

**VERHANDLUNGEN DER  
DEUTSCHEN GESELLSCHAFT  
FÜR INNERE MEDIZIN**

HERAUSGEGEBEN  
VON DEM STÄNDIGEN SCHRIFTFÜHRER

**OBERARZT DR. A. GÉRONNE**

DIREKTOR DER ABTEILUNG  
FÜR INNERE UND NERVENKRANKHEITEN  
AM STÄDTISCHEN KRANKENHAUS WIESBADEN

**FÜNFUNDVIERZIGSTER KONGRESS  
GEHALTEN ZU WIESBADEN VOM 18.—21. APRIL 1933**

MIT 92 ABBILDUNGEN IM TEXT

Enthält die Referate bzw. Vorträge:

1. Pathologie der Erythrocyten und des Hämoglobins. Fischer-München, Kämmerer-München, Seyderhelm-Frankfurt a. M.
2. Arterielle Hypotension. Schellong-Kiel.
3. Die Bedeutung der Schwermetalle für physiologische und pathologische Vorgänge. Heubner-Berlin, Martini-Bonn, Zangger-Zürich, Baader-Berlin.



**SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH**

**1933**

# BAD-NAUHEIM

**Herzkrankheiten, Arterienverkalkung, Muskel- u. Gelenk-  
rheumatismus, Gicht, Rückenmarksleiden, Krankheiten des  
Nervensystems und Erschöpfung desselben,  
Erkrankungen der oberen Luftwege usw.**

## **Balneologisches Universitäts-Institut. William G. Kerckhoff-Institut.**

Kohlensäurereiche naturwarme Kochsalzquellen.  
Mannigfache Bäderformen in abgestuften Stärkegraden.

### **Alljährlich im September Fortbildungslehrgang für Ärzte.**

Prospekte und besondere Informationsschriften für Ärzte durch  
das Hessische Staatsbad Bad-Nauheim.

Auskunftstelle

**Bad-Nauheim, Berlin W 62, Bayreuther Strasse 36 Hp.**

Telephon: B 5 Barbarossa 3098.

## **Kinderheilstätte — Kindersolbad — BAD DÜRRHEIM**

..... (Schwarzwald) 710 m ü. d. M.

Das ganze Jahr geöffnet; infolge seiner geschützten Lage u. äusserst günstigen Strahlungsintensität der Sonne auch im Winter für **Winterkuren** ganz besonders geeignet. Ärztlicher Direktor, staatlich geprüfte Schwestern und Kindergärtnerinnen. Röntgen- und Quarzlichtbehandlung. Solbäder in der Anstalt, Freiluftkuren.

**Aufnahme** finden Knaben und Mädchen von 1½ bis 16 Jahren.

**Spezialfälle:** Skrofulös-tuberkulöse Erkrankungen der äusseren und inneren Drüsen, der Lungenhilusgegend, des Knochensystems, der Haut, der Schleimhäute; auch operierte Knochentuberkulose u. Osteomyelitis.

**Getrennte Abteilung** für schwächliche und gefährdete Kinder, Rachitiker, Asthmatiker u. Bronchitiker.

**Kinder mit offener Lungentuberkulose sind von der Aufnahme ausgeschlossen.**

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

Prospekte und Aufnahmebedingungen durch die Anstaltsleitung.

**Badischer Frauenverein vom Roten Kreuz (Landesverein)  
Karlsruhe (Baden), Kaiser Allee 10**

**VERHANDLUNGEN DER  
DEUTSCHEN GESELLSCHAFT  
FÜR INNERE MEDIZIN**

**XLV. KONGRESS**

# VERHANDLUNGEN DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR INNERE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN  
VON DEM STÄNDIGEN SCHRIFTFÜHRER

OBERARZT **DR. A. GÉRONNE**

DIREKTOR DER ABTEILUNG  
FÜR INNERE UND NERVENKRANKHEITEN  
AM STÄDTISCHEN KRANKENHAUS WIESBADEN

**FÜNFUNDVIERZIGSTER KONGRESS**  
GEHALTEN ZU WIESBADEN VOM 18.—21. APRIL 1933

MIT 92 ABBILDUNGEN IM TEXT

Enthält die Referate bzw. Vorträge:

1. Pathologie der Erythrocyten und des Hämoglobins. Fischer-München, Kämmerer-München, Seyderhelm-Frankfurt a. M.
2. Arterielle Hypotension. Schellong-Kiel.
3. Die Bedeutung der Schwermetalle für physiologische und pathologische Vorgänge. Heubner-Berlin, Martini-Bonn, Zanger-Zürich, Baader-Berlin.



Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH



ISBN 978-3-662-42640-1      ISBN 978-3-662-42917-4 (eBook)  
DOI 10.1007/978-3-662-42917-4

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

# Inhaltsverzeichnis

Geschäftliches	Seite
Vorstands- und Ausschußmitglieder usw. . . . .	XI
Mitgliederverzeichnis . . . . .	XV
Gehaltene Referate und Referatvorschläge . . . . .	XLVII
Satzungen . . . . .	LIX
Geschäftsordnung . . . . .	LXIII
Protokoll . . . . .	LXV

## I.

<b>Eröffnungsrede des 45. Kongresses.</b> Von Prof. Dr. Schittenhelm (Kiel)	1
---	---

## II.

### Referate,

nebst den anschließenden Vorträgen und Aussprachen.

<b>I. Über Hämin und Porphyrine.</b> Von Hans Fischer (München). (Referat)	7
<b>II. Biologie und Klinik der Porphyrine.</b> Von Hugo Kämmerer (München). (Referat) . . . . .	28
<b>III. Funktionelle Pathologie der Erythrocyten.</b> Von Richard Seyderhelm (Frankfurt a. M.) Mit 3 Abb. (Referat) . . . . .	60
<b>IV. Diskussionsvortrag.</b> Von K. Bingold (Nürnberg) . . . . .	75
<b>V. Quantitative Porphyrinmessungen bei verschiedenen Krankheiten, insbesondere bei Leberfällen.</b> Von Wolfgang Thiel (gemeinsam mit H. Kämmerer). Mit 3 Abb. . . . .	81
<b>VI. Untersuchung am Knochensystem junger Tiere nach Injektion von verschiedenen fluorescierenden und nicht-fluorescierenden Farbstoffen.</b> Von E. E. Döhne (Düsseldorf) (gemeinsam mit H. Kämmerer) . . . . .	86
<b>Aussprache:</b> Herr Richard Duesberg (München); Herr F. Lüthy (Zürich); Herr Morawitz (Leipzig); Herr Naegeli (Zürich); Herr Paul Krause (Münster i. Westf.); Herr W. Nagel (Bonn); Herr Schreus (Düsseldorf); Herr H. Bohnenkamp (Würzburg); Herr H. Scholderer (Greifswald); Herr W. Grotepass (Utrecht); Herr Nonnenbruch (Prag); Herr L. Heilmeyer (Jena); Herr W. H. Veil (Jena); Herr H. Kämmerer (München) Schlußwort; Herr Seyderhelm (Frankfurt a. M.) Schlußwort; Herr A. Thiel (Marburg) Schlußwort . . . . .	88

	Seite
VII. Erfolgreiche operative Behandlung der Schrumpfniere im urämischen Stadium. Von <b>E. F. Müller</b> und <b>W. Rieder</b> (Hamburg). (Vortragender: <b>W. Rieder</b> , Hamburg, Chir. Univ.-Klinik.) Mit 2 Abb. . . . . .	97
<b>Aussprache:</b> Herr Volhard (Frankfurt a. M.); Herr Schottmüller (Hamburg); Herr H. Bernhardt (Berlin); Herr W. Falta (Wien); Herr W. Rieder (Hamburg) Schlußwort . . . . .	102
VIII. Pathologie der erythrocytären Innenkörper bei Vergiftungen. Von Prof. <b>Viktor Schilling</b> , Stellvertretender Direktor der I. Medizinischen Universitätsklinik, Berlin . . . . .	104
IX. Beitrag zur Größe der Erythrocyten. Gleichzeitig eine neue photographische Methode zur Größenbestimmung der Erythrocyten. Von Privatdozent Dr. <b>Franz Schlumm</b> (Köln). Mit 4 Abb. . . . .	108
X. Zur Physiologie und Pathologie der Erythrocytenregulation. Von <b>L. Heilmeyer</b> (Jena), Med. Univ.-Klinik. Mit 5 Abb. . . . .	113
XI. Zur Hämoglobinbestimmung. Von Privatdozent Dr. <b>Hans Schulten</b> (Hamburg-Eppendorf). Mit 5 Abb. . . . . .	118
XII. Beiträge zur Frage der Blutregulation. Von Privatdozent Dr. <b>Ferdinand Hoff</b> , Oberarzt der Klinik. (Aus der Medizinischen Universitätsklinik Königsberg i. Pr.) Mit 7 Abb. . . . . .	124
XIII. Über ein neues Ferment im Blutserum und seine klinische Bedeutung. Von Prof. Dr. <b>E. Gabbe</b> (Bremen) . . . . .	134
XIV. Die Lebertätigkeit in der Lebendbeobachtung (nach experimentellen Untersuchungen von Kurt Franke und Adolf Sylla). Von <b>Theodor Brugsch</b> (Halle) . . . . .	138
<b>Aussprache:</b> Herr Schottmüller (Hamburg); Herr M. Bürger (Bonn); Herr Hans-Erhard Bock (Hamburg) . . . . .	141
XV. <b>Arterielle Hypotension.</b> Von <b>F. Schellong</b> (Kiel). Mit 3 Abb. und 1 Tabelle. (Referat) . . . . .	143
<b>Aussprache:</b> Herr Alexander Sturm (Jena); Herr von den Velden (Berlin); Herr Martini (Bonn); Herr Stepp (Breslau); Herr R. F. Weiß (Berlin); Herr Rein (Göttingen); Herr Schenk (Danzig); Herr W. Falta (Wien); Herr Dietlen (Homburg-Saar); Herr Hanns Baur (München); Herr Eppinger (Wien); Herr Volhard (Frankfurt a. M.); Herr Jahn (München); Herr Kutschera-Aichbergen (Wien); Herr Schottmüller (Hamburg); Herr Schellong (Kiel) Schlußwort . . . . .	154
XVI. Die lokale Wirkung der Milchsäure auf die Gelenke anaphylaktischer Kaninchen. Von <b>A. Vannotti</b> (Bern). Mit 3 Abb. . . . . .	160
XVII. Das kontrainsuläre Hormon des Hypophysenvorderlappens, sein Wirkungsmechanismus und seine Beziehung zu anderen Hormonwirkungen des Vorderlappens. Von <b>Hans Lucke</b> (Göttingen) . . . . .	164
XVIII. Über die Funktionen des Pigmenthormons im menschlichen Organismus. Von <b>A. Jores</b> (Rostock). Mit 1 Abb. . . . .	166
XIX. Langfristige Kammeruntersuchungen über den Einfluß von Hypophysenvorderlappenhormon auf den Gaswechsel. Von <b>F. Strieck</b> (Würzburg) . . . . .	168
XX. Zur Frage der centralnervösen Stoffwechselregulation. Von Privatdozent Dr. <b>Hermann Bernhardt</b> (Berlin, Charité). Mit 1 Abb. . . . . .	171

	Seite
XXI. Die therapeutische Beeinflußbarkeit der Dystrophia myotonica. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis vom intermediären Stoffwechsel des Muskels. Von <b>A. Slauck</b> (Bonn). Mit 3 Abb. . . . . .	175
<b>Aussprache:</b> Herr W. Falta (Wien); Herr Brugsch (Halle/Saale); Herr Krauss (Sulzbach/Saar); Herr F. Hoff (Königsberg/Pr.); Herr Julius Hartmann (Graz); Herr Morawitz (Leipzig); Herr A. Schittenhelm (Kiel) . . . . .	178
XXII. Zum Mechanismus des blassen Hochdrucks, vasoaktive und antidiuretische Stoffe im Blut, Liquor und Harn, Kreatin und Kreatinin im Blut und Harn. Von Privatdozent Dr. med. et phil. nat. <b>H. Bohn</b> , Oberarzt (Frankfurt a. M.). Mit 1 Abb. und 1 Tabelle . . . . .	182
XXIII. Über periphere Kreislaufregulierung bei der Nierentätigkeit. Von <b>A. Schretzenmayr</b> (Rostock) . . . . .	187
XXIV. Einige Befunde am peripheren Kreislauf. (Gasdurchlässigkeit der peripheren Gefäßwand. Infrarotphotographie der Hautgefäße.) Von Prof. Dr. <b>Christian Kroetz</b> (Altona) . . . . .	190
XXV. Die Messung des Sauerstoffdruckes im Gewebe von Kreislaufkranken. Von <b>Fritz Meyer</b> (Köln-Lindenburg). Mit 3 Tabellen . . . . .	194
XXVI. Die Kreislaufwirkung hochprozentiger Zuckerlösungen. Von <b>F. Hildebrandt</b> (Gießen). Mit 5 Abb. . . . . .	197
XXVII. Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus des Strophantins. Von <b>A. Rühl</b> (Köln-Lindenburg). Mit 2 Abb. . . . .	203
XXVIII. Diskussionsbemerkung zu dem Vortrag von H. Bohn. Von <b>C. Coester</b> (Frankfurt a. M.). Mit 3 Abb. und 1 Tabelle . . . . .	207
<b>Aussprache:</b> Herr Vorschütz (Wiesbaden); Herr Herbst (Königsberg/Pr.); Herr Max Bürger (Bonn); Herr Dietlen (Homburg/Saar); Herr Karl Hartl (Köln-Lindenthal); Herr Nonnenbruch (Prag); Herr Westphal (Hannover); Herr Schretzenmayr (Rostock) Schlußwort; Herr Kroetz (Altona) . . . . .	210
XXIX. Zur Behandlung der paroxysmalen Tachycardie. Von <b>Gerhard Schöne</b> (Würzburg). Mit 3 Abb. . . . . .	212
XXX. Coronardarstellung. Von <b>G. W. Parade</b> (Breslau). Mit 8 Abb. . . . .	216
XXXI. Die akute traumatische Herzdilatation. Von <b>G. Schlomka</b> (Bonn). Mit 4 Abb. . . . . .	220
XXXII. Kombinierte elektrokardiographische, kymographische und röntgenkinematographische Untersuchungen am menschlichen Herzen. Von Privatdozent Dr. <b>J. Jacobi</b> (Bonn) . . . . .	229
XXXIII. Die Veränderungen des Elektrokardiogramms bei Lungentuberkulose. Von <b>G. von der Weth</b> , Oberarzt (Berlin-Beelitz) . . . . .	230
<b>Aussprache:</b> Herr Stepp (Breslau); Herr Peter Rousthöi (Stockholm); Herr Roemheld (Hornegg); Herr Schellong (Kiel); Herr Berger (Graz); Herr Hering (Köln-Lindenthal); Herr Gerhard Schöne (Würzburg); Herr Parade (Breslau); Herr Schlomka (Bonn) . . . . .	234
XXXIV. Über abgestimmte Perkussion. Von <b>Erwin Bass</b> (Göttingen) . . . . .	237

	Seite
XXXV. Über Änderungen in der tonischen Ausgangslage der Atmungsmuskulatur. Von <b>R. Schoen</b> und <b>J. Hempel</b> (Leipzig). Mit 2 Abb. . . . . .	241
XXXVI. Über eine alte Streitfrage der Atemmechanik. (Über den Unterschied von Dehnbarkeit und Retraktionskraft.) Von <b>K. v. Neergaard</b> (Zürich). Mit 1 Abb. . . . . .	244
XXXVII. Die fraktionierte Alveolarluftanalyse. Von Privatdozent Dr. <b>Fritz Tiemann</b> (Kiel). Mit 2 Abb. und 2 Tabellen . . . . .	249
<b>Aussprache:</b> Herr Hering (Köln-Lindenthal); Herr Schoen (Leipzig)	
<b>Schlußwort</b> . . . . .	253
XXXVIII. Bedeutung der Schwermetalle für physiologische und pathologische Vorgänge. „Chemische und biologische Grundlagen.“ Von <b>Wolfgang Heubner</b> (Berlin). Mit 3 Abb. (Referat) . . . . .	254
XXXIX. Die Klinik der Schwermetallvergiftungen. Von <b>Paul Martini</b> (Bonn). Mit 4 Tabellen. (Referat) . . . . .	280
XL. Gewerbetoxikologische Erfahrungen. Von Prof. <b>H. Zangger</b> (Zürich). Vorgetragen von Dozent Dr. <b>Baader</b> (Berlin). (Referat) . . . . .	304
XLI. Gewerbemedizinische Erfahrungen. Von Dozent Dr. <b>E. W. Baader</b> (Berlin) . . . . .	318
XLII. Die Beziehungen des Bleis zu den Phosphaten des Tierkörpers. Von Prof. Dr. <b>B. Behrens</b> (Berlin) . . . . .	333
<b>Aussprache:</b> Herr Victor Schilling (Berlin); Herr Naegeli (Zürich); Herr Veil (Jena); Herr Kämmerer (München); Herr Bohnenkamp (Würzburg); Herr Bickert (Jena); Herr Brugsch (Halle/Saale); Herr Pfeil (Leuna b. Merseburg); Herr W. Heubner (Berlin); Herr Volhard (Frankfurt a. M.); Herr Kissling (Mannheim); Herr Staehelin (Basel); Herr Koch (Frankfurt); Herr Pentschew (Sofia); Herr Schretzenmayr (Rostock); Herr Heubner (Berlin) <b>Schlußwort</b> ; Herr Martini (Bonn) <b>Schlußwort</b> ; Herr Baader (Berlin) <b>Schlußwort</b> . . . . .	346
XLIII. Über den Einfluß der Eisendosierung auf Eisenstoffwechsel und Blutbild bei sekundären Anämien. Von <b>A. Hermann Müller</b> (Stuttgart). Mit 1 Abb. . . . . .	347
XLIV. Über die Teilnahme des „abspaltbaren Eisens“ am Atemzyklus des Blutes. Ein Beitrag zur Oxydationskatalyse. Von <b>H. W. Bansi</b> und <b>M. Rohrlieh</b> (Berlin). Mit 3 Tabellen . . . . .	350
XLV. Die Entgiftung des Schilddrüsenhormons durch Metalle. Von Prof. Dr. <b>Erich Hesse</b> (Breslau) . . . . .	355
XLVI. Eisen und Blutbildung. Von <b>Paul Wichels</b> (Greifswald — Hanau a. M.) . . . . .	356
XLVII. Untersuchungen über das funktionelle Zusammenarbeiten von Plasmaeiweiß und Niere. Von <b>Hermann Bennhold</b> (Hamburg-St. Georg) . . . . .	357
<b>Aussprache:</b> Herr W. Heubner (Berlin); Herr Tiemann (Kiel) . . . . .	359
XLVIII. Beeinflussung der Gerinnung durch kolloide Zustandsänderungen des Plasmas. Von Privatdozent Dr. <b>Th. Wedekind</b> (Köln). Mit 1 Abb. . . . . .	360
XLIX. Die Serumlipoide bei Anämien. Von Privatdozent Dr. <b>R. Gantenberg</b> (Münster i. W.) . . . . .	362
<b>Aussprache:</b> Herr Hinsberg (Köln-Lindenthal) . . . . .	364

	Seite
L. Über die Erfassung der mittleren Hauttemperatur als einer wichtigen Größe für den menschlichen Energieumsatz. Von <b>H. Bohnenkamp</b> (Würzburg) . . . . .	365
LI. Zur Physik der Bestimmung der menschlichen Energiebilanz im Zimmer und im Freien. Von <b>K. Büttner</b> (Kiel). Mit 3 Abb. . . . .	369
LII. Wärme- und Wasserverlust des Gesunden im Zimmer und im Freien. Von <b>H. Pfeiderer</b> (Kiel). Mit 2 Abb. . . . .	372
LIII. Weitere Untersuchungen über die Nahrungsreflexe der menschlichen Haut. Von <b>H. Regelsberger</b> (Erlangen) . . . .	377
<b>Aussprache:</b> Herr Fritz Bandow (Würzburg); Herr Bohnenkamp (Würzburg); Herr Büttner (Kiel); Herr A. Schwenckenbecher (Marburg) . . . . .	378
LIV. Zur Klinik und Diagnose der Weilschen Krankheit. Von <b>C. Hegler</b> (Hamburg) . . . . .	381
LV. Beobachtungen über die Poliomyelitis-Epidemie 1932 in Hannover. Von <b>Karl Westphal</b> (Hannover) . . . . .	382
LVI. Beobachtungen bei der Grippeepidemie. Von Prof. Dr. <b>Johannes Stein</b> (Heidelberg) . . . . .	385
LVII. Veränderungen im Ekg bei Grippe. Von <b>H. Quincke</b> (Heidelberg) . . . . .	390
LVIII. Atmosphärische Faktoren während der Grippeepidemie 1933 in Kiel. Von <b>F. O. Höring</b> (Kiel). Mit 1 Abb. . . . .	393
<b>Aussprache:</b> Herr Pfeiffer (Essen); Herr Dennig (Stettin); Herr Morawitz (Leipzig); Herr Schottmüller (Hamburg); Herr Simmel (Gera); Herr Siebeck (Heidelberg); Herr F. O. Höring (Kiel); Herr Leo Müller (Baden-Baden); Herr Schellong (Kiel); Herr Naegeli (Zürich); Herr Paul Krause (Münster i. W.); Herr Schottmüller (Hamburg) . . . . .	398
LIX. Untersuchungen über den Oxalsäurestoffwechsel. Von <b>H. Reinwein</b> (Würzburg) . . . . .	403
LX. Das Verhalten des freien Indols im Organismus. Von Dr. med. et phil. <b>E. Becher</b> , Oberarzt der med. Klinik Frankfurt a. M. . .	405
LXI. Rest-N-Kapazität der Erythrocyten beim Menschen. Von Prof. Dr. <b>Alfred Lublin</b> . (Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik Greifswald) . . . . .	406
LXII. Über die Fähigkeit der Leber des pankreaslosen Hundes bei völliger Insulinkarenz, Glykogen zu bilden. Von <b>H. Kosterlitz</b> und <b>H. W. Wedler</b> . (Aus der I. Med. Universitätsklinik der Charité, Berlin) . . . . .	409
LXIII. Zur Behandlung des Diabetes mit Pyramidon. Von Dr. <b>Hellmut Marx</b> und cand. med. <b>Georg Krause</b> . (Aus der Med. Klinik Heidelberg). Mit 6 Abb. . . . .	412
LXIV. Der Einfluß eiweißarmer Ernährung auf den Stoffumsatz bei der Arbeit. Von <b>Fr. Bruman</b> (Bern). Mit 2 Abb. . . . .	417
LXV. Stickstoffausnutzung und Stickstoffbilanz der Nahrungsmittel im Darm. Von <b>W. Heupke</b> (Frankfurt a. M.) . . .	420
<b>Aussprache:</b> Herr Edwin Schmid (Thun, Schweiz); Herr Koch (Frankfurt a. M.) . . . . .	422
<b>Schlußwort.</b> Von Prof. A. Schittenhelm . . . . .	424
<b>Dankesworte an Prof. Schittenhelm</b> . . . . .	424

	Seite
<b>Vorträge, welche angemeldet, aber nicht gehalten worden sind.</b>	
LXVI. Sauerstoffmangel und Kohlehydraternährung. Von <b>H. Elias</b> und <b>H. Kaunitz</b> (Wien) . . . . .	425
LXVII. Kupferfütterung und Kohlehydratstoffwechsel. Von Prof. Dr. <b>Hans Handovsky</b> (Göttingen). Mit 1 Abb. und 2 Tabellen	427
LXVIII. Vergleichende Tierversuche zur Frage der Vagotonie und der Sympathicotonie. Von Prof. Dr. <b>Eb. Koch</b> (Bad Nauheim). Mit 2 Tabellen . . . . .	430
LXIX. Das Elektrokardiogramm bei Arteriitis der Lungen- gefäße. Von <b>Felix Monterde</b> (Valladolid-Spanien) . . . . .	433
LXX. Bluteiweiß und Ödempathogenese. Von <b>E. Kylin</b> (Jönköping, Schweden) . . . . .	435
LXXI. Untersuchungen zur Wirkung des Heparins. Von <b>K. L.</b> <b>Zirm</b> , <b>G. Scherk</b> und <b>H. Voss</b> (Berlin) . . . . .	436
<b>Namenverzeichnis</b> . . . . .	438
<b>Sachverzeichnis</b> . . . . .	442

**Vorsitzender:**

Herr Professor Dr. Schittenhelm-Kiel

**Schriftführer:**

Priv.-Doz. Fr. Tiemann-Kiel  
 „ „ H. Schulten-Kiel  
 „ „ Schlomka-Bonn  
 „ „ J. Keller-Leipzig

**Vorstand für 1932/33:**

Herr Professor Dr. Lichtwitz-Berlin  
 „ „ „ Morawitz-Leipzig  
 „ „ „ Schittenhelm-Kiel  
 „ „ „ Schottmüller-Hamburg  
 „ Oberarzt „ Geronne-Wiesbaden

**Kassenführer:**

Herr Dr. E. Philippi-Wiesbaden

**Vorstand für 1933/34:**

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

**Ausschuß 1932/33:**

Herr Professor Dr. Magnus-Alsleben-Würzburg	1928
„ „ „ Mollow-Sofia	„
„ „ „ Rostoski-Dresden	„
„ Dr. Salle (für den † Geh. Rat Prof. Dr. Schwalbe)	„
„ Professor Dr. Strube-Bremen	„
„ „ „ Nonnenbruch-Prag	1929
„ „ „ von Weizsäcker-Heidelberg	„
„ „ „ Stark-Karlsruhe	„
„ „ „ Külbs-Köln	„
„ „ „ Frey-Bern	„
„ Geh. Sanitäts-Rat Dr. Stauder-Nürnberg	1930
„ Professor Dr. Assmann-Leipzig	„
„ „ „ Martini-Bonn	„
„ „ „ von Koranyi-Budapest	„
„ „ „ Katsch-Greifswald	„
„ „ „ Gigon-Basel	1931
„ Dr. Heineke-Badenweiler	„
„ Professor Dr. Straub-Göttingen	„
„ „ „ Julius Bauer-Wien	„
„ „ „ Hegler-Hamburg	„



Herr Professor Dr. Arnsperger-Dresden	1932
„ „ „ Bingel-Braunschweig	„
„ „ „ Brugsch-Halle	„
„ „ „ Bürger-Bonn	„
„ „ „ Stepp-Breslau	„

## Ausschuß 1933/34:

Herr Professor Dr. Nonnenbruch-Prag	1929
„ „ „ von Weizsäcker-Heidelberg	„
„ „ „ Stark-Karlsruhe	„
„ „ „ Külbs-Köln	„
„ „ „ Frey-Bern	„
„ Geh. Sanitäts-Rat Dr. Stauder-Nürnberg	1930
„ Professor Dr. Assmann-Königsberg	„
„ „ „ Martini-Bonn	„
„ „ „ von Koranyi-Budapest	„
„ „ „ Katsch-Greifswald	„
„ „ „ Gigon-Basel	1931
„ Dr. Heineke-Badenweiler	„
„ Professor Dr. Straub-Göttingen	„
„ „ „ Julius Bauer-Wien	„
„ „ „ Hegler-Hamburg	„
„ „ „ Arnsperger-Dresden	1932
„ „ „ Bingel-Braunschweig	„
„ „ „ Brugsch-Halle	„
„ „ „ Bürger-Bonn	„
„ „ „ Stepp-Breslau	„
„ „ „ W. Berger-Graz	1933
„ „ „ K. Bingold-Nürnberg	„
„ „ „ G. Ganter-Rostock	„
„ „ „ H. Kämmerer-München	„
„ „ „ Kissling-Mannheim	„
„ „ „ V. Schilling-Berlin	„

## a) Ehrenmitglieder:

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

**b) Ehemalige Vorstandsmitglieder:<sup>1</sup>**

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

**c) Ehemalige Ausschußmitglieder:<sup>1</sup>**

Name	Wohnort	Jahr
Schultze, Geh. Rat	Bonn	1887/91, 1896/1900
v. Jaksch, Professor Geh. Rat	Prag	1890/95
Goldscheider, Prof. Geh. Rat	Berlin	1897/1901, 1920/24
v. Müller, Friedrich, Prof. Geh. Rat	München	1898/1902, 1909/13
Kraus, Professor Dr. Geh. Rat	Berlin	1899/1904, 1911/20
Moritz, Professor Geh. Rat	Köln	1899/1904
Turban, Professor	Maienfeld- Graubünden	1899/1904, 1907/12
v. Krehl, Professor Geh. Rat	Heidelberg	1900/05, 1913/21
Stadelmann, Hofrat Professor	Berlin	1901/06
His, Professor Geh. Rat	Berlin	1902/07, 1909/13
v. Noorden, Professor Geh. Rat	Wien	1902/07, 1912/20
v. Romberg, Professor Geh. Rat	München	1902/06, 1908/12
Hering, Professor Geh. Rat	Köln	1905/10
Lorenz, Professor	Graz	1905/09, 1913/21
Voit, Professor	Giessen	1905/09
Fränkel, Professor	Heidelberg	1906/10, 1912/21
Klemperer, G., Prof. Geh. Rat	Berlin	1906/10
Pässler, Professor	Dresden	1909/13, 1920/24
Spatz, Hofrat Geh. San.-Rat	München	1909/13
Brauer, Professor	Hamburg	1910/20

<sup>1</sup> Es sind in diesem Verzeichnis nur die jetzt noch Lebenden aufgeführt.

