>  |           |                |
| — Innere Sekretion und (P. Roboz, Budapest) . . . . .   | 48        | 470—573        |
| <b>Wasserversuch:</b>   |           |                |
| — Klinische Bedeutung des — (Ferdinand Lebermann, Würzburg) . . . . .   | 38        | 289—436        |
| <b>Widalsche Krise:</b>   |           |                |
| — — Blutbildveränderungen bei (Ferdinand Hoff, Erlangen) . . . . .  | 33        | 214—221        |
| <b>Zentralnervensystem:</b>   |           |                |
| — Geburtstrauma und (A. Dollinger, Berlin) . . . . .  | 31        | 373—455        |
| — Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld) . . . . .  | 33        | 44             |
| — traumatische Schädigungen durch die Geburt, anatomische Untersuchungen (Ph. Schwartz, Frankfurt a. M.) . . . . .  | 31        | 165—372        |
| — und perniziöse Anämie (Friedr. Wilh. Bremer, München) . . . . .   | 41        | 143—201        |
| <b>Zisternenpunktion (Karl Eskuchen, Zwickau i. Sa.) . . . . .</b>  | <b>34</b> | <b>243—301</b> |

|  | Band | Seite   |
|--|------|---------|
| <b>Zivilisationsseuchen</b> , Durchseuchungsproblem bei den (B. de Rudder, Würzburg) . . . . .                           | 32   | 313—372 |
| <b>Zuckerkrankheit:</b>  |      |         |
| — Die Bedeutung der Ersatzkohlenhydrate für die Praxis und Theorie der — (Alfred Gottschalk, Stettin) . . . . .          | 36   | 56—90   |
| <b>Zwerchfell:</b>   |      |         |
| — Röntgenbild des, als Spiegel pathologischer Prozesse in Brust- und Bauchhöhle (Alfred Weil, Frankfurt a. M.) . . . . . | 28   | 371—389 |
| <b>Zwergwuchs</b> , renaler, ohne und mit renaler Rachitis (H. Hamperl und K. Wallis, Wien) . . . . .                    | 45   | 589—642 |
| <b>Zwillingsforschung</b> , vererbungsbiologische (O. v. Verschuer, Tübingen)  | 31   | 35—120  |
| <b>Zwölffingerdarm</b> , Röntgenuntersuchung in gesundem und krankem Zustande (Werner Teschendorf, Erlangen) . . . . .   | 29   | 1—64    |

**Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung.** Von Geheimem Medizinalrat Professor Dr. **C. von Noorden**, Frankfurt a. M., und Professor Dr. **S. Isaac**, Frankfurt a. M. Achte Auflage. Mit 30 Abbildungen. XI, 627 Seiten. 1927.  
RM 46.50; gebunden RM 49.50\*

---

**Insulin.** Seine Darstellung, physiologische und pharmakologische Wirkung mit besonderer Berücksichtigung seiner Wertbestimmung (Eichung). Von **A. Grevenstuk**, Assistent, und Professor Dr. **E. Laqueur**, Direktor des Pharmako-Therapeutischen Laboratoriums der Universität Amsterdam. II, 282 Seiten. 1925.  
RM 16.50\*

---

**Insulin.** Darstellung, Chemie, Physiologie und therapeutische Anwendung. Von Privatdozent Dr. **H. Staub**, I. Assistent der Medizinischen Klinik in Basel. Zweite, umgearbeitete und ergänzte Auflage. Mit 14 Abbildungen. VI, 177 Seiten. 1925.  
RM 7.50, gebunden RM 8.40\*

---

**Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen.** Von Dr. **Hellmut Marx**, Privatdozent an der Universität Berlin, Oberarzt der I. Medizinischen Klinik der Charité Berlin. (Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere, 33. Band.) Mit 52 Abbildungen. VI, 335 Seiten. 1935.  
RM 27.—; gebunden RM 28.40

---

**Das Permeabilitätsproblem.** Seine physiologische und allgemein-pathologische Bedeutung. Von Dr. phil. et med. **Ernst Gellhorn**, a. o. Professor der Physiologie an der Universität Halle a. S. (Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere, 16. Band.) Mit 42 Abbildungen. X, 441 Seiten. 1929.  
RM 34.—; gebunden RM 35.40\*

---

**Vorlesungen über funktionelle Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten.** Von Dr. **Baron Alexander v. Korányi**, o. ö. Professor, Direktor der III. Medizinischen Klinik der K. Ungar. Pázmán Peter Universität der Wissenschaften in Budapest. Mit 37 Abbildungen. VIII, 330 Seiten. 1929.  
RM 24.—; gebunden RM 26.80\*

---

**Nieren und ableitende Harnwege.** Bearbeitet von **F. Volhard** und **F. Suter**. („Handbuch der inneren Medizin“, zweite Auflage, 6. Band.)  
Erster Teil: **Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen** (Allgemeiner Teil). Mit 93 zum Teil farbigen Abbildungen. XIII, 1024 Seiten. 1931.  
Gebunden RM 98.—\*  
Zweiter Teil: **Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen** (Besonderer Teil). **Die ein- und beidseitig auftretenden Nierenkrankheiten. Blase. Prostata. Hoden und Nebenhoden. Samenblasen. Funktionelle Sexualstörungen.** Mit 205 zum Teil farbigen Abbildungen. III, 1113 Seiten. 1931.  
Gebunden RM 99.60\*