Name	Wohnort	Jahr
Curschmann, Professor	Rostock	1910/20
Grober, Professor	Jena	1910/20
Umber, Professor	Berlin	1910/20
Müller, L. R., Professor	Erlangen	1911/21
Müller, O., Professor	Tübingen	1911/21
Schittenhelm, Professor	Kiel	1912/21
Deneke, Professor	Hamburg	1913/20
Neißer, Professor	Bad Altheide	1913/21
Magnus-Levy, Professor	Berlin	1914/23
Wenckebach, Professor	Wien	1914/20
Morawitz, Professor	Leipzig	1918/21
Naegeli, Professor	Zürich	1920/24
Eppinger, Professor	Wien	1920/24
v. Bergmann, Professor Dr.	Berlin	1920/25
Schmidt, Rudolf, Professor Dr.	Prag	1920/25
Lichtwitz, Professor Dr.	Berlin	1920/25
Zinn, Professor Dr. Geh. San.-Rat	Berlin	1920/25
Volhard, Professor Dr.	Frankfurt a. M.	1921/26
Staehelin, Professor Dr.	Basel	1921/26
Hijmans van den Bergh	Utrecht	1921/26
Heubner, Professor	Berlin	1912
Meyer, Hans Horst, Professor	Wien	1922/27
Ortner, N., Professor	Wien	1922/27
Schottmüller, Professor	Hamburg	1922/27
Müller, Joh., Professor	Nürnberg	1922/27
Straub, Professor	Greifswald	1922/27
Falta, Professor	Wien	1923/28
Lommel, Professor	Jena	1923/28
Edens, Professor	Düsseldorf	1923/28
Knud Faber, Professor	Kopenhagen	1923/28
Schwenckenbecher, Professor	Marburg a. d. L.	1924/29
Liebermeister, Dr.	Düren	1924/29
Bruns, Professor	Königsberg	1925/29
Grafe, Professor	Würzburg	1925/29
Stepp, Professor	Breslau	1925/29
Strasburger, Professor	Frankfurt a. M.	1925/29
Krause, P., Prof. Dr. Geh. Med.-Rat	Münster	1926/30
Siebeck, Professor	Heidelberg	1926/30
Römheld, Dr. Geh. Hofrat	Schl. Hornegg	1926/30
Thannhauser, Professor	Freiburg	1926/30
Schlesinger, H., Professor	Wien	1926/30
Veil, Professor	Jena	1927/31
Weitz, Professor	Stuttgart	1927/31
Stadler, Professor	Plauen	1927/31
Jamin, Professor	Erlangen	1927/31
Bittorf, Professor	Breslau	1927/31
Magnus-Alsleben, Professor	Würzburg	1928/32
Mollow, Professor	Sofia	1928/32
Rostoski, Professor	Dresden	1928/32
Salle, Dr.	Berlin	1931/32

## d) Ordentliche Mitglieder:

1. Herr Dr. Achelis, W., Oberarzt des Städtischen Krankenhauses,  
Erfurt, Dalbergsweg 10.
2. „ „ Ackermann, Rudolf, Facharzt für innere Krankheiten,  
Braunschweig, Friedensallee 8.
3. „ „ Adam, C., Professor, Berlin W 15, Joachimsthaler Str. 37.
4. „ „ Adler, Abraham, Med. Univ.-Klinik, Leipzig C 1, Philipp  
Rosenthalstraße 22.
5. „ „ Adler, Hugo, Chefarzt der Lungenheilstation „Weinmann-  
stiftung“, Bockau bei Aussig a. E. (C. S. R.).
6. „ „ Adler, Oskar, Professor, Karlsbad, (C. S. R.), Marktplatz,  
Drei Mohren.
7. „ „ Adler, Siegfried, Facharzt für innere Krankheiten, Bad  
Reichenhall, Bahnhofstraße 10/0.
8. „ „ Adlersberg, D., Facharzt für innere Krankheiten, Wien I,  
Babenberger Straße 1.
9. „ „ Albacht, leitender Arzt der inneren Abteilung des Marien-  
hospitals Siegen i. W., Bahnhofstraße 27.
10. „ „ Albert, A., Ebersteinburg (Baden), Post Baden-Baden.
11. „ „ Albracht, Kurt, leitender Arzt des Städtischen Kranken-  
hauses, Stralsund, Kibsenstraße 30.
12. „ „ Aldenhoven, Heribert, Altona, Städt. Krankenhaus.
13. „ „ Allard, Eduard, Professor, Hamburg 13, Alsterchaussee 38.
14. „ „ Allendorf, Franz, Baden-Baden, Maria-Viktoria-Straße 16.
15. „ „ Alwens, Professor, Direktor des Krankenhauses Frank-  
furt a. M., Sandhof, Paul Ehrlichstr. 28.
16. „ „ Amelung, Königstein i. Ts.
17. „ „ Amrein, O., Chefarzt des Sanatoriums Altein, Arosa.
18. „ „ v. Angyán, János, o. ö. Prof., Direktor der Medizinischen  
Klinik der kgl. ung. Universität in Pécs (Ungarn).
19. „ „ Anton, Günther, Assistent d. Med. Klinik, Priv.-Dozent, Gießen.
20. „ „ Apolant, Bad Kissingen.
21. „ „ Arneth, Professor, Münster i. W., Piusallee 37.
22. „ „ Arnold, Julius, Wiesbaden, Parkstraße 30.
23. „ „ Arnoldi, Walter, Priv.-Dozent, Charlottenburg 2,  
Hartenbergstraße 9.
24. „ „ Arnspurger, H., Professor, Dresden A., Comeniusstr. 75.
25. „ „ Aschoff, Albert, San.-Rat, Berlin W 62, Landgrafenstraße 9.
26. „ „ Assmann, Herbert, Professor, Königsberg, Schubertstr. 19.
27. „ „ Auer, Alois, Chefarzt der Med. Klinik, Städt. Krankenhaus  
Frankfurt a. M.-Höchst.
28. Frl. „ Auerbach, Lisbeth, Fachärztin für innere Krankheiten,  
Köln, Bruderstraße 2.
29. Herr „ Bacmeister, A., Professor, St. Blasien (Baden).
30. „ „ Badt, San.-Rat, Wiesbaden, Bahnhofstraße 6.
31. „ „ Baer, J., Professor, Frankfurt a. M., Kl. Wiesenau 8.
32. „ „ Bäcker, Facharzt f. inn. Krankheiten, Stuttgart, Marienstr. 43.
33. „ „ Bäuml, Wirkl. Geh.-Rat, Professor, Exz., Freiburg i. Br.,  
Josefstraße 7.
34. „ „ Ballmann, E., Facharzt f. inn. Krankheiten, Oberarzt am  
Landkrankenhaus, Fulda, Bahnhofstraße.
35. „ „ Bansi, Oberarzt, Berlin S 59, Urbankrankenhaus.
36. „ „ Barkan, Georg, Professor, Direktor des Pharmakologischen  
Institutes der Universität Tartu-Dorpat (Estland).
37. „ „ Barner, Heinz, Facharzt für innere Krankheiten, Chefarzt  
der Tuberkulose-Fürsorgestelle, Wuppertal, Hinsberg-  
straße 5.

38. Herr Dr. Barrenschcn, Hermann, Prof., Universitäts-Laboratorium  
Wien XIII/1, Spohrstr. 51/1.
39. „ „ de Bary, Vorsitzender der Ärztekammer, Frankfurt a. M.
40. „ „ Bass, Erwin, Privatdozent, Oberarzt der Med. Klinik, Göttingen.
41. „ „ Bassenge, Generaloberarzt, Potsdam, Berliner Straße 3a.
42. „ „ Bauchwitz, Bamberg, Hainstraße 7.
43. „ „ Bauer, Julius, Professor, Wien IX., Mariannengasse 15.
44. „ „ Bauer, Otto, Oberarzt der inneren Abteilung des Städt.  
Krankenhauses Mainz.
45. „ „ Baumann, Fritz, Neuwied, Heddesdorfer Straße 3.
46. „ „ Baumann, Hans, Priv. Dozent, Freiburg i. Br., Runzstraße 80.
47. „ „ Baumgarten, Professor, Hagen i. W., Hohenzollernstr. 2.
48. „ „ Baumstark, Bad Homburg, Viktoriaweg 8.
49. „ „ Baur, Ludwig, Bad Nauheim, Parkstraße 40.
50. „ „ Beaucamp, C. II., Facharzt für innere Krankheiten,  
Aachen, Harscampstraße 49.
51. „ „ Becher, Erwin, Professor, Med. Klinik, Frankfurt a. M.
52. „ „ Becker, E., Direktor des Städtischen Krankenhauses  
Naumburg a. S., Raschstraße 9.
53. „ „ Becker, Victor, Facharzt für innere Krankheiten, Saar-  
brücken 1, Winterbergstraße 6.
54. „ „ Beckmann, Kurt, Professor, Direktor der inneren Abteilung  
des Katharinen-Hospitals Stuttgart.
55. „ „ Behrend, leitender Arzt des christl. Kurhospitals der  
Kinderheilstätte Siloah, Kolberg.
56. „ „ Behrenroth, Erich, leitender Arzt des Krankenhauses  
Marienstift, Braunschweig.
57. „ „ Behrens, Alfred, leit. Arzt der inneren Abteilung des Kranken-  
hauses der Diakonissenanstalten, Bad Kreuznach.
58. „ „ Behrens, Hans, Assistent der Med. Klinik Gießen.
59. „ „ Bein, G., San.-Rat, Berlin W 62, Kleiststraße 8.
60. „ „ Beisheim, Werner, leitender Arzt des Badehofsanatoriums  
Bad Salzschlirf.
61. „ „ Bellinger, Mainz, Kaiserstraße 48.
62. „ „ Beltz, Professor, Elisabeth-Krankenhaus, Aachen, Schiller-  
straße 59.
63. „ „ Bendixen, Hugo, Oberarzt der Med. Poliklinik,  
Halle a. d. Saale, Schillerstraße 49.
64. „ „ Benninghaus, Franz, Essen, Bergstraße 1.
65. „ „ Berg, Hans Heinrich, Professor, Chefarzt der Med. Klinik  
der Städt. Krankenanstalten Dortmund.
66. „ „ Berger, Wilhelm, Professor, Graz, Med. Klinik.
67. „ „ v. Bergmann, Professor, Direktor der II. Med. Klinik der  
Charité Berlin NW 6.
68. „ „ Bergmann, Hans, Dresden, „Weisser Hirsch“, Dr. Lahmanns  
Sanatorium, Silberweg 2.
69. „ „ Berliner, Max, Professor, Berlin-Charlottenburg, Bleibtreu-  
straße 20.
70. „ „ Bernhardt, Privatdozent der I. Med. Univ.-Klinik, Berlin.
71. „ „ Bernsau, Helmuth, Essen (Ruhr), Schruppstraße 3.
72. „ „ Bescht, Erich, Direktor der inneren Abteilung des Städt.  
Krankenhauses Nordhausen a. H.
73. „ „ Besold, Badenweiler (Baden), Kurplatz 4.
74. „ „ Bessau, Professor, Kinderarzt, Leipzig, Bismarckstraße 17.
75. „ „ Bettinger, leitender Arzt des Kurhauses Höchenschwand im  
Schwarzwald.
76. „ „ Bickel, A., Professor, Berlin-Steglitz, Forststraße 25.
77. „ „ Bickel, E., Geh. San.-Rat, Wiesbaden, Rheinstraße 79.
78. „ „ Bickenbach, Otto, Ass. an der I. Med. Klinik München.

79. Herr Dr. Bickhardt, Reg.-Med.-Rat, Klotzsche b. Dresden.  
80. „ „ Bieger, Chefarzt am Marienhospital, Witten a. Ruhr, Schillerstraße 2.  
81. „ „ Biehler, Wilhelm, Dr. med. et phil., Ludwigshafen a. Rh., Frankenthaler Straße 196.  
82. „ „ Bieling, Kurt, Sanitätsrat, Tannenhof, Waldsanatorium, Friedrichsroda (Thür.).  
83. „ „ Billigheimer, E., Spezialarzt für innere Krankheiten, Frankfurt a. M., Leerbachstraße 10.  
84. „ „ Bing, Leo, Facharzt für Lungenkrankheiten, Mainz, Kaiserstraße 36.  
85. „ „ Bingel, Professor, Braunschweig, Cellerstraße 37.  
86. „ „ Bingold, Kurt, Professor, Nürnberg, I. Mediz. Klinik, Krankenhaus.  
87. „ „ Birke, B., Chefarzt am Sanatorium Dr. Römppler G. m. b. H., Görbersdorf, Kreis Waldenburg.  
88. Frl. „ Birnstiel, G., Zürich, Cäcilienstraße 5.  
89. Herr „ Bittorf, Professor, Breslau, Parkstraße 6.  
90. „ „ Blum, F., Professor, Frankfurt a. M., Arndtstraße 51.  
91. „ „ Blum, Robert, Oberarzt der inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses, Augsburg.  
92. „ „ Blum, J., München-Gladbach, Viersener Straße 28.  
93. „ „ Blümel, Karl Heinz, Facharzt für Hals, Nase und Lunge, Halle a. d. Saale, Hindenburgstraße 43.  
94. „ „ Blumenfeld, Professor, Wiesbaden, Taunusstraße 4.  
95. „ „ Blumenfeldt, Ernst, Professor, Berlin W 15, Konstanzer Straße 5.  
96. „ „ Blumenthal, F., Geheimrat, Professor, Berlin W 10, Bendlerstraße 20.  
97. „ „ Bock, Georg, Chefarzt der inneren Abteilung am St. Marienhospital, Bottrop i. W., Hansastraße.  
98. „ „ Bodechtel, Priv.-Dozent, Medizinische Klinik Erlangen.  
99. „ „ Boden, Erich, Professor, Städt. Krankenhaus, Düsseldorf, Kaiserstraße 44.  
100. „ „ Boden, J., Spezialarzt für innere und Kinderkrankheiten, Köln, Riehlerstraße 1.  
101. „ „ Boeckheler, Thaner, leit. Arzt der inneren Abteilung am Ev. Diakonissen - Krankenhaus Witten-Ruhr.  
102. „ „ Bøe, Gunnar, Chefarzt des Städtischen Krankenhauses, Bergen-Norwegen.  
103. „ „ Böhles, Richard, Wiesbaden, Kaiser-Friedrich-Ring 24.  
104. „ „ Böhm, Gottfried, Professor, Med. Klinik, München 51, Lindenstraße 10.  
105. „ „ Böhme, A., Professor, Bochum, Gersteinring 87.  
106. „ „ Boenheim, Felix, dirigierender Arzt d. Inneren Abteilung II des Hufelandhospitals, Berlin-Charlottenburg, Schlüterstraße 33.  
107. „ „ Bönniger, Max, Direkt. d. Krkh. Pankow-Berlin, Parkstr. 13a.  
108. „ „ Böttner, Professor, leitender Arzt der inneren Abteilung des Krankenhauses, Königsberg, Wehnerstraße 5.  
109. „ „ Bofinger, San.-Rat, Bad Mergentheim.  
110. „ „ Bogendorfer, L., Professor, Osnabrück, Stadtkrankenhaus.  
111. „ „ Bohn, Assistenzarzt am Städt. Krankenhaus Frankfurt a. M.  
112. „ „ Bohnenkamp, Professor, Med. Klinik, Würzburg.  
113. „ „ Bondi, Samuel, Privatdozent, Wien VIII, Langegasse 67.  
114. „ „ Bonem, Paul, Facharzt f. inn. Krankheiten, Stuttgart, Schellingstr. 13.  
115. „ „ Borchardt, Professor, Königsberg, Tragheimer Kirchstr. 25.

116. Herr Dr. Braitmaier, Heinrich, Spezialarzt für innere Krankheiten, Kiel, Jägersberg 23.
117. „ „ Brandenburg, Kurt, Professor, dirig. Arzt des Virchow-Krankenh., Berlin W 10, Friedrich-Wilhelm-Straße 18.
118. „ „ Brauer, L., Professor, Direktor des Allgemeinen Krankenhauses, Hamburg-Eppendorf 20, Martinstraße 56.
119. „ „ Braun, Ludwig, Lungenfacharzt, Worms.
120. „ „ Brauns, H., Hannover, Warm-Büchenkamp 1.
121. „ „ Brednow, Walter, Priv.-Dozent der Med. Univ.-Klinik Göttingen.
122. „ „ van Breemen, Amsterdam, Keizersgracht 489.
123. „ „ Bremer, Eduard, Facharzt für innere Krankheiten, Bielefeld.
124. „ „ Bremer, Friedrich Wilhelm, a. o. Univ.-Professor, Oberarzt, I. Med. Klinik, München.
125. „ „ Brieger, Ernst, Primärarzt, Priv.-Doz., leitender Arzt der inneren Abteilung des Städt.Tuberkulosekrankenhauses Herrnprotsch, Breslau.
126. „ „ Brinkmann, J., Professor, Direktor der inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses Glauchau (Jena), An der Rasenwiese 1.
127. „ „ Brocher, W., Internist in Genf.
128. „ „ Brogsitter, C. M., dirigierender Arzt des St. Franziskastiftes, Bad Kreuznach, Rheingrafenstraße 36.
129. „ „ Brogsitter, A. M., Professor, Berlin, St. Hedwig-Krankenhaus, Große Hamburger Straße.
130. „ „ Brucks, Friedrich, Grünberg i. Schl., Bahnhofstraße 3.
131. „ „ Brühl, Th. J., Sanatorium Schönbuch b. Böblingen (Wttbg.).
132. „ „ Brugsch, Heinrich, Med. Univ.-Klinik Leipzig C 1, Johannisallee 32.
133. „ „ Brugsch, Th., Professor, Halle, Neuwerk 20.
134. „ „ Bruman, F., Assistent a. d. Med. Klinik Bern (Schweiz).
135. „ „ Bruns, L., Professor, Königsberg, Ernst-Wichert-Straße 11.
136. „ „ Büllmann, G. A., Heidenheim-Brenz, Schnaitheimerstr. 25.
137. „ „ Bürger, M., Professor, Med. Klinik, Bonn a. Rh.
138. „ „ Bürger, Rudolf, Baden bei Zürich.
139. „ „ Büttner, B., Facharzt für innere Krankheiten, leitender Arzt des Stadtkrankenhauses Reichenbach i. V.
140. „ „ Büttner, H.-E., Professor, Med. Klinik, Giessen.
141. „ „ Burger, W., Facharzt für innere Krankheiten, Karlsruhe i. B., Hoffstraße 1.
142. „ „ Burgdorf, A., Facharzt für innere Krankheiten, Oberarzt der inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses Wurzen.
143. „ „ Burwitz, Ludwig, leitender Arzt der inneren Abteilung des Amtskrankenhauses Weidenau (Sieg), Sandstraße 19.
144. „ „ Cahn-Bronner, C. E., Priv.-Dozent, leitender Arzt der inneren Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Bad Homburg v. d. H., Luisenstraße 89.
145. „ „ Campanacci, Domenico, Professor, Parma-Italien, Via Palestro 2.
146. „ „ Christ, J., San.-Rat, Wiesbaden, Rheinstraße 48.
147. „ „ Christa, Hans, Facharzt für innere Krankheiten, Köln, Beethovenstr. 10, Chefarzt der inneren Abteilung am Dreifaltigkeitskrankenhaus Köln-Braunsfeld.
148. „ „ Christian, W., Gen.-Oberarzt a. D., Facharzt für innere Krankheiten, Bremen, Humboldtstraße 19.
149. „ „ Citron, Jul., Prof., II. M. Klinik, Berlin, Kurfürstendamm 66.
150. „ „ Clairmont, P., Professor, Direktor d. chirurgischen Univ.-Klinik, Zürich 7, Schneckenmannstraße 17.

151. Herr Dr. Clemens, Professor, Direktor der inneren Abteilung am Stadt Krankenhaus in KÜchwald, Chemnitz, Kanzlerstraße 2.
152. „ „ Cobet, Rudolf, a. o. Professor der Univ. Breslau, ärztl. Direktor der Krankenanstalten der L. V. A. Berlin in Beelitz (Mark).
153. „ „ Cohn, Henrik, Dr. med. et phil., Berlin W 15, Joachimsthalerstraße 35.
154. „ „ Cornet, Hans, Bad Reichenhall.
155. „ „ Constam, Georg R., Spezialarzt für innere Krankheiten, Zürich 1, Sonnenquai 1.
156. „ „ Cremer, Max, Professor der Tierärztlichen Hochschule, Berlin NW 23, Klopstockstraße 21.
157. „ „ v. Criegern, Hildesheim, Almsstraße 32.
158. „ „ Cserna, István, Budapest, Városház u. 10, Charité-Poliklinikai Főorvos.
159. „ „ Curschmann, Fritz, Professor, Wolfen (Kr. Bitterfeld), Greppinwerke.
160. „ „ Curschmann, Hans, Professor, Direktor der Med. Klinik Rostock, Paulstraße 48a.
161. „ „ Damsch, Geh. Med.-Rat, Professor, Direktor der Med. Poliklinik, Göttingen, Nikolausstraße 22.
162. „ „ Daniel, J., Dozent, Bukarest IV, Str. Stefan Mihaileanu 2.
163. „ „ v. Dapper-Saalfels, Geh. Med.-Rat, Professor, Kissingen, Ringstraße.
164. „ „ Dautwitz, Rudolf, Pol.-Med.-Rat. Pasewalk.
165. „ „ David, D., Professor, Frankfurt a. M., Bockenheimer Landstr. 99.
166. „ „ von Decastello, Alfred, Prof., Wien VII, Burggasse 30.
167. „ „ Deicher, Heinrich, Hannover, Friederikenstift, leit. Arzt der inneren Abtlg., leit. Arzt der Tuberkulose-Fürsorgestelle für den Landkreis Hannover und Linden.
168. „ „ Deike, Erich, München-Gladbach, Kaiserstraße 165.
169. „ „ Deist, H., Chefarzt der Lungenheilstätte, Facharzt f. inn. Medizin, Überrauch bei Isny (Württ. Allgäu).
170. „ „ Delhougne, Franz, Privatdozent, Bonn a. Rh., Baumschul-Allee 6.
171. „ „ Denck, Paul, Stendal, Am Dom 1.
172. „ „ Deneke, Th., Professor, ärztl. Direktor d. Allgem. Krankenhauses, Hamburg 37, Mittelweg 68.
173. „ „ Deneke, G., Professor, Bethesda-Krankenhaus, Duisburg, Vom Rathstraße 21.
174. „ „ Dengler, Baden-Baden, Hohenlohestraße 1.
175. „ „ Dennig, Helmut, Professor, Stettin-Nentorney, Arndstr. 27a.
176. „ „ Dercum, Wiesbaden, Friedrichstraße 16.
177. „ „ Dessauer, Josef, Nürnberg, Sulzbacher Straße 3.
178. „ „ Determann, Hofrat, Prof., Wiesbaden, Paulinenstraße 4.
179. „ „ Deupmann, Chefarzt am Prosperhospital, Recklinghausen.
180. „ „ Deusch, Professor, leitender Arzt der inn. Abteilung des Diakonissenhauses, Freiburg i. Br., Burgunderstraße 8.
181. „ „ Deycke, Professor, Lübeck, Fritz-Reuter-Straße 9.
182. „ „ Dietlen, Hans, Prof., Landeskrankenhaus, Homburg-Saar.
183. „ „ Dirr, Otto, Pforzheim, Leopoldstraße 2.
184. „ „ Disqué jun., Ludwig, Potsdam, Allee nach Sanssouci 3.
185. „ „ Doenecke, Assistenzarzt der Med. Univ.-Klinik, Frankfurt a. M.-Sachsenhausen.
186. „ „ Doepke, Karl, Oberarzt am Städt. Krankenhaus, Bamberg, Bundleshof 8.
187. „ „ Doerr, Fritz, Spezialarzt für innere Krankheiten, Ludwigshafen, Prinzregentenstraße 15.



188. Herr Dr. Donalies, Heinz, Assistent der Med. Univ.-Klinik Bonn.  
 189. „ „ Döring, Dassow (Mecklenburg).  
 190. „ „ Dörken, Fritz, Facharzt für innere Krankheiten, Barmen-Wuppertal, Obere Lichtenplatzerstr. 257.  
 191. „ „ Dorn, Erwin, Chefarzt der Lungenheilstätte Charlottenhöhe bei Calmbach (Württemberg).  
 192. „ „ v. Domarus, Direktor d. inneren Abt. d. Auguste-Viktoria-Krankenhauses, Berlin-Weißensee.  
 193. „ „ Dorendorf, H., Professor, dir. Arzt des Krankenhauses Bethanien, Berlin W 15, Kurfürstendamm 215.  
 194. „ „ Dotzel, Ed., Facharzt für innere Krankheiten, Krefeld, Ostwall 122.  
 195. „ „ Dovszewski, Erwin, dirig. Arzt des Theresienkrankenhauses Mannheim, Chefarzt der inneren Abteilung.  
 196. „ „ Dreesen, Hans, Chefarzt d. Krankenhauses d. barmh. Brüder, Trier, Katharinenufer 9.  
 197. „ „ Drehsen, H., Facharzt für innere Krankheiten und Röntgenkunde, Chefarzt des Städt. Krankenhauses Saarlouis.  
 198. „ „ Dresel, Kurt, a. o. Professor, Spez.-Arzt für innere Krankheiten, Dir. d. Städt. Krankenhauses Berlin-Britz, Berlin W 35, Margaretenstraße 4.  
 199. „ „ Dreyfuss, Georges L., Prof., Direktor der Abtlg. für Nervenranke am Städt. Krankenhaus, Frankfurt a. M., Waidmannstraße 18.  
 200. „ „ Druckenmüller, San.-Rat, Wiesbaden, Taunusstraße 11.  
 201. „ „ Dührenheimer, Felix, Nervenarzt, Wiesbaden, Wilhelmstraße 34.  
 202. „ „ Dünner, Oberarzt, Berlin-Charlottenburg, Schillerstraße 12/13, ärztlicher Direktor des Hospitals Buch-West.  
 203. „ „ Dürbeck, Karl, Chefarzt des Krankenhauses Bethesta, Elberfeld.  
 204. „ „ Eberstadt, F., Spezialarzt f. inn. Krankh., Frankfurt a. M., Reuterweg 67.  
 205. „ „ Edelmann, Adolf, Wien XIX, Kreindlgasse 15.  
 206. „ „ Edens, Professor, Düsseldorf, Moorenstraße 5.  
 207. „ „ Effing, Chefarzt der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses, Beuthen (Oberschlesien).  
 208. „ „ Ehrhard, Geh. San.-Rat, Geisenheim a. Rh., Römerberg 9.  
 209. „ „ Ehrmann, Professor, Berlin W 15, Kurfürstendamm 48/49.  
 210. „ „ Eichhorn, J. W., Lungenfacharzt, Köln, Hohenstaufenring 60.  
 211. „ „ Eichler, Felix, Facharzt für innere Krankheiten, Mitinhaber des Sanatoriums Liebenstein, Bad Liebenstein i. Thür.  
 212. „ „ Eickenbusch, Fritz, Oberarzt der medizinischen Klinik der Städt. Krankenanstalten Essen, Kulshammer Wall 42.  
 213. „ „ Eimer, Karl, Privatdoz., Marburg a. d. Lahn, Univ.-Klinik.  
 214. „ „ Einstoss, Eduard, Wiesbaden, Wilhelmstraße 60.  
 215. „ „ Eisenhardt, Willi, Med.-Rat, Königsberg i. Pr., Vorder-Rossgarten 48/II.  
 216. „ „ Eisenschimmel-Eisen, Otto, Kurarzt, Bad Gastein, Hotel Salzburger Hof.  
 217. „ „ Eismayer, Gottfried, Privatdozent, Assistenzarzt der Med. Klinik, Göttingen.  
 218. „ „ Eisner, Gg., leitender Arzt des Krankenhauses am Südufer, Berlin W 35, Lützowstraße 59.  
 219. „ „ Eitel, Josef, Düsseldorf, Wehrhanstraße 58.  
 220. „ „ Elias, Herbert, Professor, I. Med. Klinik, Wien IX, Lazarettgasse 14.

221. Herr Dr. Ellinger, Philipp, Professor für Pharmakologie u. Direktor d. Pharmakolog. Instituts d. Med. Akademie Düsseldorf, Moorenstraße 5.
222. „ „ Embden, G., Professor, Physiol. Institut, Frankfurt-Süd.
223. „ „ Engel, Arthur, Assistent an der ersten Universitätsklinik Serafimer-Krankenhaus Stockholm.
224. „ „ Engel, Karl, Professor Dr., Chefarzt der int. Abteilung der Apponyipoliklinik Budapest.
225. „ „ Engelhard, Arnold, Privatdozent, Chefarzt der Med. Abt. am Krankenhaus r. d. I., München, Ismaningerstr.
226. „ „ Enger, Assistenzarzt am Städt. Krankenhaus Frankfurt a. M.
227. „ „ Enoch, Bad Nauheim, Kurstraße 11.
228. „ „ Eppinger, Hans, Professor, Direktor der Med. Univ.-Klinik Köln-Lindenburg.
229. „ „ Ernst, Hans, Generaloberarzt a. D., Facharzt für inn. Krankheiten, Chefarzt des Kaiserin-Friedrich-Krankenhauses Cronberg i. Taunus.
230. „ „ Eskuchen, K., Prof., leit. Arzt d. inn. Abt. d. Krankenstiftes Zwickau, Bahnhofstraße 2.
231. „ „ Eversbusch, Gustav, Schömberg b. Wildbad, San. Schwarzwaldheim.
232. „ „ Ewig, W., Professor, Oberarzt der Med. Univ.-Klinik Köln-Lindenburg.
233. „ „ Faber, Arne, Dänisches Rote Kreuz Viborg, Jütland, Osterled 10.
234. „ „ Faber, Knud, Professor, Med. Klinik, Kopenhagen.
235. „ „ Fackenheim, Willy, Wiesbaden, Bärenstraße 7.
236. „ „ Fahr, George, Professor, Minneapolis, Minnesota.
237. „ „ Frhr. v. Falkenhausen, Mortimer, Professor, Assistent der Medizinischen Poliklinik, Breslau.
238. „ „ Falta, W., Professor, Wien IX, Franckgasse 2.
239. „ „ Feer, E., Professor, Zürich, Freiestraße 108.
240. „ „ Fejes, Ludwig, Professor, Berlin W 62, Lützowplatz 5.
241. „ „ Feldmann, Karl, Assistent am St. Hedwig-Krankenhaus Berlin.
242. „ „ Felix, Kurt, a. o. Professor, München, Ruffinistraße 14.
243. „ „ Fesevur, H. J. Ph., Geneesheer-Directeur van het Ziekenhuis te Deventer.
244. „ „ Feuereisen, Walter, Assistent der II. deutschen Med. Univ.-Klinik Prag II/499.
245. „ „ Feuerhake, Ernst, Facharzt für innere Krankheiten, Hannover O, Scharnhorststraße 20.
246. „ „ Fingerhuth, Max, Assistent an der Med. Univ.-Klinik Zürich.
247. „ „ Finkelnburg, Professor, Bonn, Lennéstraße 45.
248. Frl. „ „ Firgau, Lotte, Königsberg, Steindamm 10a.
249. Herr „ „ Fischer, A. Gustav, Assistenzarzt der Med. Univ.-Klinik Giessen, Friedrichstraße 39.
250. „ „ Fischer, Fritz, Kurarzt in Karlsbad (C. S. R.), Marktplatz, Escomptebank.
251. „ „ Fischer, Jos., Bad Nauheim, Goethestraße 8.
252. „ „ Fischer, Moritz, Geh. San.-Rat, Stuttgart, Herdweg 59.
253. „ „ Fischer, Werner, München-Borstei, Voitstraße 12.
254. „ „ Flach, Städt. Krankenhaus, leitender Arzt der inneren Abteilung, Frankenthal.
255. „ „ Flater, Adolf, Facharzt für innere Krankheiten, Stettin, Lindenstraße 30.
256. „ „ Flatow, Egon, Facharzt für innere Krankheiten, Berlin-Schmargendorf, Augusta-Viktoria-Straße 62.

257. Herr Dr. Fleisch, Alfred, Professor, Dorpat.  
 258. „ „ Foerst, Gummersbach i. Rhld.  
 259. „ „ Foerster, Alfons, Prof., Chefarzt der inneren Abteilung des Juliusspitals, Würzburg, Ludwigstraße 29.  
 260. „ „ Foerster, Ottfr., Professor, Breslau, Tiergartenstr. 83/85.  
 261. „ „ Fraenkel, Albert, Professor, Heidelberg, Blumenthalstr. 21.  
 262. „ „ Fränkel, Ernst, a. o. Professor, Berlin NW 52, Spenerstraße 31.  
 263. „ „ Fränkel, Kurt, Frankfurt a. M., Mainzer Landstraße 51.  
 264. „ „ Franck, Rud., Ass.-Arzt d. Med. Univ.-Klinik, Leipzig N 22, Gohliserstraße 17.  
 265. „ „ Franck, Facharzt für innere Krankheiten, Hof a. d. Saale, Altstadt 30.  
 266. „ „ Frank, E., Professor, Breslau 13, Reichspräsidentenplatz 8  
 267. „ „ Franke, K., Assistent der Med. Klinik Halle a. d. Saale.  
 268. „ „ Franke-Stehrmann, Wolfgang, Jena, Hausbergstraße 6.  
 269. „ „ Frehse, Chefarzt des Kreiskrankenhauses, Cöthen (Anhalt).  
 270. „ „ Freund, Professor, Dr. med. et phil., Münster i. W., Westring 12.  
 271. „ „ Freund, Rudolf, Assistent der II. Med. Klinik der Charité, Berlin NW 6.  
 272. „ „ Frey, Walter, Professor, Bern, Direktor der Med. Universitäts-Klinik.  
 273. „ „ Frick, Karl, dirigierender Arzt der inneren Abteilung des Marienhospitals, Köln, Riehlerstraße 23.  
 274. Fr. „ „ Friedmann, Villingen (Schwarzwald), Niederestraße 24.  
 275. Herr „ „ von Friedrich, L., Prof., Budapest V, Vilmos csaszar.  
 276. „ „ Friedrichsen, Fritz, San.-Rat, Bad Neuenahr, Mittelstr. 59.  
 277. „ „ Fries, Wilhelm, Oberarzt am Städtischen Krankenhaus Pirmasens.  
 278. „ „ Fritz, Ober-Reg.- und Med.-Rat, Wiesbaden, Versorgungskuranstalt.  
 279. „ „ Fritzsche, Heinrich, San.-Rat, Bahnarzt, Leipzig, Felixstraße 6.  
 280. „ „ Fürer, C., München, Möhlstraße 21—2.  
 281. „ „ Fürth, Lothar, Wien VIII, Schmidgasse 14.  
 282. „ „ Gabbe, Erich, Professor f. inn. Med., Chefarzt des evang. Diakonissenhauses, Bremen 1, Rembertistraße 88.  
 283. „ „ Gäbert, Erich, Facharzt für innere Krankheiten und Röntgenkunde, leitender Arzt der inneren Abteilung des Stadt- und Bezirkskrankenh., Freiberg i. S., Turnerstraße 8.  
 284. „ „ Gänsslen, Max, Professor, Tübingen, Med. Univ.-Klinik.  
 285. „ „ Gagel, Breslau, Wenzel Hanke-Krankenhaus.  
 286. „ „ Gantenberg, Oberarzt der Med. Klinik, Münster i. W.  
 287. „ „ Ganter, G., Professor, Med. Poliklinik, Rostock.  
 288. „ „ Gaupp, O., Chefarzt der inneren Abteilung des Waldpark-Krankenhauses, Dresden-A., Prager Straße 57.  
 289. „ „ Gebhardt, Fritz, Assistent an der Med. Univ.-Poliklinik, Leipzig.  
 290. „ „ Gehrig, Hans, Reg.-Med.-Rat, Magdeburg, Breiter Weg 175/177.  
 291. „ „ Geissler, Gerhard, Oberarzt d. inn. Abteilung des Städt. Krankenhauses, Heilbronn.  
 292. „ „ Gerhartz, Heinrich, Dr. med. et phil., Bonn, Herwarthstraße 17.  
 293. „ „ Gernsheim, Fritz, Spezialarzt für Magen- und Kinderkrankheiten, Worms, Schloßgasse 2.

294. Herr Dr. Géronne, A., Oberarzt, Direktor der Med. Klinik der Städt. Krankenanstalten, Wiesbaden, Paulinenstr. 9.
295. „ „ Gerson, Max, Kassel-Wilhelmshöhe, Sanatorium.
296. „ „ Gessler, Professor, Wuppertal-Barmen, Sanderstraße 12.
297. „ „ Giegler, Gustav, Facharzt f. innere Medizin und Röntgenologie, Halberstadt, Lindenweg 38.
298. „ „ Gierlich, N., Professor, Wiesbaden, Luisenstraße 6.
299. „ „ Gigon, Professor, Basel, Feierabendstraße 15.
300. „ „ Gillert, Ernst, Facharzt für innere und Infektionskrankheiten, Berlin-Lichterfelde, Drakestraße 10.
301. „ „ Gissel, Heinrich, II. Med. Klinik Rostock, Chir. Klinik.
302. „ „ Ritter von Gintl, Karlsbad (C.S.R.), Stadt Karlsruhe.
303. „ „ Glanz, Facharzt für innere Krankheiten, Gotha, Walterhäuserstraße 22.
304. „ „ Gloor, Hans Ulrich, Privatdozent, Med. Univ.-Klinik, Zürich, Stockerstraße 47.
305. „ „ Gloor, Walter, Oberarzt d. Med. Klinik, Zürich.
306. „ „ Glück, Martin, Facharzt für innere Krankheiten, Ulm a.D., Promenade 3.
307. „ „ Gmeiner, Med.-Rat, Dresden, Lüttichauerstraße 31.
308. „ „ Goerdts, Chefarzt am Marienhospital Herne (Westf.), Schäferstraße 11.
309. „ „ Goette, Kurt, Privatdozent, Med. Univ.-Klinik, Heidelberg.
310. „ „ Götting, Herm., Facharzt f. inn. Medizin, Rheydt, Viktoriastraße 34.
311. „ „ Götz, Otto, Facharzt für innere Krankheiten, ärztl. Direktor des Marienhospitals Stuttgart, Neckarstraße 42.
312. „ „ Goldscheider, Alfred, Geh. Med.-Rat, Professor, Berlin W, Steinplatz 3.
313. Frau „ Goldschmidt, Margot, Med. Univ.-Klinik, Frankfurt a.M.
314. „ „ Gollwitzer-Meier, Prof., Altona, Museumstraße 23.
315. Herr „ Gorbatow, Alex, Facharzt für innere Krankheiten in Helsingfors, Bangatan 1 B.
316. „ „ Gorke, Hans, Chefarzt d. inneren Abtlg. d. Vinzenzspitals Duisburg, Düsseldorfer Straße 5.
317. „ „ Gotsch, Karl, Assistent der II. deutschen Med. Univ.-Klinik Prag II/499.
318. „ „ Gottschalk, Alfred, Direktor der chemischen Abteilung am Städt. Krankenhaus Stettin, Dunkerstraße 30.
319. „ „ Grafe, Erich, Professor, Med. Klinik, Würzburg.
320. „ „ Graubner, Kurhaus Bühler-Höhe bei Baden-Baden.
321. „ „ Gress, F., Kissingen, Ludwigstraße 18.
322. „ „ Greving, Professor, Schweinfurt.
323. „ „ Griesbach, Walter, Professor, Hamburg, Rotenbaumchaussee 30.
324. „ „ Grimm, H., Landau (Pfalz).
325. „ „ Grimm, Med.-Rat, Lauenburg i. Pommern, Paradestraße 11.
326. „ „ Grober, Professor, Direktor des Instituts f. phys. Therapie, Jena, Erfurter Straße 18.
327. „ „ Groedel, Franz, Professor, Bad Nauheim, Terrassenstr. 2—4.
328. „ „ Groß, Professor, Saarbrücken, Nußbergterrasse 310.
329. „ „ Groß, Eberhard, Professor, Wuppertal-Elberfeld, Kronprinzenallee 115.
330. „ „ Grote, F., Spezialarzt für innere und Nervenkrankheiten, ärztl. Leiter des Sanatoriums Sonnmatt-Luzern.
331. „ „ Grote, L., Professor, Frankfurt a. M., Rubensstraße 28.
332. „ „ Gruber, Georg B., Professor, Vorstand des pathologischen Instituts Göttingen, Plankstraße 8.

333. Herr Dr. Grünbaum, Edgar, Facharzt für innere und Nervenkrankhe,  
Eisenach, Goethestraße 23.
334. „ „ Grund, Professor, Med. Poliklinik, Halle a. S., Bernburger  
Straße 25a.
335. „ „ Grunke, Med. Klinik, Halle.
336. „ „ Gudzent, Prof., Berlin-Grunewald, Winklerstraße 1.
337. „ „ Günther, Hermann, Universitäts-Frauenklinik, Gießen  
(Lahn).
338. „ „ Günzburg, Alfred, San.-Rat, Frankfurt a. M., Eschersheimer  
Landstraße 7.
339. „ „ Guggenheimer, Hans, Prof., Berlin W 62, Landgrafenstr.19.
340. „ „ Guhr, Michael, Chefarzt, Westerheim, Tatvanská Polianká,  
Tschecho-Slowakei.
341. „ „ Gundermann, Wilh., Professor, Friedberg (Hessen), Städt.  
Krankenhaus.
342. „ „ Guttentag, Assistenzarzt d. Med. Klinik, Frankfurt a. M.,  
Eschenbachstraße 14.
343. „ „ Gutzeit, Professor, Breslau 16, Bersigstraße 50.
344. „ „ Gysi, Hermann, Berlin-Neukölln, Kaiser-Friedrich-Straße 55.
345. „ „ Haase, Nikolaus, leitender Arzt des Diakonissenhauses,  
Poznan-Posen, Ul. Matejki 3.
346. „ „ Hach, Kurt, leitender Arzt d. inn. Abteilung a. Deutschen  
Krankenhaus, Riga (Livland), Kirchenstraße 13.
347. „ „ Haemmerli-Schindler, Theodor, Zürich 7, Hohenbühl-  
straße 1.
348. „ „ Härle, Ober-Reg.- und Med.-Rat an der Versorgungskur-  
anstalt Waldeck bei Nagold (Württemberg).
349. „ „ Haggenev, Chefarzt der inneren Abteilung des St. Josef-  
hospitals, Elberfeld, Brillerstraße 12.
350. „ „ Hagenmiller, Theodor, Nürnberg, Hauptmarkt 6.
351. „ „ Hahn, Arpad, Zagreb (Jugoslavien), Med. Klinik, Drasković,  
Gasse 19.
352. „ „ Hahn, Hermann, Reichenbach (Vogtland).
353. „ „ Hahn, Leo, Teplitz-Schönau, Lindenstraße 15.
354. „ „ Hahndorff, Bad Nauheim, Bismarckstraße 12.
355. „ „ Hahnebutth, Facharzt für innere Krankheiten, Herrenalb,  
Sanatorium.
356. „ „ Hammer, Professor, Heidelberg, Kronprinzenstraße 1.
357. „ „ Hanack, Facharzt für innere Medizin und Assistenzarzt  
am Landes-Krankenhaus, Kassel.
358. „ „ Handmann, E., Döbeln (Sa.), Schlageterstraße 6.
359. „ „ Handovsky, Professor, Med. Klinik, Göttingen.
360. „ „ Hanfland, Buer (Westfalen), Romanusstraße 32.
361. „ „ Hänsch, Reg.-Med.-Rat, Breslau, Charlottenstraße 40.
362. „ „ Hansen, Karl, Prof., Lübeck, Allg. Krankenhaus.
363. „ „ Hanssen, Olav, Professor, Med. Univ.-Klinik, Oslo.
364. „ „ Hantschmann, Leo, Assistent an der Med. Klinik  
Königsberg.
365. „ „ Happel, San.-Rat, Wiesbaden-Biebrich, Mainzer Straße 25a.
366. „ „ Hapich, Chefarzt am Elisabethstift, Darmstadt,  
Steinstraße 23.
367. „ „ Haring, Wilhelm, Med. Klinik, Halle a. S.
368. „ „ Harms, Chr., Mannheim, L 14. 9.
369. „ „ Harpuder, Karl, Dir. d. Forschungs-Instituts, Wiesbaden,  
Schützenhofstraße 4.
370. „ „ Harras, Bad Dürkheim (Baden).
371. „ „ Hartl, Karl, Med. Klinik, Lindenburg, Köln-Lindenthal.

372. Herr Dr. Hartleben, Stabsarzt, München 19, Voitstraße 10.  
 373. „ „ Hartmann, Eugen, Med. Univ.-Klinik, Breslau 16.  
 374. „ „ Hartmann, Fritz, a. o. Universitätsprofessor, Vorstand  
 d. Univ.-Nerven-Klinik, Graz 3, Zinzendorfstraße 21.  
 375. „ „ Hartwich, A., Professor, Oberarzt der Med. Klinik, Frank-  
 furt a. M.  
 376. „ „ Haug, Hermann, Bad Mergentheim (Württemberg).  
 377. „ „ Haupt, Bad Soden i. T.  
 378. „ „ Hauschild, Kurt, Greiz i. V., Heinrichstraße 1.  
 379. „ „ Hausmann, M., St. Gallen, Scheffelstraße 1.  
 380. „ „ Haverbeck, Facharzt für innere Medizin, Hannover.  
 381. „ „ Hedinger, Max, Baden-Baden, Ludwig-Wilhelms-Platz 4.  
 382. „ „ Hegler, C., Professor, Hamburg 5, Lohmühlenstraße 3.  
 383. „ „ Heichelheim, S., Frankfurt a. M., Stauffenstraße 31.  
 384. „ „ Heilmeyer, Ludwig, Privatdozent, Univ.-Klinik, Jena.  
 385. „ „ Heilner, Prof., Med. Poliklinik, München, Rückertstraße 7.  
 386. „ „ Heineke, Albert, Badenweiler, Kuranstalt Villa Hedwig.  
 387. „ „ Heister, Wiesbaden, Wilhelmstraße 60.  
 388. „ „ Hemmerling, H. J., Facharzt für innere Krankheiten,  
 Düsseldorf, Prinz-Georg-Straße 122.  
 389. „ „ Hemsens, Hans, Oberarzt der inneren Abteilung am kathol.  
 Krankenhaus Maria Hilf, München-Gladbach.  
 390. „ „ Henius, Kurt, Professor, Berlin W 62, Landgrafenstraße 9.  
 391. „ „ Henkel, Gerhard, Oberstdorf i. Allgäu, Sanatorium  
 Stillachhaus.  
 392. „ „ Henning, N., Privatdozent, Leipzig C. 1, Johannisallee 32.  
 393. „ „ Herbst, Privatdozent, Assistenzarzt der Med. Univ.-  
 Poliklinik, Königsberg i. Pr.  
 394. „ „ Hering, E., Geh. Med.-Rat, Professor, Köln-Lindenthal,  
 Stelzmannstraße 26.  
 395. „ „ Hermann, F., Facharzt für innere Krankheiten, Bremen,  
 Dobbenweg 4.  
 396. „ „ Herrmann, August, Dr. med. et phil., Hamburg 26,  
 Hammerlandstraße 37.  
 397. „ „ Herxheimer, Professor, Vorstand d. Patholog. Instituts der  
 Städt. Krankenanstalten, Wiesbaden.  
 398. „ „ Herzog, Fritz, Sanatorium Speyerershof, Heidelberg.  
 399. „ „ Herzog, Paul, Med. Klinik, Zagreb (Jugoslawien).  
 400. „ „ Hess, Hans Heinrich, Facharzt für innere Krankheiten,  
 Bad Nauheim, Kurstraße 14.  
 401. „ „ Hess, K., San.-Rat, Bad Nauheim, Kurstraße 14.  
 402. „ „ Hess, Otto, Professor, Bautzen, Wallstraße 7.  
 403. „ „ Hess, Otto, Professor, Direktor der Städtischen Kranken-  
 anstalten, Bremen.  
 404. „ „ Hesse, A., San.-Rat, Bad Kissingen, Prinzregentenstraße.  
 405. „ „ Hessel, Georg, Assistent der Städtischen Krankenanstalten  
 Frankfurt a. M., Unter den Platanen 7.  
 406. „ „ Hetényi, Stephan, Primarius d. Charité-Poliklinik, Assistent  
 der I. Med. Klinik, Budapest V, Vilmosczászár ul. 48.  
 407. „ „ Hetzer, Walter, Merseburg, Gotthardtstraße 37.  
 408. „ „ Heubner, W., Professor, Pharmakolog. Institut der Friedrich-  
 Wilhelms-Universität Berlin NW 7, Dorotheenstr. 28.  
 409. „ „ Heupke, Wilhelm, Priv.-Dozent, Buschlag i. H., Bogenolg. 12.  
 410. „ „ Heyer, Karl, Chefarzt des Asthmakrankenhauses M.-Glad-  
 bach, Regentenstraße 9.  
 411. „ „ Heymann, Paul, Facharzt für innere Krankheiten, Essen,  
 Hindenburgstraße 81.  
 412. „ „ Hildebrand, Assistenzarzt d. Med. Klinik, Frankfurt a. M.

413. Herr Dr. Hildebrandt, Professor, Gießen, Pharmakol. Institut.  
 414. „ „ Hildebrandt, W., Professor, leitender Arzt der inneren  
 Abteilung des Diakonen-Krankenhauses Duisburg.  
 415. „ „ Hiller, Friedrich, Professor, München, II. Med. Klinik,  
 Facharzt für innere und Nervenkrankheiten.  
 416. „ „ Hirsch, Paul, Professor, Oberursel (Taunus), Aumühlenstr. 2.  
 417. „ „ Hirsch, S., Oberarzt, Städt. Krankenhaus, Sandhof, Frank-  
 furt a. M., Brentanostraße 14.  
 418. „ „ Hirschberg, Martin, Berlin, Brandenburgischestraße 46.  
 419. „ „ Hirschfeld, Hans, a. o. Professor an der Universität  
 Berlin NW 40, Alt-Moabit 110.  
 420. „ „ His, Caspar, Geh. Med.-Rat, Prof., Direkt. d. I. Med. Klinik,  
 Berlin NW 6, Schumannstraße 21.  
 421. „ „ Hochrein, Max, Oberarzt, Med. Klinik, Leipzig.  
 422. „ „ Hock, Assistenzarzt am St. Elisabeth-Krankenhaus Bonn.  
 423. „ „ Höpfner, H., Oberarzt u. Leit. d. inn. Abt. des Kranken-  
 hauses Hameln (Weser).  
 424. „ „ von Hoesslin, H., Professor, Berlin NW 15, Fasanenstraße 27.  
 425. „ „ Hoestermann, E., Leit. d. inn. Abt. d. Städt. Bürgerhospitals  
 u. Herzjesukrankenhauses, Trier, Kochstraße 3.  
 426. „ „ Hoff, F., Privatdozent, Oberarzt der Med. Univ.-Klinik  
 Königsberg i. Pr., Walterstraße 2 III.  
 427. „ „ Hohlweg, H., Professor, Köln, Gereonshof 17.  
 428. „ „ Holler, Gottfried, Dozent, Allg. Krankenhaus, Wien, Lange-  
 gasse 67.  
 429. „ „ Holste, Arnold, Professor der Pharmakologie und Direktor  
 des Pharmakologischen Instituts der Universität  
 Belgrad, Bulevar Oslobodjenja 16.  
 430. „ „ Holtmeier, Otto, Facharzt für innere und Nervenkrank-  
 heiten, Bielefeld, Detmolder Straße 2.  
 431. „ „ Holzer, Paul, Chemnitz, Kronenstraße 1.  
 432. „ „ Holzmann, Max, Ass. a. d. Med. Univ.-Klinik Zürich.  
 433. „ „ Homann, Ernst, Facharzt für innere Medizin, Leiter der  
 inn. Abteilung des Krupp'schen Berthakrankenhauses  
 Rheinhausen, Frimersheim (Niederrhein), Viktoriastr. 26.  
 434. „ „ Hopmann, R., Privatdozent, dir. Arzt der inneren Abtlg.  
 am Städtischen Krankenhaus, Köln-Mülheim, Prinz-  
 Heinrich-Straße 2.  
 435. „ „ Hoppe, Gustav, Köln, Med. Klinik Lindenburg.  
 436. „ „ Hoppe-Seyler, Professor, Geh. Med.-Rat, Kiel, Forstweg 3.  
 437. „ „ Horn, Friedrich, Assistenzarzt am Städtischen Krankenhaus,  
 Wiesbaden.  
 438. „ „ Horowitz, Anselm, Parksanatorium, Goisern, Ob.-Österr.  
 439. „ „ Horsters, Privatdozent, Med. Klinik, Halle a. S.  
 440. „ „ Horvai, L., Chefarzt des Liget-Sanatoriums, Budapest VI,  
 Benczur-u. 47.  
 441. „ „ Huber, Oskar, Professor, Direktor des Städt. Krankenhauses,  
 Berlin-Schöneberg, Badensche Straße 56.  
 442. „ „ Hubert, Georg, Bad Nauheim, Sanatorium Groedel.  
 443. „ „ Hübener, G., Bad Nauheim, Karlstraße 19.  
 444. „ „ Hueck, Wilh., Chefarzt der inneren Abteilung des Städt.  
 Krankenhauses Lüdenscheid i. W., Siegerstraße 50.  
 445. „ „ Hülse, Professor, Med. Klinik, Halle a. d. S.  
 446. „ „ Hürter, Professor, Oberarzt der inneren Abteilung am  
 Städt. Krankenhaus, Mainz, Auf der Bastei.  
 447. „ „ Hufschmidt, Facharzt für innere und Nierenkrankheiten,  
 Barmen, Engelstraße 11.