*Der Band ist nur vollständig käuflich.*

**Wetter und Jahreszeit als Krankheitsfaktoren.** Grundriß einer Meteoropathologie des Menschen. Von Privatdozent Dr. **B. de Rudder**, Oberarzt der Universitäts-Kinderklinik und -Poliklinik München. Mit 57 Abbildungen. IV, 137 Seiten. 1931.  
RM 9.60

---

**Lebensnerven und Lebenstriebe.** In Gemeinschaft mit Fachgelehrten dargestellt von Dr. **L. R. Müller**, Professor der Inneren Medizin, Vorstand der Inneren Klinik in Erlangen. Dritte, wesentlich erweiterte Auflage des „Vegetativen Nervensystems“. Mit 636 zum Teil farbigen Abbildungen und 2 farbigen Tafeln. XII, 991 Seiten. 1931.  
RM 96.—; gebunden RM 99.80\*

---

\* Auf die Preise der vor dem 1. Juli 1931 erschienenen Bände wird ein Notnachlaß von 10% gewährt.

**Grundzüge einer Konstitutions - Anatomie.** Von Professor Dr. **Walter Brandt**, Abteilungsvorsteher am Anatomischen Institut der Universität Köln. Mit 135 Abbildungen. IV, 382 Seiten. 1931. RM 28.—, gebunden RM 29.80

---

**Biologische Daten für den Kinderarzt.** Grundzüge einer Biologie des Kindesalters. Von Professor Dr. **Joachim Brock**, Marburg a. L.

1. Band: **Wachstum** (Körpergewicht. Körperlänge. Proportionen. Habitus). **Skelettsystem. Blut. Kreislauf. Verdauung.** Mit 23 Abbildungen. XI, 252 Seiten. 1932. RM 18.60, gebunden RM 19.60

2. Band: **Atmungsapparat — Harnorgane — Drüsen mit innerer Sekretion — Nervensystem — Stoffwechsel (Kraftwechsel. Wärmehaushalt. Wasserwechsel. Säurebasenstoffwechsel).** Von dem Herausgeber Professor **Joachim Brock**, Marburg a. L., Professor **Erwin Thomas**, Duisburg, Professor **Albrecht Peiper**, Wuppertal-Barmen. Mit 38 Abbildungen. VIII, 321 Seiten. 1934. RM 26.—, gebunden RM 27.20

3. (Schluß)-Band: **Stoffwechsel** (Eiweiß, Kohlehydrate, Fett und Lipide, Vitamine, Mineralien). **Biochemie der Körpersäfte. Ernährung. Haut. Immunbiologie.** Ergänzungen. Generalregister. Von Professor **J. Brock**, Marburg a. L., Professor **B. de Rudder**, Greifswald, Professor **J. Becker**, Bremen. Erscheint 1936

---

**Physiologie des Kindesalters.** Von Dr. **Egon Helmreich**, Privatdozent für Kinderheilkunde an der Universität Wien.

1. Teil: **Vegetative Funktionen.** Kraftwechsel, Stoffwechsel, Kreislauf, Blut, Atmung, Verdauungstrakt, Harntrakt. Mit 6 Abbildungen. VIII, 364 Seiten. 1931. RM 28.—, gebunden RM 29.80\*

2. Teil: **Animalische Funktionen.** Wachstum, Knöchensystem, Muskulatur, Inkretdrüsen, Nervensystem, Sinnesorgane, Immunbiologie, Haut, Vererbung. Mit 10 Abbildungen. IX, 434 Seiten. 1933. RM 28.60, gebunden RM 29.80

*Bilden Band 24 und 28 der „Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere“.*

---

**Die Hormone.** Ihre Physiologie und Pharmakologie. Von **Paul Trendelenburg** †, ehem. Professor an der Universität Berlin.

Erster Band: **Keimdrüsen. Hypophyse. Nebennieren.** Mit 60 Abbildungen. XI, 351 Seiten. 1929. RM 28.—, gebunden RM 29.60\*

Zweiter Band: **Schilddrüse. Nebenschilddrüsen. Inselzellen der Bauchspeicheldrüse. Thymus. Epiphyse.** Herausgegeben von **Otto Krayer**, a. o. Professor der Pharmakologie an der Universität Berlin. Mit 62 Abbildungen. X, 502 Seiten. 1934. RM 45.—, gebunden RM 46.80

---

**Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße.** Von Dr. **Ernst Edens**, a. o. Professor an der Universität München. Mit 239 zum Teil farbigen Abbildungen. VIII, 1057 Seiten. 1929. RM 66.—, gebunden RM 69.—\*

---

**Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.** Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Von Dr. med. Dr. jur. h. c. **Otto Naegeli**, o. Professor der Inneren Medizin an der Universität und Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Zürich. Fünfte, vollkommen neubearbeitete und erweiterte Auflage. Mit 104 zum größten Teil farbigen Abbildungen. XVII, 704 Seiten. 1931. RM 86.—, gebunden RM 89.60\*

---

**Schädliche Gase.** Dämpfe, Nebel, Rauch- und Staubarten. Von **Ferdinand Flury** und **Franz Zernik**, Würzburg. Mit autorisierter Benutzung des Werkes: *Noxious Gases* von **Henderson** und **Haggard**. Mit 80 Abbildungen. XII, 637 Seiten. 1931. RM 66.—, gebunden RM 69.—\*

---