448. Herr Dr. Hyjmans van den Bergh, Professor, Direktor der Med. Klinik Utrecht, Huis ter Heide.
449. „ „ Ignatowski, A., Professor, Belgrad, Jugoslawien, Deligradska 35.
450. „ „ Imhäuser, Priv.-Dozent, leitender Arzt der inneren Abteilung am Krankenhaus Milbitz in Gera, Hindenburgstr. 5 I.
451. „ „ Ingvar, Professor, Direktor der Med. Klinik Lund.
452. „ „ Isaac, Professor, Frankfurt a. M., Kettenhofweg 112.
453. „ „ Isenschmid, Professor, Bern, Hirschgraben 6.
454. „ „ Isserlin, M., Bad Soden i. Ts.
455. „ „ Jació, N., Professor, Wien VIII, Schlüsselgasse 22.
456. „ „ Jacob, Ludwig, Prof., ärztlicher Direktor des St. Josefstitfes Bremen.
457. „ „ Jacobi, J., Privatdozent der Med. Klinik, Bonn.
458. „ „ Jacobsthal, Privatdozent, Pathol. Institut des Allgem. Krankenhauses St. Georg, Hamburg, Papenhuderstr. 31.
459. „ „ Jagdhold, H., Dr. Lahmanns Sanatorium Weißer Hirsch, Dresden.
460. „ „ Jahn, Dietrich, Priv.-Doz., New York, Internation house 500 Avenue fide Denie.
461. „ „ Jakoby, Hans, Dresden-A., Sedanstraße 4.
462. „ „ v. Jaksch-Wartenhort, R., Hofrat, Professor, Prag II/1808, Fügnerplatz 5.
463. „ „ Jamin, E. F., Professor, Erlangen, Schillerstraße 25.
464. „ „ Jansen, B. C. P., Professor, Direktor des physiologisch-chemischen Institutes der Universität Amsterdam (Holland).
465. „ „ Jansen, Wilhelm, Professor, Bonn, Kronprinzenstraße 39.
466. „ „ Janssen, S., Professor, Direktor des Pharmakologischen Institutes, Freiburg i. Br., Katharinenstraße 39.
467. „ „ Janssen, V., San.-Rat, Jena, Sofienstraße 1.
468. „ „ Jastrowitz, Halle a. S., Händelstraße 26.
469. „ „ Jelito, Fritz, leitender Arzt der inneren Abteilung des Diakonissenhauses, Mannheim, Augusta-Anlage 9.
470. „ „ Jenke, Martin, Oberarzt der Med. Klinik, Freiburg i. Br., Albertstraße 4.
471. „ „ Jessen, F., Professor, Geh. San.-Rat, Aumühle b. Hamburg, Pfingstholzallee 5.
472. „ „ Jessen, H., leitender Arzt des Waldsanatoriums, Davos.
473. „ „ Jezler, Adolf, I. Assistent der Med. Klinik Basel.
474. „ „ Joachim, Gerhard, Professor, Königsberg, Schillerstr. 19 a.
475. „ „ Joerdens, San.-Rat, leitender Arzt des Städt. Krankenhauses, Landshut i. B., Seligenthaler 7.
476. „ „ Johannessohn, Fritz, Mannheim-Freudenheim, Nadlerstr. 40.
477. „ „ John, Chefarzt der inneren Abteilung am St. Marien-Krankenhaus, Mülheim a. d. Ruhr, Eppinghoferstraße.
478. „ „ Joos, Gustav, Assistent der Med. Univ.-Klinik Göttingen.
479. „ „ Jürgens, Georg, Professor, dirigierender Arzt des Krankenhauses Urban, Berlin-Zehlendorf, Gartenstraße 6.
480. „ „ Jung, Willi, Chefarzt des Willehadhauses vom Roten Kreuz und leit. Arzt der inneren Abteilung, Bremen, Osterstraße 1.
481. „ „ Käding, Kurt, Privatdozent, Oberarzt, Med. Klinik, Delmenhorst.
482. „ „ Kämmerer, Hugo, Professor, München, Ziemssenstraße 1a.
483. „ „ Kahler, Hermann, Priv.-Dozent, Wien IX, Günthergasse 1.
484. „ „ Kahn, Walter, Tel-Aviv, Hotel Métropole, Palästina.



485. Herr Dr. Kaliebe, Max, Facharzt für innere Medizin, Ostseebad Kolberg, Friedrichstraße 7.
486. „ „ Kalk, Heinz, Priv.-Doz., Berlin W 62, Burggrafenstraße 2a.
487. „ „ Kalsner, Wilhelm, Marienbad, Hotel Paris.
488. „ „ von Kapff, Wilhelm, Bad Kissingen.
489. „ „ Karakascheff, J., Direktor des Roten-Kreuz-Spitals Sofia. Uliza Zor Schischmann 21.
490. „ „ Karcher, Basel, Eulerstraße 33.
491. „ „ Karger, Kurt, Facharzt für innere Krankheiten, Magdeburg, Otto von Guericke-Straße 88.
492. „ „ Katsch, G., Professor, Direktor der Med. Klinik, Greifswald.
493. „ „ Kattinger, Otto, Chefarzt der Prießnitz'schen Kuranstalten Gräfenberg (C. S. R.).
494. „ „ Katz, Theodor, Facharzt f. innere Krankheit., Frankfurt a. M., Cronberger Straße 46.
495. „ „ Kauffmann, Friedrich, Professor, Oberarzt der II. med. Klinik Berlin NW 6.
496. „ „ Kauffmann, Fritz, Mannheim, M 7. 16.
497. „ „ Kaufmann, Erich, Köln, Hohenzollernring 78.
498. „ „ Kaufmann, Sanitätsrat, Ludwigshafen, Wredestraße 7.
499. „ „ Kaufmann, Walter, Hamburg, Oderfelderstraße 5.
500. „ „ Kaufmann, Karl, Wehrwald, bad. Schwarzwald, leitender Arzt im Sanatorium.
501. „ „ Kayser-Petersen, J. E., Priv.-Doz., Oberarzt d. Tuberkulose-Fürsorgestelle an der Med. Univ.-Poliklinik u. d. Tuberkuloseklinik Jena, Hindenburgstraße 19.
502. „ „ Keller, A., Leiter der II. inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses, Mannheim N 7. 12.
503. „ „ Keller, Josef, Med. Univ.-Klinik, Leipzig C 1, Johannisallee 32.
504. „ „ Kellersmann, Franz, Osnabrück, Schillerstraße 12.
505. „ „ Kels, Richard, Facharzt für innere Krankheiten, leitender Arzt der inneren Abteilung des St. Josef-Krankenhauses Uerdingen, Krefeld, Ostwall 111.
506. „ „ Kemmerich, A., Bremen, Utbremerstraße 154 b.
507. „ „ Kerschensteiner, Hermann, Geh.-Rat, Professor, ärztl. Direktor d. inneren Abteilung d. Städtischen Krankenhauses, München-Schwabing.
508. „ „ Keuper, E., leitender Arzt am Evang. Krankenhaus, Düsseldorf.
509. „ „ Keysselitz, Aachen, Wilhelmstraße 73.
510. „ „ Kindermann, Karl, Berlin-Grunewald, Hohenzollern-damm 63.
511. „ „ Kionka, Heinrich, Professor, Jena, Beethovenstraße 32.
512. „ „ Kipfer, Robert, Spezialarzt für Innere Medizin, Bern, Rabenthalstraße 45.
513. „ „ Kirchner, Sanatorium Nerotal, Wiesbaden.
514. „ „ Kisch, Bruno, Professor, Krankenanstalt Lindenburg, Köln-Lindenthal.
515. „ „ Kissling, Bad Oeynhaus.
516. „ „ Kissling, Professor, Direktor des Städt. Krankenhauses Mannheim.
517. „ „ Klee, Professor, Chefarzt an den Städt. Krankenanstalten, Elberfeld-Wuppertal.
518. „ „ Klein, Otto, Dozent, Allg. Krankenhaus II, Klinik Nonnenbruch, Prag.
519. „ „ Kleinschmidt, E., Geh. San.-Rat, Chefarzt der Städt. Krankenanstalt, Elberfeld, Bankstraße 18.

520. Herr Dr. Klemperer, G., Geh. Med.-Rat, Professor, Direktor der IV. Med. Klinik u. d. Städt. Krankenhauses Moabit, Berlin W 62, Kleiststraße 2.
521. „ „ Klemperer, Leo, Karlsbad (C.S.R.).
522. „ „ Klewitz, Professor, Med. Univ.-Poliklinik, Marburg a. d. L.
523. „ „ Klieneberger, Carl, Professor, Zittau, Bismarckallee 22.
524. „ „ Kl ingenstein, Rudolf, Heidelberg, Tuberkulosekrankenh.
525. „ „ Klingmüller, Privatdozent, Med. Klinik, Halle, Yorkstraße 65.
526. „ „ Klütsch, M., Chefarzt d. inn. Abt. d. Städt. Josephshospitals, Oberhausen (Rhld.), Elsestraße.
527. „ „ Klotz, Lothar, Assistenzarzt an der Med. Univ.-Klinik Köln-Lindenburg.
528. „ „ Knack, A. V., Direktor des Allg. Krankenhauses Barnbeck, Hamburg 33, Rübenkamp 146.
529. „ „ Knipper, Th., Facharzt für Innere- und Nervenkrankungen, Wesel, Fluthgrafstraße 21.
530. „ „ Knipping, Professor, Med. Klinik, Hamburg, Martinistr. 52.
531. „ „ Koch, Eberhard, Professor, Abteilungsvorstand des Kerckhoff-Herzforschungs-Institutes Bad Nauheim.
532. „ „ Koch, Felix, Facharzt für innere Krankheiten, Wiesbaden, Wilhelmstraße 40.
533. „ „ Koch, Franz, San.-Rat, Bad Reichenhall, Bahnhofstraße 4.
534. „ „ Koch, Fritz, Professor, Oberarzt der Med. Klinik, Frankfurt a. M.
535. „ „ Koch, Karl Egon, Köln, Am Südpark 31.
536. „ „ Koch, Paul, Wuppertal-Barmen, Bleicherstraße 16.
537. „ „ Koch, Richard, Prof., Frankfurt a. M., Savignystraße 8.
538. „ „ Köhler, Alban, Professor, Wiesbaden, Thelemannstraße 3.
539. „ „ Koeniger, Prof., Med. Klinik, Erlangen, Löwenichstraße 21.
540. „ „ Königsfeld, Harry, Professor, Freiburg i. B., Erwinstraße 66.
541. „ „ Koepke, Karl, Darmstadt, Kiesstraße 90.
542. „ „ Koerber, Oberarzt, Städt. Krankenhaus, Bayreuth, Kulmbacher Straße 23.
543. „ „ Kohler, Rudolf, Professor, Rathenow a. H.
544. „ „ Kohlmann, Gerd, Med.-Rat, dir. Arzt des Staatskrankenhauses, Oldenburg, Herbartstraße 1.
545. „ „ Koll, Ed., Bad Godesberg, Schwannenstraße 14.
546. „ „ Korach, Professor, Hamburg, Hartungstraße 1.
547. „ „ v. Koranyi, Alex., Professor, Budapest IV, Vácina 42, Med. Univ.-Klinik.
548. „ „ Korbsch, Roger, Facharzt für innere Krankheiten, leit. Arzt am St. Elisabeth-Krankenhaus, Oberhausen, Stöckmannstraße 124.
549. „ „ Kort, Paul, Essen, Brunnenstraße 18.
550. „ „ Kosterlitz, Hans, Assistent der I. Med. Klinik der Charité Berlin.
551. „ „ Kowitz, Hans Ludwig, Professor, Städt. Krankenhaus, Frankfurt a. d. Oder, Wildenbruchstraße 2.
552. „ „ Krafft, Karl, Ludwigshafen, Anilinstraße 4.
553. „ „ Kraft, H., Prof., Dresden A 1, Mosczinskystraße 2a.
554. „ „ Kraus, E., Prof., Chefarzt am Knappschaftskrankenhaus, Sulzbach (Saar).
555. „ „ Kraus, Friedrich, Geh. Med.-Rat, Professor, Direktor der II. Med. Klinik, Berlin NW 6, Brückenallee 7.
556. „ „ Kraus, Friedrich, Professor, Karlsbad (C.S.R.).

557. Herr Dr. Krause, Franz, Assistent der Med. Klinik, Freiburg i. Br.  
558. „ „ Krause, Paul, Geh. Med.-Rat, Professor, Direktor der Med. Univ.-Klinik, Münster i. W., Pius-Allee 50.  
559. „ „ Krauss, Erich, Professor, Chefarzt am Knappschafts-krankenhaus Sulzbach a. d. Saar.  
560. „ „ v. Krehl, L., Geh.-Rat, Professor, Heidelberg, Hainsbachweg 5.  
561. „ „ Kreitmair, H., Vorstand des Pharmakologischen Laboratoriums der Chemischen Fabrik E. Merck, Darmstadt.  
562. „ „ Kremser, E., San.-Rat, Sülzhayn-Steierberg (Harz), Sanatorium Stubbe.  
563. „ „ von Kress, Hans, Assistenzarzt der II. Med. Klinik, München.  
564. „ „ Kretz, Johannes, Primarius, Vorstand der medizinischen Abteilung am allgemeinen Krankenhaus, Linz a. D.  
565. „ „ Krieger, Heinz, Kronach.  
566. „ „ Kroetz, Christian, Prof., Direktor des Städt. Krankenhauses Altona, Museumstraße 23.  
567. „ „ Krone, Sooden a. d. Werra, Ärztliches Fremdenheim.  
568. „ „ Krüskemper, Chefarzt der inneren Abteilung des St. Bernwardskrankenhauses in Hildesheim.  
569. „ „ Kuckro, Wiesbaden, Rathausstraße 5.  
570. „ „ Kühn, San.-Rat, Badearzt, Neuenahr.  
571. „ „ Kühnau, Wilh., Chefarzt des Augusta-Hospitals, Breslau 16, Parkstraße 17.  
572. „ „ Külbs, Prof., Direktor d. Med. Klinik Köln, Augusta-Hospital, Hohenzollernring 79.  
573. „ „ Küpferle, Professor, Freiburg i. Br., Johannerstraße 1.  
574. „ „ Kürten, Privatdozent, Halle a. S., Wettiner Straße 12.  
575. „ „ Kugler, Emil, Med.-Rat, Gmünden (Oberösterreich).  
576. „ „ Kuhn, Paul, Facharzt für innere Krankheiten, Rastatt i. B.  
577. „ „ Kuhn, Ph., Direktor des Hyg. Instituts, Giessen a. d. Lahn, Am Steg 15.  
578. „ „ Kunstmann, Assistent der Med. Klinik, Heidelberg.  
579. „ „ Kutschera-Aichbergen, Hans, Privatdozent, I. Med. Klinik, Wien IX, Lazarettgasse 18.  
580. „ „ Kyhlin, Krankenhausdirektor, Jönköping (Schweden).  
581. „ „ Lampé, A. Eduard, Privatdozent, München, Umlandstraße 8.  
582. „ „ Lampe, Walter, Facharzt für innere Krankheiten, Direktor des Landeskrankenhauses in Eschwege.  
583. „ „ Lampert, Heinrich, Privatdozent, Oberarzt an der Med. Univ.-Poliklinik u. Univ.-Inst. f. Physikalische Therapie, Frankfurt a. M.  
584. „ „ Landgraf, Wolfenbüttel, Schlossplatz 3.  
585. „ „ Lang, Edmund, Facharzt f. inn. Krankheiten, Regensburg, Krebsgasse 2.  
586. „ „ Langbein, R., Badenweiler.  
587. „ „ Lange, Fritz, Oberarzt der I. Med. Klinik, München, Ziemssenstraße 1a.  
588. „ „ Lange, Jérôme, Professor, Leipzig, Ferd.-Rhode-Straße 18.  
589. „ „ Langebartels, Gustav, Bad Nauheim, Kurstraße 19.  
590. „ „ Langendorff, H. W., Direktor des Städt. Krankenhauses, Konstanz.  
591. „ „ Laqueur, E., Professor, Pharmakol. Institut, Amsterdam.  
592. „ „ Laser, prakt. Arzt, Wiesbaden, Langgasse 21.  
593. „ „ Laszlo, Daniel, Köln-Lindenburg, Med. Klinik.  
594. „ „ Latz, B., Wiesbaden, Sanatorium Nerotal.

- 
595. Herr Dr. Lauda, Ernst, Priv.-Dozent, Wien, II. Med. Univ.-Klinik, Alserstraße 41.
596. „ „ Lauter, Sigismund, Professor, Berlin-Wilmersdorf, Paratzerstraße 12.
597. „ „ Lawaczek, Professor, Sanatorium, Hochstein, Oberschreiberhau, Riesengebirge.
598. „ „ Lax, Heinrich, Chefarzt d. Zentral Lab. f. Gicht, Parksanatorium, Budapest 6, Arenastraße 84.
599. „ „ Lazarus, Paul, Professor, Radiologische Klinik, Berlin-Grunewald, Winklerstraße 24.
600. „ „ Lebermann, Ferdinand, Würzburg, Haugerring 17, part.
601. „ „ Leendertz, Privatdozent, Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Drummstraße 25.
602. „ „ Leffkowitz, Max, Assistenzarzt der II. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Moabit-Berlin, Thurmstraße 21.
603. „ „ Lehmann, Hellmuth, Edingen a. Neckar.
604. „ „ Lehnert, A., Nordhausen, Töpferstraße 11/13.
605. „ „ Lehr, Ferdinand, Bad Nauheim, Kuchlerstraße 7.
606. „ „ Leibowitz, O., leitender Arzt des Taunus-Sanatoriums Bad Homburg v. d. H.
607. „ „ Lemmel, Arthur, Chefarzt d. Knappschaftskrankenhauses, Rokittnitz b. Beuthen (Oberschles.).
608. „ „ Lentmegger, Med. Klinik, Zürich.
609. „ „ Lenz, E., Vulpera (Engadin).
610. „ „ Leopold, Gustav, Kurhaus Hohenlohe, Mergentheim.
611. „ „ Lepehne, Professor, Königsberg, Hohenzollernstraße 11 I.
612. „ „ Lethaus, Bad Nauheim, Kornitzky-Stift.
613. „ „ Leube, Max, Hofrat, Stuttgart, Spittlerstraße 6.
614. „ „ Levi, Ludwig, Offenbach a. M., Frankfurter Straße 42.
615. „ „ Levy, Ludwig, Oberarzt, Budapest 5, Szalay utca 3.
616. „ „ Lewy, F. H., Berlin W 10, Mathaikirchstraße 8.
617. „ „ Lexer, Geh. Med.-Rat, Professor, Chirurgische Klinik, München.
618. „ „ Lichtwitz, L., Professor, ärztl. Direktor am Virchow-Krankenhaus, Berlin.
619. „ „ Liebermeister, G., dirigierender Arzt, Düren, Roonstr. 8.
620. „ „ Liebermeister, Karl H., Bad Oeynhausen, Hindenburgstraße 29.
621. „ „ Liebmann, Erich, Dozent an der Universität Zürich.
622. „ „ Liesenfeld, Fridolin, Chefarzt der inneren Abteilung des Anna-Hospitals in Wanne-Eickel (Westf.).
623. „ „ Lignitz, Wilhelm, Facharzt für innere Krankheiten, leitender Arzt der inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses, Eilenburg.
624. „ „ Lindemann, Alfred, leit. Arzt d. inn. Abt. d. Elisabeth-Krankenhauses, Essen, Huyssen-Allee 38.
625. „ „ Lindpaintner, Koblenz, Hindenburgstr.
626. „ „ Link, Privatdozent, Krankenhaus-Direktor, Pforzheim, Lindenstraße 1.
627. „ „ Lippitz, Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Alte Pillauer Landstraße 5.
628. „ „ Lippmann, Arthur, leitender Oberarzt der Medizinischen Poliklinik am Krankenhaus St. Georg, Hamburg, Agnesstraße 53.
629. „ „ von Lippmann, Richard, Chefarzt der inneren Abteilung der Diakonissen-Anstalt, Frankfurt a. M., Bleichstr. 52.

630. Herr Dr. Löffler, Wilhelm, Professor, Direktor der Med. Poliklinik, Zürich, Zürichbergstraße 44.
631. „ „ Löhr, G., phil. et med., Freiburg i. Br., Med. Klinik.
632. „ „ Löhr, Hans, Bethel bei Bielefeld, Diakonissen-Anstalt „Josepha“.
633. „ „ Löning, F., Professor, leitender Arzt der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses, Harburg, Wilhelmsburg 1.
634. „ „ Loeser, Arnold, Dr. phil., Pharmakologisches Institut, Freiburg i. Br., Katharinenstraße 29.
635. „ „ Löwenstein, Wilfried, Assistent der II. Med. Abteilung der Poliklinik, Wien IX, Mariannengasse 10.
636. „ „ Loewi, Otto, Professor, Graz, Joh.-Gut-Gasse 35.
637. „ „ Löwy, Julius, Professor, Krankenhaus Jaksch, Prag II/499.
638. „ „ Lommel, Professor, Direktor, Med. Univ.-Poliklinik, Jena, Gutenbergstraße 1.
639. „ „ Lorand, Arnold, Karlsbad (C.S.R.).
640. „ „ Lorenz, H., Prof., Direkt. d. Med. Klinik, Graz, Elisabethstr. 16.
641. „ „ Lorenz, H. E., Facharzt f. inn. Krankheiten u. Röntgenologie, Breslau, Steinstraße 3/5.
642. „ „ Lorenz, Hanns, Niederfischbach (Bezirk Koblenz), Hauptstraße 46.
643. „ „ Lossen, Josef, Chefarzt des Josephspitals Bochum, Kaiser-Wilhelm-Straße 28.
644. „ „ Lublin, Alfred, Prof., Oberarzt d. Med. Klinik, Greifswald, Wolgasterstraße 90.
645. „ „ Lucke, Hans, Privatdozent a. d. Med. Klinik, Göttingen.
646. „ „ Lüdecke, Sanitätsrat, Remscheid, Alleestraße 101.
647. „ „ Lürmann, Assistenzarzt der Med. Klinik, Frankfurt a. M.
648. „ „ Ludwig, Bürgerspital, Med. Klinik Basel.
649. „ „ Lueg, Werner, Professor, Abteilungsvorstand des Kerckhoff-Herzforschungs-Instituts, Bad Nauheim.
650. „ „ Lundberg, E., Dozent, Serafimerlasarettet, Stockholm.
651. „ „ Lurz, Ludwig, leitender Arzt am Krankenhaus Asechaffenburg, Grünewaldstraße 5.
652. „ „ Lušický, Karl, Klin. Assistent, Zagreb.
653. „ „ Lydtin, H., Facharzt für innere Krankheiten, Partenkirchen.
654. „ „ Lydtin, Kurt, Privatdozent, I. Med. Klinik, München.
655. „ „ Magnus-Alsleben, Professor, Würzburg, Annastraße 9.
656. „ „ Magnus-Levy, Professor, dirigierender Arzt des Krankenhauses am Friedrichshain, Berlin NW 6, Karlstraße 5b.
657. „ „ Mainzer, Fritz, Privatdozent, Médecin-en-chef au Nouvel Hôpital Israelite, Alexandria (Egypte), Ronte d'Aboukir.
658. „ „ Mancke, Rudolf, Assistent der Med. Klinik, Leipzig.
659. „ „ van der Mandele, L. J., s'Gravenhage.
660. „ „ Mann, Wilhelm, Oberarzt der Med. Abteilung des Städt. Krankenhauses I, Hannover, Schneiderberg 22.
661. „ „ Mantz, Jos., Offenbach a. M., Kaiserstraße 15.
662. „ „ Marchand, F., Facharzt für innere Medizin, Herford (Westfalen), Janup 8.
663. „ „ Maring, Leo, Chefarzt der allg. Ortskrankenkasse, Koblenz, Roonstraße 5.
664. „ „ Mark, R., Privatdozent, Breslau, Med. Klinik, Hobrechtufer.
665. „ „ Markwalder, J., med. et phil., Baden (Schweiz).
666. „ „ Martin, Alfred, Bad Nauheim, Parkstraße 15.
667. „ „ Martini, Professor, Med. Univ.-Klinik, Bonn (Rhein).
668. „ „ Marx, H., Assistenzarzt der Med. Klinik Heidelberg.
669. „ „ Massini, R., Professor, Basel, Missionsstraße 3.

670. Herr Dr. Masing, Professor, Direktor der Med. Klinik, Dorpat (Estland), Gartenstraße 28.
671. „ „ Matzkait, Herbert, Riga, Gr. Neustraße 24.
672. „ „ Mauel, W., Köln-Mülheim, Bergisch-Gladbacher Str. 9.
673. „ „ May, Rich., Professor, München, Steinsdorfstraße 10.
674. „ „ May, Wilh., San.-Rat, leit. Arzt des Wildbades Kreuth (Oberbayern).
675. „ „ Mayer, Erich, Facharzt für innere Krankheiten, Frankfurt a. M., Bockenheimer Anlage 48.
676. „ „ Mayer, Ernst, Mainz, Schloßstraße 8.
677. „ „ Mayer, Kurt, Facharzt f. inn. Medizin, Gießen, Liebigstr. 3.
678. „ „ Mayer-List, Rud., Geh. San.-Rat, Stuttgart, Herdweg 15.
679. „ „ Meinertz, Professor, Worms a. Rh., Siegfriedstraße 10.
680. „ „ Merkel, Ferdinand, Stuttgart, Herdweg 11.
681. „ „ Mertz, Geh. San.-Rat, leitender Arzt des Bürgerhospitals, Saarbrücken, Beethovenstraße 15.
682. „ „ Meschede, Facharzt für innere Krankheiten am St. Marien-hospital Hamm (Westf.).
683. „ „ Meseth, Otto, Spezialarzt für Kinder- und innere Krank-heiten, Bamberg, Markusstraße 23.
684. „ „ Metge, Chefarzt des Städt. Krankenhauses zu Parchim i. M.
685. „ „ Meyer-Börnecke, leitender Arzt im Luther-Stift zu Frank-furt (Oder), Fürstenwalder Straße 21.
686. „ „ Meyer, Ernst, Charlottenburg, Savignyplatz 11.
687. „ „ Meyer, Ernst, Nervenarzt, Saarbrücken 3, Dudweiler Str. 9.
688. „ „ Meyer, Fritz, Assistent der Med. Klinik, Köln-Lindenburg.
689. „ „ Meyer, Gustav, Sanitätsrat, Wiesbaden, Wilhelmstraße 38.
690. „ „ Meyer, Hans, Prof., Städt. Krankenh., Bremen, Parkallee 73.
691. „ „ Meyer, Paul, Frankfurt a. M.
692. „ „ Meyer, Walter B., Facharzt für innere Krankheiten, Wiesbaden, Taunusstraße 6.
693. „ „ Meyerstein, W., Professor, Kassel, Kaiserstraße 15.
694. „ „ Meythaler, Assistenzarzt der Med. Univ.-Klinik, Bonn/Rhein, Theaterstraße 5.
695. „ „ Mezger, Hans, München, 2 SW, St. Paulsplatz 5.
696. „ „ Michaelsen, O., Wiesbaden, Wilhelmstraße 46.
697. „ „ Michaud, Professor, Lausanne, Rue du Lion d'or 4.
698. „ „ Michel, Georg, Davos-Platz.
699. „ „ Miculicic, M., phil. et med., o. ö. Univ.-Prof., Pharmakol. Institut, Zagreb (Jugoslavien), Vocarsca-cesta 97.
700. „ „ Minnich, Montreux, Place de la paix.
701. „ „ Misgeld, J., dirigierender Arzt der inneren Abteilung des St. Marien-Krankenhauses, Berlin-Treptow, Defreggerstr.
702. „ „ Moerchen, Friedr., Nervenarzt, Wiesbaden-Sonnenberg, Schillerstr. 2.
703. „ „ Model, Richard, Kurarzt, Bad Tölz, Herderstraße 1.
704. „ „ Mohr, Fr., Düsseldorf, Grafenberger Allee 233.
705. „ „ Mohr, Wilhelm, Oberarzt am Städt. Krankenhaus in Hof.
706. „ „ Moldenshardt, Hans, Facharzt für innere Krankheiten und leitender Arzt der inneren Abteilung des Kreis-krankenhauses, Wernigerode a. Harz.
707. „ „ Moll, Facharzt für innere Krankheiten, Aachen, Heinrichs-allee 37.
708. „ „ Mollow, W., Professor Universität, Vorstand der inneren Klinik, Sofia.
709. „ „ Molnár, Bela, Karlsbad, Deutsches Haus.
710. „ „ von Monakow, P., Privatdozent, Zürich 1, Theaterstraße 14.
711. „ „ Moog, Otto, Professor, Chefarzt d. inn. Abtlg. d. Kreis-Krankenhauses Prenzlau (Uckermark).

712. Herr Dr. Moos, Professor, Chefarzt der inneren Abteilung des Luisenhospitals Aachen.
713. „ „ Morawitz, Paul, Prof., Direktor der Med. Klinik, Leipzig, Beethovenstraße 31.
714. „ „ Moritz, Geh. Med.-Rat, Professor, Direktor der Med. Klinik Köln-Lindenthal, Fürst-Pückler-Straße 4.
715. „ „ Morgenstern, Kurt, Stadt-Med.-Rat, Chefarzt der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Aue i. Sa.
716. „ „ Mory, E., Saarbrücken, Verbandskrankenhaus.
717. „ „ Mücke, Willy, Marine-General-Oberarzt, Wilhelmshaven, Kaiserstraße 104.
718. „ „ Müller, Albert, Wien VIII, Feldgasse 23.
719. „ „ Müller, A., San.-Rat, München-Gladbach, Hohenzollernstraße 143.
720. „ „ Müller, Ernst, Facharzt für innere Krankheiten, Bad Münster am Stein.
721. „ „ v. Müller, Friedrich, Geh. Rat, Professor, Direktor der II. Med. Klinik, München, Bavariaring 47.
722. „ „ Müller, Heinrich, Prosektor des Städt. Krankenhauses Mainz.
723. „ „ Müller, Johannes, Professor, Nürnberg, Uhlandstr. 13 II.
724. „ „ Müller, L. R., Professor, Med. Klinik, Erlangen.
725. „ „ Müller, Leo, Oberarzt, Direktor des Städt. Krankenhauses, Baden-Baden.
726. „ „ Müller, Otfried, Prof., Direktor d. Med. Klinik, Tübingen, Wilhelmstraße 1.
727. „ „ Müller, Pius, Chefarzt der Kuranstalt Neu-Wittelsbach, München 19, Romanstraße 11 II.
728. „ „ Müller, Walter, Leipzig, Kaiser-Friedrich-Straße 15.
729. „ „ Münch, Hubert, Bad Warmbrunn.
730. „ „ Munk, Professor, Berlin NW 6, II. Med. Klinik d. Charité.
731. „ „ Naab, Chefarzt des Deutschen Krankenh. in Konstantinopel.
732. „ „ Nachmansohn, David, Virchow Krankenhaus Berlin.
733. „ „ Naegeli, O., Professor, Direktor der med. Klinik, Zürich, Schmelzberg 40.
734. „ „ Nagel, J., Chefarzt am Elisabethhospital, Bochum.
735. „ „ Nagel, Wilhelm, Bonn (Rhein), Theaterstr. 5.
736. „ „ von Neergaard, Kurt, Privatdozent, Zürich, Merkurstr. 70.
737. „ „ Neisser, Ernst, Professor, Bad Altheide.
738. „ „ Neu, Jos., Facharzt f. inn. Krankh., Stuttgart, Johannesstr. 26.
739. „ „ Neubauer, Otto, Professor, München, Kölner Platz 1.
740. „ „ Neuberger, Oberarzt, Arzt für Magen-, Darm-, Stoffwechsel- und Blutkrankheiten, Amsterdam, Teniersstraat 5.
741. „ „ Neukirch, Professor, Düsseldorf, Freiligrathstraße 17.
742. „ „ Neumann, Alfr., Wien, Berggasse 27.
743. „ „ Neumann, Kurt E., Oberarzt, Berlin W 8, Charlottenstr. 28.
744. „ „ Neumann, J., Hamburg, Esplanade 40.
745. „ „ Neumayer, Professor, München, Herzog-Wilhelm-Straße 28.
746. „ „ Niemann, Spezialarzt für innere Krankheiten, Wiesbaden, Schillerplatz 2.
747. „ „ Niemeyer, Richard, leitender Arzt des Knappschafts-Sanatoriums, Helmarshausen.
748. „ „ Niekau, Prof., Med. Klinik, Eßlingen a. N.
749. „ „ Niessen, Sanitätsrat, Bad Neuenahr.
750. „ „ Nissen, Karl, Stabsarzt, leitender Arzt der inneren Abteilung am Standortlazarett Berlin-Tempelhof, Moltkestraße 23.
751. „ „ Nolte, Bonn.

752. Herr Dr. Nonnenbruch, Wilh., Professor, II. Deutsche Med. Klinik, Prag.
753. „ „ von Noorden, Geh. Med.-Rat, Professor, Wien, Hasenauerstraße 26.
754. „ „ Noeggerath, Karl, Prof., Univ.-Kinderklinik, Freiburg i. B.
755. „ „ Nord, Folke, Med. Dir. d. Med. Abtlg. d. Provinzkrankenhauses Uddevalla, Schweden.
756. „ „ Nourney, Hermann, Facharzt für innere Krankheiten, Schwelm i. Westf.
757. „ „ Nothmann, Martin, a. o. Professor, Med. Univ.-Klinik, Breslau, Charlottenstraße 32.
758. „ „ Oberwinter, leitender Arzt der inneren Abteilung des Evangelischen Krankenhauses, Gelsenkirchen.
759. „ „ Oehme, K., Professor, Med. Univ.-Poliklinik, Heidelberg, Hospitalstraße 1.
760. „ „ Oestreich-Sieglar, Carl, Facharzt für innere Krankheiten, Kassel, Hermannstr. 8 I.
761. „ „ Offenbacher, R., Fürth i. B., Friedrichstr. 9.
762. „ „ Olpp, Professor, Deutsches Inst. f. ärztl. Mission, Tübingen.
763. „ „ Oltendorf, Bernhard, Facharzt für innere Krankheiten, Berlin-Halensee, Westfälische Straße 61.
764. „ „ Opitz, Facharzt für innere Krankheiten, Celle.
765. „ „ Opitz, Wilhelm, Kurarzt in Marienbad, Villa Opitz.
766. „ „ Oppenheimer, Siegfried, Facharzt für innere Krankheiten, Frankfurt a. M., Friedberger Anlage 22.
767. „ „ Oppermann, Th., Professor, Hannover, Bischofholer Damm 88.
768. „ „ Ortmann, Carl, Köln, Elisenstraße 12.
769. „ „ Orzechowski, Chefarzt d. Städt. Krankenhauses, Ratibor.
770. „ „ Otten, Professor, Direktor d. Med. Klinik, Krankenhaus Altstadt, Magdeburg, Gr. Diesdorfer Straße 5.
771. „ „ Pässler, Professor, Direktor des Städt. Krankenhauses, Dresden-Friedrichstadt, Beuststraße 9.
772. „ „ Paetzel, Hugo, Oberarzt und leitender Arzt der inneren Abteilung d. Knappschaftslazarets, Hindenburg (O.-S.) Kronprinzenstraße 295.
773. „ „ Paal, H., Phys.-chem. Institut, Heidelberg, Zeppelinstraße 14.
774. „ „ Pal, Jaques, Professor, Allgem. Krankenhaus, I. Med. Abt., Wien, Garnisongasse 3.
775. „ „ Parade, G. W., Priv.-Doz., Breslau 16, Hobrechtufer 4.
776. „ „ Parrisius, Professor, Essen-Stehle, Knappschaftskrankenh.
777. „ „ Patzig, Bernhard, Abtlgs.-Leiter am Kaiser-Wilhelm-Institut für Hirnforschung, Berlin-Buch, Parkstr. 21.
778. „ „ Paulsen, Peter, Assistent an der inneren Klinik des Städt. Krankenhauses Braunschweig, Schleinitzstr. 16.
779. „ „ Pedolin, Arosa, Kindersanatorium.
780. „ „ von Pein, H., Medizinische Klinik Heidelberg.
781. „ „ Peiser, Friedrich, Leverkusen-Wiesdorf (Niederrhein).
782. „ „ Pendl, Fritz, Marienbad, Hotel Stöhr.
783. „ „ Perger, Hans, Dr. med. et phil., Krefeld, Ostwall 27.
784. Frl. „ Perschaft, Elisabeth, Fachärztin für innere und Nervenkrankheiten, Danzig-Langfuhr, Heiligenbrunnenweg 43.
785. Herr „ Petschacher, Ludwig, a. o. Univ.-Professor, Salzburg, Auerspergstraße 27.
786. „ „ Petow, Helmuth, Professor Oberarzt der Med. Klinik, Berlin-Charité.



787. Herr Dr. Pfannkuch, Friedr., leit. Arzt des Diak.-Krankenhauses  
Kassel, Kronprinzenstraße 10.
788. „ „ Pfeifer, Wilh., San.-Rat, Bad Schwalbach.
789. „ „ Pfeiffer, Bernhard, Riga, Freiheitstraße 23,
790. „ „ Pfeiffer, Wilh., Professor, Direktor der Städt. Kranken-  
anstalten, Essen (Ruhr), Huyßenallee 68.
791. „ „ Pfeil, E., Chefarzt, Leuna bei Merseburg.
792. „ „ Philipp, Rudolf, Tetschen an der Elbe.
793. „ „ Philippi, Emil, Wiesbaden, Rheinstraße 15.
794. „ „ Pick, Alois, Professor, Wien I, Rudolfstraße 12.
795. „ „ Pielsticker, Felix, Essen (Ruhr).
796. „ „ Pierach, Alexander, Assistent an der II. Med. Klinik,  
München 2 SW, Lindwurmstr. 2.
797. „ „ Pilling, Sanatorium Nerotal, Wiesbaden.
798. „ „ Plagge, K., Generaloberarzt, Bad Homburg.
799. „ „ Plate, Erich, Professor, Hamburg-Barmbeck, Armgartstr. 8.
800. „ „ Plesch, Joh., Prof., Ober-Reg.-Rat, Berlin W 62,  
Budapester Straße 22/23.
801. „ „ Plessmann, Bad Salzuflen, Parkstraße 12.
802. „ „ Pletnow, Prof., Ordinarius f. inn. Med., Universität, Moskau.
803. „ „ Poetz, Th., Facharzt für innere Krankheiten, Remscheid,  
Bruderstraße 13.
804. „ „ Pohle, Ernst A., Professor der Radiologie University of  
Wisconsin Madison, Wisconsin.
805. „ „ Pollack, Fr., Aachen, Bahnhofstraße 22.
806. „ „ Porges, Otto, Professor, Wien IX, Schwarzspanierstraße 7.
807. „ „ Port, Fr., Professor, Oberarzt am Städt. Krankenhaus,  
Augsburg, Fröhlichstraße 8.
808. „ „ Potjan, Herbert, leitender Arzt der inneren Abtlg. des  
Marienhospitals Soest.
809. „ „ Preiser, Spez.-Arzt f. inn. Krankh., Stettin, Pölitzerstr. 3.
810. „ „ Preuschoff, Düsseldorf, Benratherstraße 1.
811. „ „ Pribram, B. O., Professor, Berlin W, Kronprinzenufer 14.
812. „ „ Pribram, Egon, Professor, Frankfurt a. M., Bockenheimer  
Anlage 1.
813. „ „ Pribram, Hugo, Professor, Allgem. Krankenhaus, Prag,  
Karlesekplatz.
814. „ „ Prym, O., Prof., Bonn a. Rhein, Rosenbergweg 16.
815. „ „ Pütz, Franz, Bonn, Beethovenstraße 29.
816. „ „ Quincke, Med. Klinik, Heidelberg.
817. „ „ Radt, Paul, Krankenhaus Moabit, Berlin NW 21, Turmstr. 21.
818. „ „ Raffauf, Karl J., Chefarzt d. inn. Abtlg., Krankenhaus  
Forst, Aachen.
819. „ „ Rapp, Fritz, Oberarzt, Ulm a. D., Steinhövelstraße 10 I.
820. „ „ Ratig, Helmut, Facharzt f. inn. Krankheiten, Magdeburg,  
Otto von Guerickestraße 18.
821. „ „ Raue, Friedrich, leitender Oberarzt der inneren Abteilung  
des Städt. Krankenhauses, Werdau (Sachsen),  
Königswalderstraße 19.
822. „ „ Rautenberg, Ernst, Prof., Berlin-Dahlem, Humboldstr. 35.
823. „ „ Rautmann, Hermann, Professor, Vorstand der inneren  
Klinik des Städt. Krankenhauses, Braunschweig.
824. „ „ Regelsberger, Priv.-Doz., Leiter der Röntgenabteilung der  
Med. Klinik, Erlangen.
825. „ „ Rehberg, Facharzt für innere Krankheiten, Leitender Arzt  
der inneren Abteilung des evang. Krankenhauses,  
Essen-Borbeck.

826. Herr Dr. Remus, Alexander, Generaloberarzt, Chefarzt des Reichswehrlazarets Berlin-Tempelhof, Albrechtstraße 128.
827. „ „ Reichel, H., Bad Tölz, Marktstraße 9.
828. „ „ Reicher, K., Spezialarzt für Gallenblasen-, Magen-, Darm- und Stoffwechselkrankheiten, Frankfurt a. M., Steinweg 9. Vom 1./5.—1./10. Bad Mergentheim.
829. „ „ Reichmann, Prof., Krankenhaus Bergmannsheil, Bochum, Hattinger Straße 93.
830. „ „ Reinhard, Alfred, leitender Arzt der inneren Abteilung des Bürgerspitals Solothurn.
831. „ „ Reinhold, Chefarzt der inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses, Peine.
832. „ „ Reinhold, Freiburg i. Br., Günterstalstraße 80.
833. „ „ Reinert, Sanatorium für innere Krankheiten und Nervenleiden, Stuttgart-Hohenwaldau-Degerloch.
834. „ „ Reinwein, Helmuth, Prof., Würzburg, Peterstraße 1.
835. „ „ van der Reis, Professor, Direktor der inneren Abteilung am Städt. Krankenhaus, Danzig, Dellbrückallee.
836. „ „ Reitter, Karl, Prof., Primarius der I. internen Abteilung des Krankenhauses der Stadt Wien XIII/1, Eitelbergergasse 7.
837. „ „ Renner, Albrecht, Oberarzt der II. med. Abt. Altonaer Krankenhaus, Altona.
838. „ „ Renner, O., Augsburg, Froelichstraße 10<sup>1</sup>/<sub>2</sub>.
839. „ „ Restemeier, Wilhelm, Dortmund, Kuhstraße 8.
840. „ „ Retzlaff, Professor, Berlin W 30, Viktoria-Luise-Platz 10.
841. „ „ Reuss, Chefarzt, Facharzt für Lungen- u. Herzkrankheiten, Stuttgart S., Königstraße 14.
842. „ „ Reye, Elgar, Professor, Hamburg 39, Maria Louisenstr. 41.
843. „ „ Rhode, Karl, San.-Rat, Bergisch-Gladbach, Krkhs. Maria Hilf.
844. „ „ Richarts, Professor und San.-Rat, Frankfurt a. M., Humboldtstraße 4.
845. „ „ Richter, Erich, Kiel, Schloßgarten 9—10.
846. „ „ Rick, Walter, München-Gladbach, Schillerstraße 75.
847. „ „ Ricken, leit. Arzt d. inn. Abtlg. d. Knappschaftskrankenhauses, Gelsenkirchen.
848. „ „ Rieke, Fr., dirigierender Arzt der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses, Landsberg (Warthe).
849. „ „ Rietschel, Hans, Univ.-Professor, Würzburg, Frauenlandstraße 12.
850. „ „ Rihl, J., Professor, Prag I, Valentinska ul. 9.
851. „ „ Rikl, Alexander, Facharzt für innere Krankh., leitender Arzt der inneren Abt. des Marien-Hospitals zu Trier, Kaiserstraße 17.
852. „ „ Ritter, Felix, Oberarzt, Marienhospital, Hagen i. W., Bahnhofstraße 9.
853. „ „ Risak, E., Allg. Krankenhaus, III. Med. Klinik, Wien IX.
854. „ „ Rischawy, Ernst, Primarius in Wittkowitz (Mähren-Ostrau, Podébradgasse 2, C.S.R.)
855. „ „ Rodenacker, Georg, leitender Arzt der Krankenanstalten der I. G. Farbenindustrie Wolfen (Kreis Bitterfeld).
856. „ „ Rodewyk, Facharzt für innere und Nervenkrankheiten und Strahlenbehandlung, leit. Arzt des St. Josephshospitals Dortmund-Hörde, Gildenstraße 18.
857. „ „ Rominger, Erich, Professor, Vorstand der Univ.-Kinder- und Kinderpoliklinik, Kiel.
858. „ „ Römer, San.-Rat, Sanatorium Hirsau, Oberamt Calw.
859. „ „ Römer, C., leit. Oberarzt und Professor am Allg. Krankenhaus St. Georg, Hamburg 37, Mittelweg 88.

860. Herr Dr. Römheld, Hofrat, leitender Arzt des Sanatoriums Schloß  
Hornegg, Gundelsheim a. Neckar.
861. „ „ Römisch, Geh. San.-Rat, Arosa (Schweiz).
862. „ „ Rönsberg, Landes-Med.-Rat a. D., Facharzt für innere  
Krankheiten, München, Brienerstraße 14 I.
863. „ „ Rosellen, Anton, Facharzt für innere Krankheiten, Ober-  
hausen-Sterkrade, Marktstraße 22.
864. „ „ Rösler, Otto A., Professor für innere Medizin, Graz (Österr.),  
Vorstand der II. Med. Abteilung, Schillerstraße 26.
865. „ „ Rollin, Franz, Hamburg, Jungfernstieg 24.
866. „ „ von Romberg, Geh. Rat, Professor, Direktor der I. Med.  
Klinik, München, Richard-Wagner-Straße 2.
867. „ „ Roos, Herbert, Facharzt für innere Krankheiten, Simmern  
i. Hunsrück.
868. „ „ Rosenbaum, E., Facharzt für innere Krankheiten,  
Hannover, Georgstraße 39.
869. „ „ Rosenfeld, Georg, Geh. San.-Rat, Professor, Breslau 2,  
Schweidnitzer Stadtgraben.
870. „ „ Rosenow, Georg, Professor, dirig. Arzt der inneren Abtlg.  
des Hufeland-Hospitals der Stadt Berlin, Berlin-  
Charlottenburg, Bleibtreustraße 19.
871. „ „ Rosenthal, Felix, Professor, Hamburg 37, Oderfelderstr. 22.
872. „ „ Rosin, Geh. San.-Rat, Professor, Berlin W 50, Ranke-  
straße 33.
873. „ „ Rossen, Emil, San.-Rat, Wiesbaden, Wilhelmstraße 15.
874. „ „ Rostoski, Professor, Direktor des Städt. Krankenhauses,  
Dresden, Lüttichauerstraße 32.
875. „ „ Roth, Spitalarzt, Winterthur.
876. „ „ Rother, Jul., Professor, Berlin-Halensee, Johann-Georg-Str. 1.
877. „ „ Rothlin, Ernst, Privatdozent, Basel, Unterer Rheinweg 104.
878. „ „ Rothmann, Hans, Privatdozent, Med. Klinik, Halle a. S.
879. „ „ Rothschild, Paul, Volontärassistent an der Med. Univ.-  
Klinik in Frankfurt a. M.
880. „ „ Rühl, Arthur, Assistenzarzt d. Med. Klinik, Köln-Lindenthal.
881. „ „ Ruppel, Facharzt für innere Krankheiten, Solingen,  
Augustasträße 10.
882. „ „ Rütten, Felix, Neuenahr.
883. „ „ von Rützen-Kossitzkau, gen. von Koziczowsky, Hofrat,  
Bad Kissingen.
884. „ „ Ruhbaum, Polizei-Medizinalrat, dir. Arzt der Inneren  
Abteilung des Staatskrankenhauses Berlin.
885. „ „ Rumpf-Breuninger, Franz, Spez.-Arzt f. Säugl.- u. Kinder-  
krankheiten, Basel, Eulerstraße 42.
886. „ „ Runck, Franz, Facharzt für innere Krankheiten, Gotha.
887. „ „ Ruppert, Salzuflen, Parkstraße 8.
888. „ „ Rusche, Hattingen (Ruhr), Friedrichstraße 20.
889. „ „ Sachs, Chefarzt d. Bremischen Heilstätte „Niedersachsen“,  
Mölln (Lauenburg).
890. Frl. „ Sachs, München, Maximilianstr. 21 I.
891. Herr „ Sachnovics, Nicolai, London-Golders-Green, Western-  
Avenue NW. 11.
892. „ „ Sack, Albert, Assistent an der inneren Klinik des Städt.  
Krankenhauses Braunschweig.
893. „ „ Sahli, Professor, Direktor der Med. Klinik, Bern (Schweiz),  
Settigenstraße 11.
894. „ „ Salén, Ernst, Dozent am Karolinska-Institut, Stockholm,  
St. Blasieholmhamnen 4 a.
895. „ „ Salle, Berlin W 9, Martin-Luther-Straße 51.

896. Herr Dr. Salomon, H., Professor, Buenos Aires, A. V. Alvear 3066.  
897. „ „ Saltzman, Fredrik, leit. Arzt d. inn. Abtlg. des Städt. Maria-Krankenhauses, Helsingfors, Finnland, Nylandsgatan 15.  
898. Frll. „ Samson, Gertrud, Hamburg 37, Hagedornstraße 14.  
899. Herr „ Sander, A., Med.-Rat, München, Widenmayerstraße 14.  
900. „ „ Sardemann, Adolf, Remscheid, Elberfelder Straße 63.  
901. „ „ Sasse, A., Kottbus, Spreestraße 3.  
902. „ „ Sattler, Waldemar, Facharzt f. Lungenkrankh., Darmstadt, Elisabethenstift.  
903. „ „ Scabell, Albert, Sek.-Arzt der Chirurg. Univ.-Klinik, Bern, Bundesgasse 36 I.  
904. „ „ Schack, leitender Arzt der inneren und der Röntgenabteilung des Evang. Krankenhauses, Saarbrücken 3.  
905. „ „ Schade, Professor, Direktor des Instituts für Physikochemische Medizin der Universität Kiel, Beselerallee 11.  
906. „ „ Schäfer, Hch., Facharzt für innere Krankheiten, Neusalz a. d. Oder, Berliner Straße 32.  
907. „ „ Schäfer, Karl, Facharzt f. inn. Krankh., Kaiserslautern.  
908. „ „ Schaefer, Rudolf, Chefarzt der Klinik für innere und Nerven-Krankheiten am St. Johannishospital, Dortmund, Elisabethstraße 8.  
909. „ „ Schäffer, Harry, Professor, Breslau 13, Reichspräsidentenplatz 6.  
910. „ „ Schallert, Siegburg, Ringstraße 5.  
911. „ „ Schaumann, Otto, Wiesbaden, Kapellenstraße 13.  
912. „ „ Scheidemandel, Eduard, Oberarzt am Städtischen Krankenhaus, Nürnberg.  
913. „ „ Schellenberg, San.-Rat, Direktor der Lungenheilanstalt Ruppertshain i. Taunus.  
914. „ „ Schellenberg, Wiesbaden, Fritz-Kalle-Straße 20.  
915. „ „ Schellong, F., Professor, Med. Klinik, Kiel.  
916. „ „ Schemensky, W., leitender Arzt der inneren Abteilung des Krankenhauses, Küstrin.  
917. „ „ Schenck, E. G., Med. Univ.-Klinik (Kaiser-Wilhelm-Institut), Heidelberg.  
918. „ „ Schenk, Paul, Professor, Med. Klinik, Danzig, Diakonissen-Krankenhaus, Große Allee 45.  
919. „ „ Scherf, Hans, Bad Orb, Villa Hubertus.  
920. „ „ Schieck, Düsseldorf, Med. Klinik.  
921. „ „ Schilling, Erich, Oberarzt, Med. Poliklinik, Jena, Kasernenstraße 5.  
922. „ „ Schilling, Viktor, Professor, Assistent der I. Med. Klinik, Berlin W 15, Sächsische Straße 8.  
923. „ „ Schinz, H. R., Professor, Röntgenologe, Kantonspital, Zürich.  
924. „ „ Schittenhelm, Professor, Direktor der Med. Klinik, Kiel, Klaus-Groth-Platz 3.  
925. „ „ Schlaak, August, Nürnberg, Zeltnerstraße 7.  
926. „ „ Schlagintweit, Facharzt für innere Krankheiten, Bad Wiessee.  
927. „ „ Schlayer, Professor, dirigierender Arzt des Augusta-Hospitals, Berlin W 50, Marburger Straße 3.  
928. „ „ Schlecht, Professor, Sanatorium Ebenhausen bei München.  
929. „ „ Schlesinger, Fritz, Stettin, Kaiser-Wilhelm-Straße 4.  
930. „ „ Schlesinger, Fritz, San.-Rat, Berlin S 59, Hasenheide 72.  
931. „ „ Schlesinger, Herm., Hofrat, Professor, Wien I, Ebendorferstraße 10.

932. Herr Dr. Schlesinger, Wilh., Professor, Wien I, Hohenstauffengasse.  
 933. „ „ Schliack, Arzt für innere Krankheiten u. Kinderkrankheiten, Kottbus.  
 934. „ „ Schlieff, Eugen, Facharzt f. innere Krankheiten, Osnabrück. Schloßstraße 15.  
 935. „ „ Schliephake, Erwin, Privatdozent, Med. Univ.-Klinik, Gießen, Wilhelmstraße 14.  
 936. „ „ Schlippe, Paul, Med.-Rat, leitender Arzt der inneren Abteilung am Stadtkrankenhaus, Darmstadt, Bismarckstraße 41.  
 937. „ „ Schlomka, G., Priv.-Doz., Bonn.  
 938. „ „ Schlossmann, Hans, Privatdozent, Düsseldorf, Goethestraße 16.  
 939. „ „ Schlumm, Franz, Assistenzarzt der Med. Univ.-Klinik Köln, Augusta-Hospital.  
 940. „ „ Schmid, Hans, Chefarzt der Inneren Abteilung Kantonspital, Schaffhausen (Schweiz).  
 941. „ „ Schmidt, Professor, Med. Univ.-Klinik, Prag.  
 942. „ „ Schmidt, Eugen, Baden-Baden.  
 943. „ „ Schmidt, Heinr., Oberarzt, Stuttgart, Am Kriegsbergturm 53.  
 944. „ „ Schmidt, Joachim, leitender Arzt der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses zu Stade.  
 945. „ „ Schmidt, Max, Chefarzt des Städt. Krankenhauses, Potsdam, Neue Königstraße 125.  
 946. „ „ Schmidt, Theodor, leitender Arzt am Evang. Krankenhaus, Oberhausen, Schwartzstraße 84.  
 947. „ „ Schmidt-Ott, Albrecht, Frankfurt a. M., Med. Univ.-Poliklinik, Deuschordenstraße 82.  
 948. „ „ Schmidt-Weyland, Paul, Oberarzt an der Med. Univ.-Klinik Königsberg, Drummstraße.  
 949. „ „ Schmitt, Werner, Facharzt für innere Krankheiten, leitender Arzt am Sanatorium Determann, Wiesbaden.  
 950. „ „ Schmitz, Fritz, Röntgeninstitut Herne i. W., Stünckederstr. 9.  
 951. „ „ Schmöger, Fritz, Oberarzt, Städt. Krankenhaus, Forst i. Lausitz.  
 952. „ „ Schneyer, Med.-Rat, Bad Gastein.  
 953. „ „ Schnitzler, Arzt für innere Krankheiten, Wiesbaden, Friedrichstr. 14.  
 954. „ „ Schnütgen, Max, leitender Arzt der inneren Abteilung des Städt. Franziskushospitals, Bielefeld.  
 955. „ „ Schoen, Rudolf, Professor, Leipzig, SIII, Fockestraße 57.  
 956. „ „ Schönborn, S., Prof., Städt. Krankenanstalten, Remscheid.  
 957. „ „ Schöndube, leitender Arzt der inn. Abt. des St. Markuskrankenhauses, Frankfurt a. M.  
 958. „ „ Schöne, Christian, leitender Arzt der inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses Fürstenwalde a. Spree.  
 959. „ „ Schöne, Oberarzt, Med. Poliklinik im Botanischen Garten, Würzburg.  
 960. „ „ Schönfeld, Siegfried, Frankfurt a. M., Bockenheimer Landstraße 70.  
 961. „ „ Schöppner, Karl, Geh. San.-Rat, Bad Reichenhall.  
 962. „ „ Scholz, Harry, Professor, Königsberg, Oberteichufer 16.  
 963. „ „ Scholz, Bernhard, Chefarzt am Bürgerhospital, Frankfurt a. M., Annastraße 35.  
 964. „ „ Scholz, W., Professor, Graz, Riesstraße 1.  
 965. „ „ Schoop, Sekundärarzt an der inn. Abt. des Städt. Krankenhauses, Düren.  
 966. „ „ Schorer, G., Bern, Spitalackerstraße 38.  
 967. „ „ Schott, Adolf, Bad Nauheim.

968. Herr Dr. Schott, Eduard, Professor, Solingen, Städt. Kranken-  
anstalten.
969. „ „ Schotten, Ferdinand, Facharzt für innere und Kinder-  
krankheiten, Kassel, Obere Königstraße 47I.
970. „ „ Schottmüller, Professor, Oberarzt, Univ.-Poliklinik,  
Hamburg, Alsterufer 12.
971. „ „ Schretzenmayr, Albert, Rostock in Mecklenburg, Joachim-  
Schlue-Straße 9.
972. „ „ Schroeder, E., Bad Nauheim, Lindenstraße 22.
973. „ „ Schröder, Georg, Neue Heilanstalt Schömburg (O.-A. Neuen-  
burg, Schwarzwald).
974. „ „ Schüller, J., Prof., Direktor des Pharmakol. Instituts der  
Universität Köln, Zülpicherstraße 47.
975. „ „ Schümer, E., Facharzt für innere und Nervenkrankheiten,  
Velbert (Rhld.), Bahnhofstraße 48.
976. „ „ Schüpbach, Prof., Bern, Seftigenstraße 2.
977. „ „ Schürer, Facharzt für innere Krankheiten, Mülheim (Ruhr),  
Schulstraße 1.
978. „ „ Schürmann, Professor, leitender Arzt bei der Verwaltung  
Ruhrknappschaft, Bochum, Pieperstraße 28.
979. „ „ Schürmeyer, Albert, Oberarzt, Köln-Lindenburg.
980. „ „ von Schuh, Facharzt für innere Krankheiten, Nürnberg,  
Rankestraße 54.
981. „ „ Schulten, Hans, Priv.-Dozent der Med. Univ.-Poliklinik  
Hamburg.
982. „ „ Schultze, Friedr., Geh. Med.-Rat, Professor, Med. Klinik,  
Bonn, Koblenzer Straße 43.
983. „ „ Schultze-Heubach, Stadtarzt und leitender Arzt der  
inneren Abt. des Städt. Krankenhauses Wilhelmshaven.
984. „ „ Schuntermann, Düsseldorf, Med. Klinik.
985. „ „ Schuster, Aachen, Aureliusstraße.
986. „ „ Schwab, Ernst, Facharzt f. innere Krankheiten, Bayreuth,  
Opernstraße 26 I.
987. „ „ Schwarz, Friedrich Karl Theo, Assistent, Hygienisches  
Institut, Heidelberg.
988. „ „ Schwenckenbecher, A., Professor, Direktor der Med.  
Klinik, Marburg, Reuthofstraße 12.
989. „ „ Schwörer, Geh. Hofrat, Badenweiler.
990. „ „ Schwoerer, Max, Holzminden a. Weser, Evangelisches  
Krankenhaus.
991. „ „ Seeber, Franz, Erfurt, Kartäuserstraße 69.
992. „ „ Seelig, S., Assistent an der II. Med. Klinik der Charité,  
Berlin NW 6.
993. „ „ Seeliger, Siegfried, Mühlhausen (Thüringen), Obermarkt 13/14.
994. „ „ Seeligmüller, jr., S.A., Nervenarzt, Halle a. S., Friedrich-  
straße 9/10.
995. „ „ Selter, P., Professor, Direktor des Hygienischen Instituts,  
Solingen, Friedrichstraße.
996. „ „ Sett, Erwin, Königsberg i. Pr., Steindamm 178.
997. „ „ Seufferheld, Fr., Arzt f. inn. Krankheiten, Reichenhall.
998. „ „ Seyderhelm, Richard, Professor, Direktor der Med. Klinik  
am Hospital zum heiligen Geist, Frankfurt a. Main,  
Bockenheimer Landstraße 55.
999. „ „ Seyfarth, Carly, Dr. med. et phil., a. o. Professor, Leipzig,  
Beethovenstraße 33.
1000. „ „ Siebeck, Professor, Dir. d. Med. Univ.-Klinik, Heidelberg.
1001. Frau „ Siebel, M., Fachärztin für innere Krankheiten, Karlsbad,  
Marktplatz, Haus „Vesuv“.

1002. Herr Dr. Siebert, Werner, Priv.-Doz. der I. Med. Klinik, Berlin NW 6, Umlandstraße 32.
1003. „ „ Siegmund, Herbert, Professor, Direktor des Pathologischen Instituts am Katharinenhospital Stuttgart.
1004. „ „ Silberborth, Reg.-Med.-Rat, Karlsruhe, Kriegstraße 131.
1005. „ „ Simmel, Hans, Professor, Städt. Krankenhaus, Gera, Vollersdorferstraße 13.
1006. „ „ Singer, Gustav, Hofrat, Professor, Wien IV, Lothringer Straße 8.
1007. „ „ Sittmann, Professor, Direktor des Krankenhauses rechts der Isar, München 27, Möhlstraße 16.
1008. „ „ Slauck, Arthur, Professor, Med. Univ.-Klinik, Bonn, Theaterstraße 5.
1009. „ „ Smoira, Jos., Facharzt für innere Krankheiten, Guben, Grüne Wiese 12.
1010. „ „ Snapper, Professor, Pathol.-pharmakol. Laboratorium, Amsterdam Z. 18, Valeriusplein.
1011. „ „ Sons, Mariahilfshospital, München-Gladbach, Kaiserstraße 10.
1012. „ „ Sorg, Erwin, Facharzt f. innere Krankheiten, Bad Kissingen, Am Kurgarten 1.
1013. „ „ Spatz, Hofrat, Geh. San.-Rat, Redakteur der Münchener Med. Wochenschrift, München, Holzkirchnerstr. 1.
1014. „ „ Spatz, Hans, Schriftleiter, München NW 38, Eddastr. 1, Schriftführer der Münchner Med. Wochenschrift.
1015. „ „ Spiess, Gust., Professor, Frankfurt a. M., Schaumainkai 25.
1016. „ „ Spiro, Paul, Oberarzt der Ambulanz der Med. Univ.-Poliklinik, Frankfurt a. M.
1017. „ „ Stadelmann, Geh. Rat, Hofrat, Professor, Krankenhaus Friedrichshain, Berlin NO, Landsberger Allee 159.
1018. „ „ Stadler, Professor, Städt. Krankenhaus, Plauen i. V., Dietrichplatz 14.
1019. „ „ Staehelin, R., Professor, Direktor der Med. Klinik, Basel, Bernoullistraße 26.
1020. „ „ Stahl, Professor, Breslau, Ohlauer Stadtgraben 2, Primärarzt des Diakonissen-Krankenhauses.
1021. „ „ v. Starck, Professor, Direktor der Kinderklinik, Kiel, Karolinenweg 9.
1022. „ „ Starck, Prof., Karlsruhe i. Baden, Beiërtheimer Allee 42.
1023. „ „ Starkenstein, Emil, Prof., Prag II, Jecná 43 (C. S. R.)
1024. „ „ Starlinger, Wilhelm, Prof., Med. Universitätsklinik, Freiburg i. Br.
1025. „ „ Staub, Hans, Assistent der Med. Klinik, Basel.
1026. „ „ Staudacher, Walter, Med. Univ.-Klinik, Speyer.
1027. „ „ Stauder, Geh. San.-Rat, Nürnberg O., Caprivistraße 5.
1028. „ „ Steffen, Lud., Badenweiler, Haus Waldeck.
1029. „ „ Stein, Albert E., Facharzt für Orthopädie, Wiesbaden, Kranzplatz 1.
1030. „ „ Stein, Neues Sanatorium, Sülzhayn/Südharz.
1031. „ „ Steinbrink, Walter, Oberarzt, Städt. Krankenhaus Allerheiligen, Breslau.
1032. „ „ Steiner, Teplitz-Schönau (C. S. R.) Meißner Straße 18 a.
1033. „ „ Stephan, Richard, Chefarzt, Frankfurt a. M., Eysseneckstraße 34.
1034. „ „ Stepp, Wilh., Professor, Direktor d. Med. Klinik, Breslau, Hobrechtufer 4.
1035. „ „ Sternberg, Maximil., Prof., Wien I, Mahlerstraße 9.
1036. „ „ Sternheimer, Med. Klinik, Frankfurt a. M.

1037. Herr Dr. Sterzing, Krefeld, Bochumer Allee 3, Chefarzt der Städt. Krankenanstalten.
1038. „ „ Steudemann, Karl, Herne i. W., Lönsstraße 47.
1039. „ „ Steyrer, Prof., Dir. d. Med. Klinik, Innsbruck-Hötting.
1040. „ „ Stich, R., Professor, Dir. der Chirurg. Klinik, Göttingen, Weender Landstr. 14.
1041. „ „ Sticker, G., Professor, Würzburg-Zell/Main, Seinsheimstr. 5.
1042. „ „ Stockert, W., Chefarzt, Karlsruhe, Hirschstraße 150.
1043. „ „ Stockhausen, Victor, leitender Arzt d. inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Rheydt (Rheinland).
1044. „ „ Störmer, Alfred, Dresden, Bad Weißer Hirsch.
1045. „ „ Stoevesandt, Bremen 1, Kohlhöckerstraße 56.
1046. „ „ Storm van Leeuwen, Professor, Direktor des Pharmakol.-Therap. Institut in Leiden, Holland.
1047. „ „ Strasburger, Julius, Professor, Frankfurt a. M., Miquelstraße 44.
1048. „ „ Strasser, Alois, Professor, Wien IX, Wiederhofergasse 4.
1049. „ „ Straub, Prof., Direktor der Med. Klinik, Göttingen.
1050. „ „ Strauch, Alfred, Reg.-Med.-Rat, Wiesbaden, Versorgungskuranstalt.
1051. „ „ Strauch, Friedrich Wilhelm, Facharzt für innere Krankheiten, leitender Arzt der inneren Abteilung des evangel. Diakonissenhauses Halle a. d. Saale.
1052. „ „ Strauss, H., Professor, Berlin W 50, Budapester Straße 11.
1053. „ „ Strauss, Leopold, San.-Rat, Wiesbaden-Biebrich, Hindenburgallee 163.
1054. Frau „ Strauss, Hanna, Frankfurt a. M., Beethovenstraße 10.
1055. Herr „ Strohmeyer, Fritz, Hannover, Königstraße 42.
1056. „ „ Stroomann, leitender Arzt des Kurhauses Bühlerhöhe, Bühl (Baden).
1057. „ „ Strubell-Harkort, Professor, Dresden A, Prager Straße 52.
1058. „ „ Strunz, Ernst, Facharzt für innere Krankheiten, Zwickau, Schlachthofstraße 21.
1059. „ „ Struppler, Th., Hofrat, Geh. San.-Rat, München II NW., Karolinenplatz 6.
1060. „ „ Struppler, Theodor, Assistent am Krankenhaus München-Schwabing.
1061. „ „ Stuber, B., Professor, Med. Klinik, Kiel, Düvelsbekerweg 11.
1062. „ „ Sturm, Alexander, Priv.-Doz., Med. Univ.-Klinik, Jena.
1063. „ „ Sturm, Rudolf, o. Assistent der Med. Univ.-Poliklinik, München, Maximilianstraße 20/2.
1064. „ „ Sturm, Richard, Facharzt für innere und Nervenkrankh., Ahrweiler.
1065. „ „ Sude, Fritz, Facharzt für innere Krankheiten, Unna in Westfalen, Bahnhofstraße 17.
1066. „ „ Telemann, Privatdozent, Königsberg, Rhesastraße 5.
1067. „ „ Tendlau, Wiesbaden, Bismarckplatz 6.
1068. „ „ Teschendorf, Werner, Köln, Makabäusstraße 19.
1069. „ „ von Teubern, Karl, Freiherr, Leiter der inneren Abteilung am Krankenhaus, Leisnig i. Sachsen.
1070. „ „ Tewfik, Salmin Pascha, Professor, Konstantinopel, Universität Stambul.
1071. „ „ Thannhauser, S. J., Professor, Direktor der Med. Klinik, Freiburg i. Br.
1072. „ „ Thaysen, Oberarzt, Kopenhagen, Gyldenlevesgade 3 II.
1073. „ „ Thilenius, Bad Soden am Taunus.
1074. „ „ Thoma, Emil, Arzt für innere Krankheiten, Freiburg i. Br., Josefstraße 1.



1075. Herr Dr. Tiemann, Priv.-Dozent, Kiel, Med. Klinik, Moltkestr. 6/8.  
1076. „ „ van Tilburg, B. J. Q., den Haag, Koninginnegracht 81.  
1077. „ „ Tillgren, J., Professor, Maria Sjukhus, Stockholm.  
1078. „ „ Toenniessen, Professor, dirig. Arzt der Med. Abteilung am Landkrankenhaus Kassel, Ulmenstraße 12<sup>1</sup>/<sub>2</sub>.  
1079. „ „ Traugott, Karl, Assistent der Med. Klinik Frankfurt a. M., Mendelssohnstraße 55.  
1080. „ „ Travers, Wiesbaden, An der Ringkirche 8.  
1081. „ „ Trimborn, Franz, Facharzt für inn. Krankheiten, Wiesbaden, Friedrichstraße 36.  
1082. „ „ Trimborn, Heinrich, Chefarzt der inneren Abteilung des Marienkrankenhauses Ludwigshafen.  
1083. „ „ Trommer, K., leitender Arzt des Bezirkskrankenhauses Lichtenstein-C i. Sa.  
1084. „ „ Turban, Geh. Hofrat, Maienfeld-Graubünden.  
1085. „ „ Turban, Karl, Chefarzt am Ev. Diakonhaus, Karlsruhe, Südliche Hildapromenade 3.  
1086. „ „ Tuskai, Ödön, Marienbad.  
1087. „ „ Uhlenbruck, Paul, Privatdozent, Köln-Lindenthal, Stadtwaldgürtel 27.  
1088. „ „ Ulrich, L., Facharzt für innere Krankheiten, Weimar, Bernhardstraße 16.  
1089. „ „ Ulrici, Direktor des Städt. Tuberkulose-Krankenhauses Waldhaus Charlottenburg i. Sommerfeld b. Charlottenb.  
1090. „ „ Umber, F., Professor, Ärztlicher Direktor des Krankenhauses Westend, Berlin W 15, Kurfürstendamm 179.  
1091. „ „ Unverricht, W., a. o. Professor an der Universität Berlin.  
1092. „ „ Vannotti, A., Bern, Med. Klinik.  
1093. „ „ Veiel, Professor, Chefarzt der inneren Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Ulm, Münsterplatz 6.  
1094. „ „ Veil, Professor, Direktor der Med. Klinik Jena, Oberer Philosophenweg 4a.  
1095. „ „ von den Velden, R., Professor, Berlin W 30, Bamberger Straße 49.  
1096. „ „ Virchow, Regierungs-Medizinalrat, Facharzt für innere Krankheiten, Magdeburg, Versorgungsärztliche Untersuchungsanstalt.  
1097. „ „ Vissering, San.-Rat, Norderney, Kaiserplatz 9.  
1098. „ „ Vogel-Eysern, Davos-Dorf, Chefarzt d. Sanat. Solsana.  
1099. „ „ Voigt, Fritz, Kurarzt, Bad Oeynhausen.  
1100. „ „ Voit, Fritz, Professor, Geh. Med.-Rat, Direktor der Med. Klinik Gießen, Klinikstraße 41.  
„ „ Voit, Hermann, Regierungs - Medizinalrat, Nürnberg, Aufseßplatz 7.  
1101. „ „ Voit, Kurt, Privatdozent, Med. Univ.-Klinik Breslau, Hobrechtufer 4.  
1102. „ „ Voith v. Voithenberg, Oberstabsarzt a. D., Schwarzenfels (Bez. Kassel), Facharzt für innere Krankheiten, Bad Brückenau.  
1103. „ „ Voith v. Voithenberg, Oberstabsarzt a. D., Schwarzenfels (Bez. Kassel), Facharzt für innere Krankheiten, Bad Brückenau.  
1104. „ „ Volhard, E., Assistenzarzt d. Med. Klinik Frankfurt a. M.  
1105. „ „ Volhard, Prof., Direktor d. inneren Klinik Frankfurt a. M.  
1106. „ „ Volkwein, Velbert (Rheinland), Friedrichstraße 218.  
1107. „ „ Voßbeck, Julius, Dinslaken, Wiesenstraße 81.  
1108. „ „ Wachter, Franz, leitender Arzt der inneren Abteilung am Privatkrankenhaus Sachsenhausen, Frankfurt a. M., Untermainkai 6.  
1109. „ „ Wachter, Rudolf, Facharzt für innere Krankheiten, Bad Nauheim, Sanat. Groedel.

1110. Herr Dr. Wagener, H., Generaloberarzt, Mainz, Rheinallee 1<sup>5</sup>/<sub>10</sub>.  
 1111. „ „ Wagner, A., Assistenzarzt der Med. Klinik Breslau.  
 1112. „ „ Wagner, Fritz, Karlsbad (C. S. R.), Am Markt 27.  
 1113. „ „ Wallgren, Arvid, Göteborg (Schweden), Kinderhospital.  
 1114. „ „ Warburg, Fritz, San.-Rat, Köln-Nippes, Leibplatz 5.  
 1115. „ „ Weber, Arthur, Professor, Bad Nauheim, Sprudelhof.  
 1116. „ „ Weber, Hermann, Geh. San.-Rat, Professor, dirigierender Arzt des Lazarus-Krankenhauses Berlin W 50, Achenbachstraße 2.  
 1117. „ „ Wedekind, Hermann, Bad Kissingen, Ludwigstraße 17.  
 1118. „ „ Wehmeyer, Adolf, Facharzt für innere Krankheiten, Chefarzt an den Städt. Krankenanstalten Wesermünde-G, am Deich 13.  
 1119. „ „ Weicksel, J., Professor, Leipzig C I, Mozartstraße 9.  
 1120. „ „ Weigeldt, Universitätsprofessor, Direktor der Med. Klinik des Stadtkrankenhauses, Fürth i. Bayern, Königswarter Straße 54<sup>1</sup>/<sub>2</sub>.  
 1121. „ „ Weihs, Essen, Margarethenhöhe, Im stillen Winkel 56.  
 1122. „ „ Weil, A. J., Facharzt f. inn. Med., Mainz, Forsterplatz 1<sup>1</sup>/<sub>10</sub>.  
 1123. „ „ Weil, Hans, Frankfurt a. M., Zeppelin-Allee 41.  
 1124. „ „ Weiland, Rich., Privatdozent, Facharzt für innere Krankheiten, Kiel, Lorentzendamm 28/30.  
 1125. „ „ Weinberg, Professor, Mannheim, Renzstraße 3.  
 1126. „ „ Weinberger, Maximilian, Universitätsprofessor, Wien IV, Brücknerstraße 4.  
 1127. „ „ Weindel, Viktor, Anstaltsleiter der Evang. Krankenpflegeanstalt Hermannstadt-Sibiu (Siebenbürgen, Rumänien), König-Ferdinand-Ring 19.  
 1128. „ „ Weiner, Ernst, Facharzt für innere Krankheiten, Köln, Neumarkt 31 I.  
 1129. „ „ Weis, W., Direktor des Städt. Krankenhauses, Kaiserslautern.  
 1130. „ „ Weiss, Anton, Kurarzt in Marienbad, Hotel Stern.  
 1131. „ „ Weiss, Theodor, leitender Arzt der inneren Abteilung am Bez.-Krankenhaus, Ebersbach-Sa., Grenzstraße 4.  
 1132. „ „ Weitz, W., Professor, Stuttgart, Hölderlinstraße 1 A.  
 1133. „ „ von Weizsäcker, Professor, Nerven-Abt. d. Med. Klinik, Heidelberg, Häusserstraße 57.  
 1134. „ „ Welsch II, C., Bad Münster a. St.  
 1135. „ „ Wenckebach, Friedrich, Prof., Wien IX, Cobenzlgasse 49.  
 1136. „ „ Wendt, Kattowitz, Friedrichstraße 6.  
 1137. „ „ Wens, Gerhard, Bad Nauheim, Ernst-Ludwigring 6.  
 1138. „ „ Went, J. C., Amsterdam, Joh. Verhulststraat 109, 1/2.  
 1139. „ „ Werker, Peter, Chefarzt d. St. Joseph-Krkhs., Facharzt f. inn. Krankheiten, Wanne-Eickel, Füsilierstraße 13.  
 1140. „ „ Werner, Georg, Facharzt für innere Krankheiten, Frankfurt a. M., Holzhausenstraße 62.  
 1141. „ „ Werner, Martin, Assistent an der Med. Univ.-Klinik, Heidelberg.  
 1142. „ „ Werner, Otto, Kurarzt, Bad Altheide.  
 1143. „ „ Westergren, Alf, Stockholm O, Eriksbergsg. 12 A.  
 1144. „ „ Westphal, K., Professor, Stadt Krankenhaus, Hannover.  
 1145. „ „ Wichels, Paul, Prof., Landeskrankenhaus, Hanau a. M.  
 1146. „ „ Wichern, leitender Arzt am Städtischen Krankenhaus Bielefeld, Sickerwall 7.  
 1147. „ „ Wiechmann, Ernst, Professor, Direktor der Med. Klinik des Krankenhauses Sudenburg in Magdeburg.

- 
1148. Herr Dr. Wiele, Gerhard, Chefarzt der inneren Abteilung der Krupp-  
schen Krankenanstalten Essen.
1149. „ „ Wiens, Marine-Generaloberarzt a. D., Reg.- u. Med.-Rat,  
Münster i. W., Hohenzollernring 3.
1150. „ „ Wigand, Gerhard-Otto, Facharzt für innere Krankheiten,  
Stettin, Falkenwalderstraße 24.
1151. „ „ Wigand, Rudolf, Priv.-Doz. an der Med. Klinik, Königsberg,  
Bernsteinstraße 2.
1152. „ „ Willems, Emil, Oberarzt der inneren Station des St. Agatha-  
Hospitals Köln-Niehl, Merkenicherstraße 112.
1153. „ „ Winckelmann, Walter, Med.-Rat, Jauer-Bolkenhain-  
Breslau, Friedrichstraße 5.
1154. „ „ Windesheim, Erfurt, Schlösserstraße 9/10.
1155. „ „ Winternitz, H., Professor, Halle, Luisenstraße 2.
1156. „ „ Wislicki, Leo, Urban-Krankenhaus, Berlin.
1157. „ „ Woencckhaus, Ernst, Professor, Gladbach-Rheydt, Chef-  
arzt der inneren Abt. am evangel. Krankenhaus.
1158. „ „ Wörner, Hans, leitender Arzt der inneren Abteilung des  
Krankenhauses Weißenfels i. Sa., Nikolaistraße 51.
1159. „ „ Wolf, Franz, Facharzt für innere Medizin, Frankfurt a. M.,  
Reuterweg 89.
1160. „ „ Wolf, Hans, Med. Univ.-Klinik Göttingen.
1161. Frau „ Wolf-Jacob, Elsbeth, prakt. Ärztin in Ansbach (Bayern),  
Karolinenstraße 5.
1162. „ „ Wolff, H., Hamburg, Mittelweg 31.
1163. Herr „ Wolff, Paul, Dr. med. et phil., Privatdozent, Schriftleiter  
der Deutschen Medizinischen Wochenschrift, Berlin  
NW 87, Händelstraße 13.
1164. „ „ Wollheim, Ernst, Berlin NW 6, II. Med. Klinik-Charité.
1165. „ „ Wüllenweber, Gerhard, Privatdozent und Oberarzt der  
Med. Univ.-Klinik Lindenburg, Köln.
1166. „ „ Wyneken, Artur, Essen-Altenessen.
1167. „ „ Zadek, J., Neukölln, Krankenhaus Buckow, Post Berlin-  
Britz.
1168. „ „ Zander, Frieder, Facharzt für innere Krankheiten, Bremer-  
haven, Bürgermeister-Smidt-Straße 18.
1169. „ „ Zange, J., Professor, Direktor der Univ.-Hals-, Nasen- und  
Ohrenklinik Jena, Lessingstraße 2.
1170. „ „ Ziegler, Kurt, Professor, Freiburg i. Br., Josefstraße 9.
1171. „ „ Zimmermann, Sanatorium Ebenhausen bei München.
1172. „ „ Zinn, Wilhelm, Geh. San.-Rat, Professor, dirigierender Arzt  
des Städt. Krankenhauses Moabit, Berlin W 62, Lützow-  
platz 5/I.
1173. „ „ Zollikofer, Richard, Chefarzt der Med. Abteilung des  
Kantonspitals St. Gallen, Vadianstraße 23.
1174. „ „ Zondeck, Professor, Berlin-Charité, Roonstraße 10.
1175. „ „ Zorn, August, Bottrop i. W., Prosperstraße 238.
1176. „ „ Zuelzer, G., Professor, Berlin W 15, Kurfürstendamm 62.
1177. „ „ Zuschlag, Landkrankenhaus-Direktor, Hanau a. M.,  
Philipplsruher Allee 31.
-

# Gehaltene Referate und Referatvorschläge.

Referatvorschläge.

Gehaltene Referate.

**1882**

---

**Rühle:** Diphtherie.

**Fürbringer:** Lokalkroup im Verhältnis zur Diphtherie.

**Rosenstein:** Leberzirrhose.

**Bäumler:** Salizylsäure bei Gelenkrheumatismus.

**v. Ziemssen:** Kryptogen. Septikopyämie.

Diphtherie.

Elektr. Strom zu diagn. und therap. Zwecken.

Typhusrezidive.

**Gerhardt:** Diabetes.

Scharlach-Diphtherie.

Hämatog. Ikterus.

Operat. Behandlung d. Pleuritis.

Phthiotherapie.

Tabes und Syphilis.

**v. Duseh:** Lungentuberkulose-Übertragung.

**Finkler:** Verdauung.

Chirurgie bei inneren Krankheit.

**Curschmann:** Parasitäre Natur der Infektionskrankheiten.

**Guttman:** Behandlung des Gelenkrheumatismus mit salizyls. Nat.

**Leyden:** Abortive Behandlung der Infektionskrankheiten.

Operat. Behandlung d. Pleuritis.

Nervöse Dyspepsie u. Behandlung.

**Schultze:** Progressive Muskelatrophie.

**v. Leyden:** Morbus Brightii.

**Liebermeister:** Wert der antipyr. Behandlungsmethode.

**1883**

---

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

Ursachen der versch. Typhusformen.

**Biermer:** Hämatogener Ikterus.

**Leyden:** Beziehung der Hämoptye zur Phthisis.

Tuberkulose.

Diphtherie.

Abortive Behandlung der Infektionskrankheiten.

**Referatvorschläge.**

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

**Gehaltene Referate.****1884**

- |  |   |
|--|---|
| <b>Fürbringer:</b> Gonorrhoe und Komplikationen.   | <b>Jürgensen:</b> Genuine Pneumonie.                    |
| <b>Guttmann:</b> Diät in fieberhaften Krankheiten.   | <b>Leyden und Schultze:</b> Poliomyelitis und Neuritis. |
| <b>Edlefsen:</b> Akuter Gelenkrheumatismus.  | <b>Leube:</b> Nervöse Dyspepsie.                        |
| <b>Meier:</b> Behandlung d. Fettleibigkeit.  |   |
| <b>Senator:</b> Behandlung der chronisch-Herzkrankheiten.  |   |
| <b>Leyden:</b> Kombinierte Systemerkrankungen des Rückenmarks.<br>Epilepsie.<br>Spontane Septikämie. |   |

**1885**

- |  |  |
|--|--|
| <b>Fränzel:</b> Operative Behandlung der Pleuritis.  | <b>Ebstein - Henneberg:</b> Behandlung der Fettleibigkeit. |
| <b>Mosler:</b> Aetiologie und Behandlung des Diabetes.<br>Komplikationen u. Nachkrankheiten der verschiedenen Formen des Scharlach.        | <b>Filehne, Liebermeister:</b> Antipyrese.                 |
| <b>Curschmann:</b> Pathologie u. Therapie des Ileus mit Einschluss der operativen Behandlung.  | <b>Curschmann, Riegel:</b> Bronchialasthma.                |
| <b>Leyden:</b> Die Lehre von der Lokalisation der Gehirnrinde vom Standpunkte der klinisch. Erfahrung.<br>Angina pectoris u. Behandlung.   |  |
| <b>Anonym:</b> Ueber antibakterische Therapie.<br>Behandlung schwerer Erschöpfung-neurosen,<br>Ernährung von Kranken und Rekonvaleszenten. |  |

## Referatvorschläge.

## Gehaltene Referate.

**1886**

- Leyden:** Behandlung d. Albuminose.  
Behandlung hartnäckigen Erbrechens.  
Fettherz.  
Therapie der Herzkrankheiten.  
Therapie der Neurasthenie.  
Gegenwärtiger Stand der Elektrotherapie.
- Leube:** Pathologie und Therapie der Rachitis.  
Krankenernährung.
- Anonym:** Krankenernährung.  
Rheumarthritis.  
Endokarditis.  
Okkulte Pyämie.  
Therapie der Phthisis.  
Therapie der Perityphlitis und Ileus.  
Pathologie der Meningitis.  
Therapie der Chlorose.
- Fränzel, Weber:** Ueber operative Behandlung der Pleuraexsudate.
- Stokvis, Hoffmann:** Zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus.
- Rumpf:** Ueber Therapie der Syphilis.

**1887**

- Fürbringer:** Behandlung des Abdominaltyphus.
- Bur:** Verwendung des Weingeistes für die Therapie.
- Leyden:** Behandlung der Cholera asiatica.  
Diät bei Fieberkranken.  
Therapie der chron. Herzkrankh.
- Dettweiler, Penzoldt:** Therapie der Phthisis.
- Nothnagel, Naunyn:** Lokalisation der Gehirnkrankheiten.
- Vogel, Hagenbach:** Pathologie und Therapie des Keuchhustens.

**1888**

- Oertel, Lichtheim:** Chron. Herzmuskelkrankungen und Behandlung.
- Bing, v Jaksch:** Weingeist als Heilmittel.
- Pfeiffer, Cantani:** Verhütung und Behandlung der Cholera.

**1889**

- Fürbringer:** Wassersucht und ihre Behandlung.
- Leyden:** Behandlung der Empyeme.  
Behandlung der Angina pectoris.
- Pauly:** Tabes dorsalis.
- Leichtenstern, Curschmann:** Ileus und seine Behandlung.
- Ebstein, Pfeiffer:** Natur u. Behandlung der Gicht.

## Referatvorschläge.

## Gehaltene Referate.

**1890**

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

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

**Curschmann:** Diagnose der Magen-  
krankheiten.  
Angina pectoris.

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

**Pauly:** Tabes dorsalis.

**Immermann, Schede:** Behandlung der  
Empyeme.

**Senator v. Ziemssen:** Behandlung d.  
chron. Morb. Brightii.

**1891**

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

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

**Naunyn, Fürbringer:** Gallenstein-  
erkrankungen.

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

**Fraenkel, Vierordt:** Angina pectoris.

**1892**

**Lenhartz:** Die traumatisch. Neurosen.

**Guttman:** Ernährung der Fieber-  
kranken.

**Curschmann:** Behandlung der Diph-  
therie und Folgezustände.

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

**Birch-Hirschfeld, Ehrlich:** Schwer  
anämische Zustände.

**Rosenstein, Stadelmann:** Chron. Leber-  
entzündung.

**1893**

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

**Fürbringer:** Nephrolithiasis.

**Rumpf, Gaffky:** Cholera.

**Strümpell, Wernicke:** Traumat. Neu-  
rosen.

## Referatvorschläge.

## Gehaltene Referate.

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

**1895**

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

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

**1896**

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

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

**1897**

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

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

**1898**

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

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



## Referatvorschläge.

## Gehaltene Referate.

**1899**

- Litten:** Endokarditis u. Beziehung zu anderen Krankheiten (Trauma, Tbc., Go., hämorrh. Diathese, Sepsis).
- v. Schrötter:** Aneurysmafrage.
- v. Schrötter u. v. Leyden:** Abnormitäten d. Pulsfrequenz und des Rhythmus, deren Bedeutung und Behandlung.
- Quincke:** Pathogenese der Meningitis.
- v. Schrötter, Martins:** Insuffizienz des Herzmuskels.
- Löwit, Minkowski:** Leukämie und Leukozytose.

**1900**

- Sahli:** Herzmittel und Vasomotorenmittel.
- v. Koranyi, Pel:** Behandlung der Pneumonie.
- Litten:** Endokarditis in Beziehung zu anderen Krankheiten.

**1901**

- Ewald:** Darm (intern. u. chirurg.).
- Sahli, Gottlieb:** Herz- und Vasomotorenmittel.
- v. Leyden, Redlich, v. Strümpell:** Akute Myelitis.

**1902**

- Michaelis:** Pathologie und Therapie der Lungenblutungen.
- Ewald, Fleiner:** Diagnose und Therapie des Magengeschwürs.
- Litten:** Morphol. d. Pleuraexsudates u. ihre diagn. Bedeutung.
- Bie:** Ueber Lichttherapie.
- Stern:** Serodiagnostik d. Infektionskrankheiten.
- Mering, Matthes, Krehl:** Ursache und Behandlung der Schlaflosigkeit.

**1904**

- A. Fränkel:** Indikation und Resultate der operativen Behandlung der Lungenkrankheiten.
- Marchand, Romberg:** Arteriosklerose.

**1905**

- Plömies:** Stellung der inneren Medizin zu den Frauenkrankheiten.
- Ziegler, Martins:** Vererbung.
- Fr. Müller:** Pathol. der Schilddrüse bes. zum Zirkulationsapparat.

## Referatvorschläge.

## Gehaltene Referate.

**1906**

- Blumenthal:** Mineralstoffwechsel.
- Leyden:** Gegenwärtiger Stand der Serumtherapie.  
Gegenwärtige Bedeutung physik. Therapie.
- v. Jacksch:** Bedeutung der Protozoen f. d. Klin.  
Klin. Bedeutung d. Polyzythämie.
- Erb:** Verwertung d. Pawlowschen Experim. für die menschl. Verdauung.  
Therapie, Physiologie u. pathol. Einflüsse gewisser Blutdrüsen (Thyreoid, Nebennieren).  
Traumatische Erkrankungen der Nebennieren. Neurol. Thema überhaupt.
- Schmidt:** Funktionelle Erkrankungen des Darmes.
- Gerhardt:** Bakteriol. Thema überhaupt.
- Schultze:** Neuralgien u. Behandlung.
- Kraus, Kocher:** Pathologie der Schilddrüse.
- Hering:** Unregelmäßigkeit d. Herzens.

**1907**

- Ewald u. v. Noorden:** Moderne Gesichtspunkte in der diätetischen Therapie.  
Behandlung der Nierenkrankh.  
Akute u. chron. Erkrankungen der Gelenke.
- Schultze:** Neuere Untersuchungen der Darmfunktion.
- Hoffmann:** Diagnose u. Therapie der Insuff. des Kreislaufes.  
Bau u. Einrichtung des Krankenhauses f. inn. Medizin.  
Anwendung der Röntgenstrahlen in der inn. Medizin.
- Schlüter u. Cornet:** Disposition bei Tuberkulose.
- Magnus-Levy:** Mineralstoffwechsel.
- Pal:** Pathologie des Blutdrucks.
- Schultze:** Neuralgie und ihre Behandlung.

## Referatvorschläge.

## Gehaltene Referate.

**1908**

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

**1909**

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

**1910**

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

## Referatvorschläge.

## Gehaltene Referate.

**1911**

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

**1912**

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

**1913**

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

## Referatvorschläge.

## Gehaltene Referate.

**1914**

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

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

**Matthes:** Diabetes.

**Hirsch:** Arzneibehandlung.

**Penzoldt:** Lungenchirurgie.

**Kraus:** Krebsproblem.

Syphilis i. d. inn. Medizin.  
Fettleibigkeit und Therapie.

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

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

**Schottmüller:** Wesen u. Behandlung der Sepsis.

**1916**

Nicht mehr veröffentlicht.

**Hoffmann:** Kriegsseuchen.

**Wenckebach:** Herzerkrankungen, Krieg.

**Hirsch:** Kriegsnephritis.

**1920**

Nicht mehr veröffentlicht.

**Schittenhelm:** Therapie der Infektionskrankheiten.

**1921**

Nicht mehr veröffentlicht.

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

**1922**

Nicht mehr veröffentlicht.

**Eppinger:** Ikterus.

**Biedl:** Hypophyse.

**1923**

Nicht mehr veröffentlicht.

v. Economo, Nonne: Enzephalitis.

**Durig, Volhard:** Art. Hochdruck.

**1924**

Nicht mehr veröffentlicht.

**Straub, Freudenberg, Wiedowski:** Mineralstoffwechsel und Ionentherapie.

**Minkowski:** Insulin bei Diabetes.

v. Bergmann, Magnus: Nervöse Magenstörungen.

## Referatvorschläge.

## Gehaltene Referate.

**1925**

**Moritz:** Reizkörpertherapie.  
Pathogenese der Ödeme.

**Naegeli:** Hämorrhag.-Diathesen.

**Lichtwitz:** Adipositas.  
Migräne.

**v. Frey, v. Weizsäcker, L. R. Müller:**  
Physiol. Sensibilit. Prüfungen.

**Brauer:** Path. u. Ther. der Bronchiektasen.

**Schottmüller:** Staphylok.- u. Streptokokken-Erkrankung. i. d. inn. Med.

**1926**

**Magnus-Levy:** Das Nikotin (vom physiologischen, pharmakologischen u. klinischen Standpunkt aus).

**H. Curschmann:** Die Therapie der Magen- u. Duodenalgeschwüre.

**G. Klemperer:** Psychotherapie.

**Spielmeyer:** Versuche d. theoretischen Neuroluesforschung zur Lösung therapeutischer Fragen.

**v. Wagner-Jauregg:** Die mod. Therapie der Neurolues.

**Klewitz:** Asthma.

**1927**

**L.R. Müller:** Krebs und sein Einfluss auf den Allgemeinzustand.

Über den polyartikulären Rheumatismus und die rheumatische Infektion.

Endokarditis.

Lymphogranulom.

Scharlach u. Anaphylaxie.

**Falta:** Über Kachexien.

**Gaupp, Fleischmann:** Über Psychotherapie.

**Katsch:** Ergebnisse neuerer funktioneller Untersuchungen von Magen und Duodenum.

**Dietlen, Assmann:** Die Bedeutung der Röntgenuntersuchung von Lunge und Mediastinum für die innere Medizin. (Mit Ausschluss der Tuberkulose.)

**1928**

**von Krehl:** Schock.

**W. Zinn:** Schutzimpfung bei Infektionskrankheiten.

**L. Brauer:** Verpflegung in den Krankenanstalten.

**Grafe:** Der Einfluss des Krebses auf den Stoffwechsel.

**Seyderhelm:** Die Behandlung der perniziösen Anämie.

**Naegeli:** Die chronischen Milzvergrößerungen.

**1929**

**v. Pfaundler, Schottmüller, Friedemann:** Schutzimpfung und Heilserumbehandlung bei Masern, Scharlach und Diphtherie.

**Neufeld:** Experimentelle Grundlagen.  
**Straub:** Dynamik der Klappenfehler des Herzens.

**v. Romberg:** Über die Dekompensation der erworbenen Herzklappenfehler und ihre Behandlung.

## Referatvorschläge.

## Gehaltene Referate.

**1930**

**Trendelenburg, Lichtwitz:** Hypophyse und hypophysäre Krankheiten.

**Pässler, Rosenow, Bieling:** Herdinfektion.

**1931**

**Goldstein, v. Weizsäcker:** Die Neuroregulation.

**Rein, Kraye:** Physiologie der Coronardurchblutung.

**Edens, Morawitz:** Pathogenese und Klinik der Angina pectoris.

**Bürger:** Die klinische Bedeutung des Cholesterinproblems.

**1932**

**Morawitz:** Hirntumoren.

**Martini:** Die Krankheiten der ableitenden Harnwege.

**Dale:** Über Kreislaufwirkungen körpereigener Stoffe.

**Volhard:** Über körpereigene kreislaufwirksame Stoffe.

**Aschoff, Umber, Schmieden:** Die Erkrankungen der steinfreien Gallenwege.

**Brauer:** Die respiratorische Insuffizienz.

**Liebermeister:** Über doppelseitigen Pneumothorax.

**Jacobaeus:** Über Lungenkollaps.

**1933**

**Schittenhelm:** Vererbung, Lokalisationslehre im Gehirn, Sexualhormone.

**Hans Fischer, H. Kämmerer,**

**R. Seyderhelm:** Pathologie der Erythrocyten und des Hämoglobins.

**Fr. Schellong:** Arterielle Hypotension.

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

# Satzungen

der

## Deutschen Gesellschaft für innere Medizin.

### § 1.

Die Deutsche Gesellschaft für innere Medizin hat den Zweck, durch persönlichen Verkehr die wissenschaftlichen und praktischen Interessen der inneren Medizin zu fördern. Sie veranstaltet zu diesem Zweck alljährlich in den Osterferien eine Tagung von viertägiger Dauer.

Der Verein hat den Namen: „Deutsche Gesellschaft für innere Medizin“ und seinen Sitz in Wiesbaden. Er soll in das Vereinsregister eingetragen werden.

Auf besonderen Antrag kann gelegentlich auch ein anderer Versammlungsort durch Stimmenmehrheit in der Mitgliederversammlung (§ 16) gewählt werden.

### § 2.

Die Verhandlungen der Gesellschaft umfassen:

1. Referate über Themata von hervorragendem allgemeinen Interesse aus dem Gebiete der inneren Medizin und ihren Grenzgebieten. Sie werden von dem Vorstand im Einvernehmen mit dem Ausschusse bestimmt, und jedes von ihnen einem oder mehreren Berichterstatlern übertragen.
2. Vorträge und Demonstrationen.

### § 3.

Mitglied der Gesellschaft kann jeder Arzt werden. Nur durch die Mitgliedschaft wird Stimmrecht, Wählbarkeit und das Recht, Anträge zu stellen, erworben. Die Mitgliedschaft ist unabhängig von der Teilnahme an den Tagungen.

### § 4.

Die Aufnahme neuer Mitglieder erfolgt durch den Ausschuss. Die Vorschläge zur Aufnahme neuer Mitglieder müssen dem Vorstande von je einem Mitgliede der Gesellschaft schriftlich eingereicht werden. Die Namen der Vorgeschlagenen und Vorschlagenden werden mindestens zwei Tage vor der Aufnahme im Tageblatt veröffentlicht.



Einwendungen gegen die Aufnahme sind rechtzeitig an den Ausschuss zu richten. Zur Aufnahme ist eine Stimmzahl von zwei Dritteln der anwesenden Ausschussmitglieder erforderlich.

Ausschluss eines Mitgliedes kann nur auf schriftlichen, begründeten Antrag durch drei Viertel Mehrheit der anwesenden Ausschussmitglieder erfolgen.

#### § 5.

Ehrenmitglieder können auf Vorschlag des Ausschusses von der Mitgliederversammlung gewählt werden. Die Wahl erfolgt mit zwei Drittel Mehrheit.

#### § 6.

Der jährliche Beitrag eines Mitgliedes beträgt 15 Mark. Er muss spätestens bis zum Schlusse der jährlichen Tagung an den Kassensführer eingezahlt werden. Der Mitgliedsbeitrag für Assistenzärzte, Sekundärärzte bzw. Oberärzte in nicht leitender Stellung ist auf 5 Mark ohne Bezug der Kongressverhandlungen, auf 10 Mark bei Bezug der Kongressverhandlungen herabgesetzt. Wer trotz zweimaliger Mahnung (bis zur nächstjährigen Tagung) die Beitragszahlung unterlässt, verliert die Mitgliedschaft.

#### § 7.

Teilnehmer an den einzelnen Tagungen kann jeder Arzt werden. Die Teilnehmerkarte kostet 15 Mark. Die Teilnehmer können sich an den Vorträgen, Demonstrationen und Diskussionen beteiligen.

#### § 8.

Aus der Zahl der Mitglieder werden von der ordentlichen Mitgliederversammlung durch Stimmzettel gewählt:

1. die Mitglieder des Vorstandes, ausser dem ständigen Schriftführer,
2. der Ausschuss.

Dem Ausschuss steht das Vorschlagsrecht für den Vorstand zu.

#### § 9.

Der Vorstand (das Geschäftskomitee) besteht aus vier von der Mitgliederversammlung zu wählenden Mitgliedern und dem ständigen Schriftführer, der vom Ausschuss gewählt wird.

Die Amtsdauer des ständigen Schriftführers beträgt 5 Jahre, die der anderen Vorstandsmitglieder 4 Jahre. Von den letzteren scheidet jedes Jahr ein Mitglied aus und zwar immer das amtsälteste. Dieses ist für das nächste Jahr nicht wieder wählbar.

Von den durch die Mitgliederversammlung gewählten Mitgliedern des Vorstandes leitet das zweitamtsälteste als „Vorsitzender“ der „Deutschen Gesellschaft für innere Medizin“ die Geschäfte des laufenden Jahres und die Verhandlungen der am Schlusse stattfindenden Tagung. Das amtsälteste Mitglied von ihnen ist der „stellvertretende Vorsitzende“.

Im übrigen bleibt die Verteilung der Ämter dem Ermessen des Vorstandes überlassen.

Scheidet ein Mitglied vor Beendigung seiner Amtszeit aus, so ist für den Rest dieser Amtszeit ein Ersatzmann zu wählen entsprechend den §§ 8 und 13 der Satzungen.

#### § 10.

Einer der beiden Vorsitzenden und der Schriftführer bilden den Vorstand im Sinne des § 26 B. G. B. Dieser Vorstand vertritt den Verein gerichtlich und aussergerichtlich.

#### § 11.

Der Ausschuss besteht aus dem Vorstande, dem Kassenführer, den ehemaligen Vorsitzenden der Gesellschaft und 25 von der Mitgliederversammlung gewählten Mitgliedern. Von diesen 25 Mitgliedern scheidet alljährlich die 5 amtsältesten aus. Die ausscheidenden Mitglieder sind für das nächste Jahr nicht wieder wählbar.

Für die neu zu wählenden Mitglieder hat der Ausschuss das Vorschlagsrecht. Weitere Vorschläge, die von je 30 Mitgliedern unterstützt sein müssen, sind am ersten Tage der jährlichen Tagung dem Vorsitzenden einzureichen.

#### § 12.

Der Ausschuss ist der entscheidende Beirat des Vorstandes in allen wichtigen Angelegenheiten. Er hält mindestens drei Sitzungen ab, von denen die erste in der Regel im Herbst nach Einberufung durch den Vorsitzenden, eine zweite am Tage vor Beginn und eine dritte vor Schluss der jährlichen Tagung stattfindet. In seinen Sitzungen berät und beschliesst er über die Aufnahme neuer Mitglieder, prüft die Rechnung des Kassenführers nach Ernennung der Revisoren (§ 15) und bereitet die Tagesordnung der Verhandlungen und der Mitgliederversammlungen vor.

#### § 13.

Der ständige Schriftführer und der Kassenführer werden auf 5 Jahre vom Ausschusse gewählt. Wiederwahl ist jederzeit zulässig.

Erledigt sich das Amt des ständigen Schriftführers oder des Kassenführers in der Zeit zwischen zwei Versammlungen, so bestimmt der Vorstand bis zur nächsten Tagung die erforderliche Vertretung.

#### § 14.

Der ständige Schriftführer besorgt im Einvernehmen mit dem Vorsitzenden den schriftlichen Verkehr der Gesellschaft und redigiert die offiziellen Veröffentlichungen der Verhandlungen. Er ist verantwortlich für die richtige Ausführung der Anordnungen des Vorsitzenden und des Vorstandes, sowie für die am Orte der Gesellschaft erforderlichen äusseren Vorbereitungen.

## § 15.

Der Kassenführer hat alljährlich über die Einnahmen, Ausgaben und über den Stand des Vermögens Rechnung abzulegen. Die Rechnung ist durch zwei vom Ausschusse zu ernennende Mitglieder zu prüfen. Der Rechnungsabschluss ist im Tageblatte der Gesellschaft zu veröffentlichen.

## § 16.

Alljährlich findet am dritten Verhandlungstage vor der Vormittags-sitzung die ordentliche Mitgliederversammlung statt. Zu ihr haben nur die Mitglieder der Gesellschaft gegen Vorzeigung ihrer Karten Zutritt.

Die Berufung der Versammlung erfolgt durch den Vorstand mittels einmaliger Bekanntmachung im ersten Tageblatt der Tagung mindestens 2 Tage vorher. Bei der Berufung ist die Tagesordnung bekanntzugeben. Sie muss enthalten:

1. Bericht des Kassenführers, 2. Wahlen, 3. Etwaige Anträge.

## § 17.

Ausserordentliche Mitgliederversammlungen sind in der in § 16 angegebenen Weise zu berufen, wenn 30 Mitglieder die Berufung unter Angabe des Zweckes und der Gründe schriftlich verlangen. Diese Versammlungen sind zu der Zeit und an dem Orte der Tagung abzuhalten.

## § 18.

Die Beschlüsse der Mitgliederversammlung werden in ein Protokollbuch eingetragen. Die Verhandlungsprotokolle sind von dem Vorsitzenden und dem ständigen Schriftführer zu unterzeichnen.

## § 19.

Anträge auf Abänderung der Satzungen müssen, von mindestens 10 Mitgliedern unterstützt, dem Vorstande eingereicht werden. Dieser bringt sie auf der nächsten Tagung der Gesellschaft in der Mitgliederversammlung zur Verhandlung und Abstimmung. Zur Annahme solcher Anträge ist eine Mehrheit von drei Viertel der anwesenden Gesellschaftsmitglieder erforderlich. Die Anträge müssen den Mitgliedern, wenn möglich gleichzeitig mit der Einladung, spätestens aber in der ersten Sitzung der Tagung im Wortlaute bekanntgegeben werden.

## § 20.

Die Verhandlungen erscheinen alljährlich im Buchhandel. Jedes Mitglied erhält ein Exemplar der gedruckten Verhandlungen.

# Geschäftsordnung.

## § 1.

Der Vorsitzende und sein Stellvertreter bestimmen vor Beginn der Tagung die vorläufige Tagesordnung und veröffentlichen sie in der ersten Nummer des Tageblattes. Etwa notwendig werdende Abweichungen sind wenn möglich rechtzeitig im Tageblatt bekanntzugeben.

## § 2.

Die Themata der Vorträge sind dem Vorsitzenden mit kurzer (leserlicher) Inhaltsangabe bis 4 Wochen vor Beginn der Tagung einzureichen. Später angemeldete Vorträge haben keinen Anspruch auf Berücksichtigung.

Ausnahmen können vom Vorsitzenden zugelassen werden.

Der Vorsitzende hat das Recht, unter Zustimmung des Stellvertreters ungeeignet erscheinende Mitteilungen zurückzuweisen. Hiervon sind die Autoren zu benachrichtigen. Diese dürfen den Ausschuss anrufen, der mit Stimmenmehrheit über die Zulassung entscheidet.

Vorträge, deren wesentlicher Inhalt bereits veröffentlicht ist, dürfen nicht zugelassen werden.

Jeder Vortragende darf in der Regel nicht mehr als einen Vortrag halten. Veröffentlichungen in der Tagespresse über den Inhalt der in den Verhandlungen gehaltenen Referate und Vorträge sind nur auf Veranlassung oder mit Genehmigung des Vorstandes zulässig.

## § 3.

Die Referate fallen auf die Vormittagsstunden des ersten bzw. des dritten Tages. Sie sollen die Zeit von 45 Minuten nicht überschreiten. Die sich anschließende Diskussion darf ohne förmlichen Beschluss der Versammlung nicht mehr als einen Tag in Anspruch nehmen. Der einzelne Redner darf in der Diskussion nicht länger als 5 Minuten sprechen. Den Referenten steht ein Schlusswort von höchstens 10 Minuten Dauer zu.

## § 4.

Die Vorträge und Demonstrationen dürfen bis zu 15 Minuten dauern, auf weniger als 10 Minuten dürfen sie nicht beschränkt werden.

Die Vorträge müssen frei gehalten werden, doch kann der Vorsitzende auf vorherigen Antrag Ausnahmen gestatten.

Der Vorsitzende ist verpflichtet, den Rednern bei Überschreitung der zulässigen Zeit das Wort zu entziehen.

Vorträge von Nichtmitgliedern folgen im allgemeinen hinter denen von Mitgliedern.

Bei übermäßiger Belastung der Tagesordnung ist der Vorsitzende berechtigt, einzelne Vortragende in die Reihe der Diskussionsredner einzureihen. Für die Diskussionen im Anschluss an Vorträge gelten die Bestimmungen des § 3.

#### § 5.

Der Vorsitzende ist berechtigt, in besonderen Fällen Gäste zuzulassen.

#### § 6.

Zur Erfüllung der in § 14 der Satzungen vorgesehenen Obliegenheiten hat der ständige Schriftführer das Recht, die erforderlichen Hilfskräfte, soweit sie nicht von der Kurverwaltung Wiesbadens oder einer anderen Behörde frei gestellt werden, für Rechnung der Gesellschaft heranzuziehen. Insonderheit ist er verpflichtet, zur Ausführung und Beaufsichtigung der Einrichtungen für Beleuchtung, Verdunkelung, Stromzuleitung etc. einen zuverlässigen, technisch geschulten Aufseher vor und während des Kongresses anzustellen, der vor dem Kongresse genau zu instruieren ist und während der Sitzungen dem Vorsitzenden oder seinem Stellvertreter zur Verfügung stehen muss.

Dem ständigen Schriftführer liegt ferner die Vorbereitung und verantwortliche Leitung einer etwa mit der Tagung verbundenen Ausstellung ob.

Für die Veröffentlichung der Verhandlungen gelten besondere Bestimmungen.

Findet die Tagung ausnahmsweise nicht in Wiesbaden statt, so beauftragt der Vorsitzende das jeweilig zu gründende Ortskomitee mit den äusseren Veranstaltungen der Gesellschaft. Dieses Komitee hat dem ständigen Schriftführer und dem Kassensführer, auf Befragen auch dem Vorsitzenden, Auskunft über die getroffenen Vorbereitungen zu erteilen.

1933

## Protokoll

### der ordentlichen Mitgliederversammlung der 45. Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin.

Die Sitzung fand statt am Donnerstag, den 20. April 1933, vormittags  
8,30 Uhr im „Paulinenschlößchen“ zu Wiesbaden.

Anwesend vom Vorstand die Herren:

Schittenhelm, als Vorsitzender,

Morawitz, als stellvertretender Vorsitzender,

Schottmüller,

Géronne, als ständiger Schriftführer, sowie ungefähr 150 Mitglieder.

#### Tagesordnung:

1. Wahlen.
  2. Bericht des Kassenführers.
  3. Antrag des Vorstandes und des Ausschusses, den Mitgliedsbeitrag für Assistenzärzte, Sekundärärzte bzw. Oberärzte in nicht leitender Stellung auf 5,— *R.M.* ohne Bezug der Kongreßverhandlungen, auf 10,— *R.M.* bei Bezug der Kongreßverhandlungen herabzusetzen.
- Zu 1. a) Für den satzungsgemäß aus dem Vorstand ausscheidenden Herrn Morawitz wird entsprechend dem Vorschlag des Ausschusses Herr Prof. Schwenckenbecher-Marburg durch Akklamation in den Vorstand gewählt.
- b) Für die satzungsgemäß aus dem Ausschuß ausscheidenden Herren Magnus-Alsleben, Mollow-Sofia, Rostoski-Dresden, Salle-Berlin wurden entsprechend dem Vorschlag des Ausschusses durch Akklamation die folgenden Herren einstimmig in den Ausschuß gewählt:
- Herr Prof. Dr. W. Berger-Graz,
  - Herr Prof. Dr. K. Bingold-Nürnberg,
  - Herr Prof. Dr. G. Ganter-Rostock,
  - Herr Prof. Dr. H. Kämmerer-München,
  - Herr Prof. Dr. Kissling-Mannheim,
  - Herr Prof. Dr. V. Schilling-Berlin.

- Zu 2. Der Kassenführer Herr Dr. Philippi erstattet den Kassenbericht. Derselbe ist von den vom Ausschuß bestellten Rechnungsprüfern auf Grund der Prüfung durch einen geeigneten Bücherrevisor für richtig befunden worden. Er wird von der Mitgliederversammlung gutgeheißen. Dem Kassenführer wird Entlastung erteilt.
- Zu 3. Der Antrag wird einstimmig angenommen, ohne daß Diskussion gewünscht wird.
4. Der Vorsitzende bittet um Annahme der folgenden Resolution, die in der Ausschußsitzung vom 17. April 1933 vorberaten worden ist:

Die Gesellschaft bittet den Vorstand, den neuerlichen Bestrebungen deutscher Psychiater Aufmerksamkeit zu schenken, wonach die Neurologie auf der Universität fachmäßig, grundsätzlich im Rahmen der psychiatrisch-neurologischen Klinik zu lehren sei, und wonach allgemein neuropsychiatrische Abteilungen und Abteilungsleiter an Krankenanstalten anzustreben seien. Aus geschichtlichen, sachlich-wissenschaftlichen und pädagogischen Gründen und nicht zum wenigsten im Interesse der Patienten, ist eine solche einseitige Lösung wie bisher so auch künftig abzulehnen.

Vielmehr soll auch fernerhin eine mindestens paritätische Behandlung der Neurologie in Forschung, Lehre und Ausübung erhalten bleiben. Unter gegenseitiger und kollegialer Würdigung örtlicher Verhältnisse und persönlicher Qualität sollen Innere Medizin und Psychiatrie Anspruch auf die Neurologie haben. In viel höherem Maße als bisher sollen aber, wie auf den psychiatrischen so auch auf den inneren Kliniken und Krankenhäusern besondere neurologische Abteilungen abgegrenzt werden.

Die Gesellschaft bittet den Vorstand und die einzelnen Mitglieder, daß sie im Sinne dieser Regelung sowohl bei den maßgebenden Behörden wie bei der Vertretung der Ärzteschaft, aber auch bei den Vertretern der Psychiatrie im Geiste kollegialer Zusammenarbeit wirken mögen. Auch künftig soll der Facharzt für Innere- und Nervenleiden der deutschen Medizin erhalten bleiben.

Zur Diskussion sprechen die Herren Moerchen-Wiesbaden, Leo Müller-Baden-Baden, von Krehl-Heidelberg u. a. Die Resolution wird dann einstimmig angenommen mit einer von Herrn Schottmüller gewünschten kurzen Ergänzung, die bereits in der oben mitgeteilten Resolution eingefügt ist.

Der Vorsitzende des 45. Kongresses  
der Deutschen Gesellschaft für  
innere Medizin:

Schittenhelm.

Der ständige Schriftführer:

A. Géronne.

Auf Beschluß des Vorstandes und des Ausschusses wurden im Einverständnis mit der Vollversammlung am 19. April 1933 die beiden folgenden Telegramme abgesandt:

**1. An den Herrn Reichspräsidenten von Hindenburg - Berlin:**

Die Deutsche Gesellschaft für innere Medizin, die zu ihrer 45. Tagung in Wiesbaden versammelt ist, bekundet dem Präsidenten des Deutschen Reiches ihre tiefste Dankbarkeit und ihre aufrichtigste Verehrung.

Sie übermittelt das Bekenntnis zu treuer Arbeit für die Gesundheit unseres Volkes im Sinne einer nationalen Volksgemeinschaft.

Der Vorstand  
der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin:  
Schittenhelm.                      Géronne.

Der Herr Reichspräsident hat durch das nachfolgende Telegramm geantwortet:

Deutsche Gesellschaft für innere Medizin Wiesbaden.

Vielen Dank für Ihr freundliches Meingedenken. Ich erwidere Ihre Grüße mit den besten Wünschen für guten Erfolg Ihrer Beratungen und Ihrer weiteren Arbeit.

von Hindenburg  
Reichspräsident.

**2. An den Herrn Reichskanzler Adolf Hitler - Berlin:**

Die Deutsche Gesellschaft für innere Medizin, die zu ihrer 45. Tagung in Wiesbaden versammelt ist, spricht dem Führer des neuen Deutschlands zum heutigen Tage ihre ergebensten Glückwünsche und ihre aufrichtigste Verehrung aus.

Als deutsche Ärzte sehen wir unsere Hauptaufgabe darin, durch Forschung und Ausbau der ärztlichen Wissenschaft der Volksgesundheit nach besten Kräften zu dienen. Als deutsche Männer stellen wir uns freudig in den Dienst all der Bestrebungen, die die nationale und sittliche Wiederaufrichtung unseres Volkes fördern sollen.

Der Vorstand  
der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin:  
Schittenhelm.                      Géronne.

Der Herr Reichskanzler hat sich mit einem Dank in der Presse begnügen müssen, da ja anlässlich seines Geburtstages ihm viele Tausende ihre Glückwünsche übermittelt hatten.



# Eröffnungsrede.

Von

Professor Dr. Schittenhelm (Kiel).

Meine Damen und Herren!

Im vergangenen Jahre haben wir hier in der Heimatstadt unserer Vereinigung, in der ewig jungen Bäderstadt Wiesbaden, den Gedenktag des 50jährigen Bestehens der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin festlich begangen. Die heutige Tagung steht am Beginn einer neuen Ära. Die gewaltigen Umwälzungen, welche die in voller Auswirkung begriffene nationale Revolution mit sich bringt, haben auch unsere Gesellschaft ergriffen. Der für die diesjährige Tagung gewählte Vorsitzende, Herr Lichtwitz, hat in Würdigung der geänderten Verhältnisse die Leitung abgegeben. An dem Programm war in letzter Stunde noch manche Änderung zu vollziehen. Die Erörterung des Nebennierenproblems und eine Reihe von angemeldeten Vorträgen fielen weg. Die so entstandenen Lücken mußten wieder gefüllt werden.

In der Eröffnungsrede der 1. Tagung unserer Gesellschaft am 20. April 1882, auf deren klassische Fassung spätere Vorsitzende immer wieder zurückgriffen, hat Theodor Frerichs folgende Worte gefunden: „Die Deutsche Heilkunde steht auf eigenem Grund und Boden, sie folgt seit Dezennien nicht fremden Einflüssen und Eingebungen; sie ist mindestens ebenbürtig der aller anderen Kulturvölker, deren Impulse uns nicht leiten, für uns nicht maßgebend sind, so gern wir sie auch anerkennen, wie sie es nach unserem Ermessen verdienen.“

Diese Worte Frerichs, mit denen unsere Gesellschaft gewissermaßen aus der Taufe gehoben wurde, sollen heute besonders angeführt werden in einer Zeit, wo in unserem Vaterlande zielbewußt darauf hingearbeitet wird, alles Deutsche zu sammeln und zu pflegen, nicht nur in den engen Grenzen unserer Heimat, sondern auch draußen „soweit die deutsche Zunge klingt“. Im Sinne unserer Gründer wollen wir auf unserer Tagung uns über alle Fragen verständigen, welche die deutsche Heilkunde, insbesondere die innere Medizin, jeweils vordringlich bewegen; wir wollen uns aber auch einschalten in die großen Fragen unserer Zeit, soweit sie den ärztlichen Stand berühren, damit wir als aktives Glied unserer Kulturgemeinschaft an deren Förderung uns von unserem Standpunkt aus beteiligen.

Die schon von Anfang an angestrebte Eingliederung sämtlicher Deutschstämmiger, vor allem aus unseren Nachbarstaaten, mit denen

trotz der wechselvollen Geschehnisse des deutschen Volkes in dem letzten halben Jahrhundert die enge Verbindung zu unserem Glücke erhalten blieb, gibt uns von vornherein eine breitere Basis. Ich freue mich, daß auch auf unserer heutigen Tagung treue Freunde und Mitglieder unserer Gesellschaft vom Ausland zu uns gekommen sind, ohne sich durch all das abhalten zu lassen, was man über uns in völliger Verständnislosigkeit der tieferen Beweggründe unserer Neuordnung verbreitete.

Es ist mir ein Bedürfnis, von dieser Stelle aus zu erklären, daß die kürzlich eingeleitete Hetze des Auslandes deutschfeindlichen Motiven entsprang und jeder sachlichen Grundlage entbehrte. Auch nach den Erfahrungen des deutschen Ärztstandes muß sie als gehässig, maßlos und unwahr bezeichnet werden.

Wir Ärzte können in ganz besonderem Maße übersehen, welche Gefahr dem deutschen Volke drohte. Der deutsche Ärztstand hat in steigendem Maße unter der Verschlechterung der Verhältnisse zu leiden gehabt, wobei ihm auch der Einfluß auf die Volksgesundheitspflege mehr und mehr entglitt. Alle Versuche, die Stellung zu halten und sachgemäß auszubauen, scheiterten an den Widerständen, welche die unglückselige politische Zersplitterung und das Unverständnis weiter Kreise, leider auch in den eigenen Reihen, entgegenstellten. Die großartige nationale Sammlung und Einigung und das energische Angreifen aller nationalen Aufgaben hat endlich auch im Ärztstand die Möglichkeit einer gründlichen Neuordnung geschaffen, an der er mit allen ihm zu Gebote stehenden Kräften mitarbeitet. Unsere Gesellschaft — ein wichtiges Teilstück der deutschen Ärzteschaft — hat die Pflicht und den Willen, den nationalen Aufbau auch ihrerseits intensiv zu fördern.

Ein besonders im Ausland heftig angegriffenes Ziel unserer Regierung ist, wie der Herr Reichskanzler Adolf Hitler vor kurzem den Vertretern der ärztlichen Spitzenverbände unter Führung der Herren Stauder und Wagner erklärte, die Reinigung des Volkes und namentlich der intellektuellen Schichten von fremdstämmigem Einfluß und rassefremder Durchsetzung, damit das deutsche Kultur- und Geistesleben wieder dem natürlichen Ansprüche Deutschlands auf art-eigene geistige Führung gerecht werde. Im Gegensatz zu den Vorkriegszeiten hat sich in den letzten 15 Jahren eine große Flut rassefremder Elemente, besonders aus dem Osten, über Deutschland ergossen, welche in falsch verstandenem Liberalismus sich vielfach nicht nur ein temporäres Gastrecht, sondern das Heimatrecht erwerben konnten, so daß die übergroße fremdstämmige Vermischung tatsächlich eine Gefahr für die deutsche Rasse und Kultur wurde. Jetzt soll diese Überzahl wieder beseitigt und ausgeschaltet werden. Daß es dabei im Einzelfall nicht ohne Härten abgeht, ist klar. Neueste Verordnungen zeigen, daß die Regierung bestrebt ist, diese möglichst zu vermeiden oder einzuschränken.

Wenn ich diese aktuellen Fragen gerade hier etwas breiter erörtere, so geschieht es nicht nur deshalb, weil ich unseren ausländischen Teil-

nehmern einen Einblick in die neue deutsche Ideenwelt geben möchte, sondern auch darum, weil gerade vor dem Forum unserer Gesellschaft rasse- und erbbiologische Fragen eine besondere Berücksichtigung erfahren müssen. Was die erbbiologischen Forschungen anbelangt, so hat man diesen in unserem Kreise früher oftmals Rechnung getragen. Ich erinnere daran, daß unter dem Vorsitz von Erb im Jahre 1905 Ziegler und Martius sich in das Hauptreferatthema der Vererbung aufteilten. Unter Krehls Vorsitz wurden 1911 die Diathesen durch His, Pfaundler und Bloch abgehandelt, wobei die Frage der Vererbung naturgemäß auch in den anschließenden Vorträgen eine große Rolle spielte. Nägeli hat 1927 zum Thema seiner Eröffnungsrede das Problem der Erbkrankheiten gemacht und im vergangenen Jahre hat Morawitz in seiner Festrede darauf hingewiesen, daß das stärkere Hervortreten der Erblichkeits- und Konstitutionsforschung, das Studium der Beziehung zwischen Persönlichkeit und Krankheit Anzeichen dafür seien, daß sich etwas Neues vorbereite. Man kann uns also nicht — wie es jüngst geschah — den Vorwurf machen, daß wir an diesen wichtigen Problemen achtlos vorbeigingen. Es mußten erst die theoretischen Grundlagen gesichert, es mußten Untersuchungsmethoden geschaffen werden, die es erlauben, die Erbforschung bei der Bekämpfung und Heilung von Krankheiten in sichere Rechnung zu stellen. Schneller als wir annahmen, schreitet diese Wissenschaft voran. Die soeben erschienenen tiefeschürfenden Untersuchungen von Diel und v. Verschuer über die Zwillingstuberkulose geben weitgehenden Einblick in die Frage der erblichen Tuberkulosedisposition. Die gesamte Ärzteschaft beschäftigt sich heute mit der Eugenik, welche im Herbst auf dem Ärztetag eine eingehende Erörterung finden wird. Auch unsere Gesellschaft muß m. E. demnächst die Vererbung erneut als Referatthema aufstellen.

Man kann es vom ärztlichen Standpunkt aus freudig begrüßen, daß die erbbiologischen Probleme und die das Schicksal eines Volkes aufs nächste berührende Bedeutung der Rassenmischung energisch aufgegriffen werden. Es ist dankbar anzuerkennen, daß der Herr Reichskanzler selbst und die hinter ihm stehenden Kreise der Erörterung dieser wichtigen Fragen einen starken Auftrieb gaben und für die Erhaltung der Rasse in ihrer Art praktische Konsequenzen ziehen. Ein hoher Idealismus spricht aus diesen Bestrebungen! Die Frage der Bedeutung der Rassenkreuzung ist freilich, wie Eugen Fischer jüngst ausführte, im wissenschaftlichen Sinne noch nicht völlig geklärt. Er spricht aber die Meinung aus, daß es z. B. einen ungeheuren Unterschied macht, ob Sprößlinge alter kultivierter Judenfamilien sich mit nordischen Menschen kreuzen oder solche aus kürzlich eingewanderten ostjüdischen Familien. Die Klärung aller mit der Rassekreuzung zusammenhängenden Fragen wird noch einer vieljährigen Forschung bedürfen. Dem Sinne eines reinen Volkstums und seiner Erhaltung entspricht aber zweifellos am besten und sichersten die volkseigene Erneuerung.

Bei aller Schärfe der als notwendig erkannten Maßregeln zur Erhaltung der deutschen Rasse und Kultur dürfen wir aber nicht vergessen, daß gerade auf dem Gebiet der Medizin mancher in Deutschland ansässig gewesene Fremdstämmige uns vieles gab. Ich denke z. B. an Ehrlich, Neisser, Minkowski, v. Wassermann, um nur einige Namen aus der nahen Vergangenheit zu erwähnen. Man kann wohl annehmen, daß der lange Einfluß äußerer Verhältnisse, vor allem das Zusammenleben mit der deutschen Rasse und deren Lebens- und Denkart, von erheblicher Bedeutung für die Entwicklung dieser Persönlichkeiten war. Wir werden die großen und bedeutenden Leistungen solcher Männer auch in der Zukunft achten. Ein großes Talent ringt sich selbst unter erschwerten Verhältnissen hoch und wo es sich zeigt, wird seinem Aufstieg nichts im Wege stehen, besonders dann, wenn das deutsche Volk sich aus seiner heutigen Notlage befreit hat.

Wir wollen die Uhr nicht zurückstellen. Wir wollen vielmehr mit einem neuen, unerhört starken Antrieb den Aufstieg unseres Volkes betreiben. Dabei ist besonders erfreulich das energische Bestreben, den Arzt wieder frei zu machen und den Kranken! Die Fesseln eines völlig unzweckmäßigen, immer mehr in stumpfsinnige Bürokratie verfallenden und nicht selten demoralisierten und demoralisierenden Krankenkassenwesens und einer falschen Sozialpolitik sollen fallen, der gute Kern bleibt erhalten und wird ausgebaut. Wie oft klingt in den Eröffnungsreden unseres Kongresses die Sorge für die Erhaltung des Standes hindurch. Ich erinnere nur an Erb, Fr. v. Müller, Brauer, Päßler, Zinn u. a. Ich begrüße es mit besonderer Freude, daß unter den Zielen des nationalsozialistischen deutschen Ärztesbundes auch die Wiederherstellung des Hausarztes sich befindet, der dazu berufen ist, die Gesundheitspflege und Rassenhygiene durch sein segensreiches Wirken in der Familie im alten Sinne wieder aufzunehmen. Möge diesen Bestrebungen Erfolg beschieden sein. Die Aufstellung des Leistungsprinzips bei der Berechtigung, sich irgendwie im ärztlichen Sinne zu betätigen, wird uns hoffentlich bald von dem ungesunden Kurpfuscherwesen befreien. Das Leistungsprinzip soll aber auch innerhalb des Standes selbst Geltung erhalten. Mit seiner Hilfe soll im Verein mit schärferen Maßnahmen der Überfüllung des ärztlichen Berufes gesteuert werden. Hier muß freilich davor gewarnt werden, daß die Auswahl zu früh abgeschlossen wird. Mancher Große hat erst spät seine volle Entwicklung erfahren. Ich halte es für besonders wichtig, daß das Leistungsprinzip unabhängig von der Masse papierener Produktion und kritikloser Protektion schärfste Anwendung findet bei allen denen, welche in die akademische Laufbahn eintreten, um später führend und leitend den Hochstand der deutschen wissenschaftlichen Weltgeltung zu fördern. Die Lehrer der Jugend an den deutschen Hochschulen sollen nicht nur berufsbefähigte, sondern auch charaktervolle deutsche Männer sein.

Überall weht Morgenluft. Möge der gesunde Optimismus, mit dem alle angeführten wichtigen Fragen und noch viele andere angefaßt werden,

sich bewähren, mögen alle Hoffnungen in Erfüllung gehen, die sich heute an die geplanten weitgreifenden und vielseitigen Reformen knüpfen, welche die Zukunft des deutschen Volkes und des Ärztstandes von Grund auf bessern und sicherstellen sollen!

M. D. u. H.! Es bleibt mir noch die Pflicht, derer zu gedenken, die uns der Tod im vergangenen Jahre entrissen hat. Von unseren Mitgliedern sind gestorben:

Donnerhak in Knautkleeberg, Pascal Deuel in Leipzig, der Sanatoriumsarzt und Klimatologe van Oordt, der Leiter des Kölner Vinzenzkrankenhauses Laurenz Huismans, Georg Strube, ein Schüler Karl Gerhardts, der in seiner Heimatstadt Bremen großes Ansehen genoß und eine Führerrolle inne hatte, Julius Schreiber, der frühere Königsberger Polikliniker, eine geachtete Persönlichkeit, ein kenntnisreicher und beliebter Arzt und Lehrer.

Vor wenigen Tagen starb unser Ehrenmitglied Roderich Stintzing, ein Schüler Pflügers und Ziemssens, dessen Name durch seine grundlegenden Arbeiten mit der Neurologie für immer verknüpft ist. Es war ein vielseitig interessierter innerer Kliniker, der alle Fortschritte verfolgte und verwertete, ein vorzüglicher Organisator, ein glänzender Lehrer, eine harmonisch ausgeglichene Persönlichkeit, ein vorbildlicher deutscher Arzt und Gelehrter.

Hermann Rieder, Schüler von Ziemssen, hat durch seine Arbeiten über die klinische Mikroskopie des Blutes und Urins früh die Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Er war ein anerkannter physikalischer Therapeut. Seine Hauptbedeutung liegt auf dem Gebiete der Röntgenologie, das er als einer der ersten inneren Kliniker schöpferisch bearbeitete. Epochemachend war seine radiologische Untersuchung des Magens und Darms beim lebenden Menschen, bei der zum erstenmale eine brauchbare Kontrastmethode verwandt wurde. Mit Kästle und Rosenthal hat er die Kinematographie in die Röntgenologie eingeführt. Auch in der Röntgentherapie war er lange führend. Auf die enge Fühlung mit der inneren Medizin legte er immer größten Wert.

Arthur Schloßmann, der bekannte Kinderkliniker der Düsseldorfer Akademie, war nach Heubner-Rubner der erste, der mit seinen Mitarbeitern den Gesamtkraftstoffwechsel der Säuglinge umfassend erforschte. Er war Mitbegründer der neuzeitlichen Säuglingsernährung, der geschlossenen und offenen Säuglingsfürsorge.

Es sei mir erlaubt, noch einiger zu gedenken, die in enger Beziehung zu der inneren Medizin standen, ohne unserer Gesellschaft anzugehören.

Christian Georg Schmorl hat neben zahlreichen gehaltvollen Arbeiten über die Tuberkulose, die Lungenfurche, die endokrinen Drüsen und vieles andere die wichtigsten Grundlagen für die Pathologie des Skelettsystems geschaffen.

Otto Lubarsch hat auf allen Gebieten seines Faches Wertvolles geleistet, er war ein großer Organisator wissenschaftlicher Arbeit und entwickelte ein bedeutendes Lehrtalent.

Josef Babinski muß wegen seiner klassischen Arbeiten über die Sehnen-, Haut- und Abwehrreflexe genannt werden.

Bernhard Bang legte durch die Entdeckung des Erregers vom fieberhaften Abort der Rinder den Grund für die Auffindung der Bangschen Krankheit.

Hans Much, ein Mensch voll Begeisterung und Ideen, vielseitig und anregend, aber auch zügellos und zerspalten, hat vor allem durch seine Studien über die Tuberkulose und über die Immunitätsbiologie Bedeutung gewonnen.

Zuletzt gedenke ich noch eines ganz Großen, der weit über die Grenzen seines Faches hinaus Bedeutung und dauernden Weltruf sich errang, Max Rubner. Er war ein Schüler Voits und kurze Zeit Karl Ludwigs, unterhielt aber auch enge Beziehungen zu Pettenkofer und dessen hygienischem Institut. So kam es, daß er später mit gleicher Meisterschaft zuerst Hygieniker, dann Physiologe werden konnte. Sein Lebenswerk hier aufzurollen, würde viel zu zeitraubend werden. Jedem von uns müssen ja seine klassischen Arbeiten auf dem Gebiete des Stoff- und Kraftwechsels, der Ernährung, der Wärmebildung und Wärmeregulation bekannt sein, weil er sie als Grundlage für das Verständnis der wichtigsten Lebensvorgänge in Gesundheit und Krankheit, für die Aufklärung vieler Probleme am Krankenbett, für die Diagnose und Therapie dauernd gebraucht. Rubner hat zur wissenschaftlichen Weltgeltung unseres Vaterlandes, dem sein ganzes Schaffen im Frieden und im Krieg, in Freude und in Not galt, Großes beigetragen. Er ist ein typisches Beispiel erfolgreichen deutschen Gelehrtentums. Mögen uns noch viele solche Führer beschieden sein!

Ich bitte Sie, zum ehrenden Andenken an die Dahingegangenen sich von den Sitzen zu erheben.

Ehe wir in die Arbeit eintreten, möchte ich darauf hinweisen, daß ich es im Interesse aller Vortragenden für meine Pflicht halte, die vorgeschriebene Geschäftsordnung streng durchzuführen. Ich hoffe dabei auf allgemeines Verständnis. Die Redezeit für Vortragende ist also bis auf wenig Ausnahmen, die frühzeitig besonders begründet wurden, 10 und für die Diskussion 3 Minuten. Eine rege Beteiligung an der Diskussion ist sehr erwünscht. Wie Herr Morawitz im letzten Jahre, so weise auch ich heute darauf hin, daß der Inhalt der Diskussion in engerem Zusammenhang zu dem betreffenden Vortragsthema stehen muß. Ich möchte ferner die Bitte an Sie richten, Beifallskundgebungen am Schlusse der Vorträge und Diskussionsbemerkungen zu unterlassen.

Ich erkläre nunmehr die 45. Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin für eröffnet. Ich erteile Herrn Hans Fischer (München) das Wort.

# Referate

nebst den anschließenden Vorträgen und Aussprachen.

## I.

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule  
München.

### Über Hämin und Porphyrine.

Von

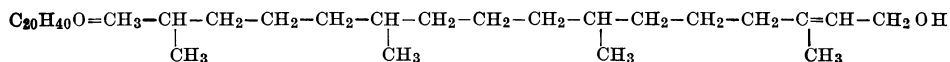
Hans Fischer (München).

Referat.

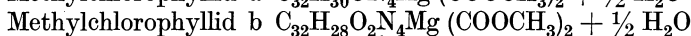
Der Blutfarbstoff Hämoglobin ist eine zusammengesetzte Verbindung, die mit verschiedenen Methoden in ihre Bestandteile, Farbstoff und Eiweißkörper, zerlegt werden kann. Teichmann hat diese Spaltung zuerst im mikroskopischen Präparat beobachtet durch Einwirkung von Eisessig-Kochsalz auf Blut; Schalfjeff, Nencki, Piloty, Willstätter u. a. haben die Methode in großem Maßstab übertragen, so daß die Teichmannschen Krystalle kiloweise zur Verfügung stehen. Der schwedische Forscher Mörner hat gleichfalls eine Spaltungsmethode mit Hilfe von Alkoholschwefelsäure ausgearbeitet, wobei Ester des Hämins entstehen.

Hämin besitzt die Formel  $C_{34}H_{32}O_4N_4FeCl$ . Unzählige Variationen dieser Atomanordnung sind möglich. Durch die Methoden des analytischen Abbaus von Nencki, Küster, Piloty, Willstätter, H. Fischer und ihren Schülern wurde die Pyrrolnatur des Hämins bewiesen und weitgehende Einblicke in die Konstitution gewonnen. Wenn Hämin seines Eisens beraubt wird, entstehen Porphyrine, Körper, die sensibilisierende Wirkung besitzen, wie Häusmann gezeigt hat. Porphyrine werden auch aus Chlorophyll durch verschiedenartige Reagenzien erhalten, so daß eine kurze Besprechung des Blattfarbstoffes notwendig ist. Im Gegensatz zum einheitlichen Hämin läßt sich das Chlorophyll in zwei Komponenten a und b aufteilen. Die b-Komponente besitzt ein Sauerstoffatom mehr. Chlorophyll a und b sind Dikarbonsäuren. Eine Carboxylgruppe ist mit Phytol, die zweite mit Methylalkohol verestert. Das Phytol ist ein hochmolekularer Alkohol, dessen Konstitution durch

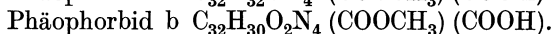
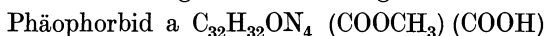
die Untersuchungen von Willstätter einerseits und Gottw. Fischer andererseits im Sinne folgender Formel aufgeklärt ist:



Die zweite Carboxylgruppe ist mit Methylalkohol verestert. Beide Komponenten enthalten komplex gebundenes Magnesium. Behandelt man geeignetes Blättermaterial mit Methylalkohol, so tritt unter der Wirkung eines Ferments, der Willstätterschen Chlorophyllase, Veresterung ein und es entstehen die Methylchlorophyllide a und b, die gut krystallisieren und nach Willstätter die Formel

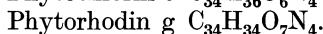
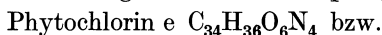


besitzen. Durch Behandlung mit Salzsäure gewinnt man krystallisiert



Durch Oxalsäure und andere Säuren läßt sich dem Chlorophyll das komplex gebundene Magnesium entziehen. Man kommt zum nicht krystallisierten Phäophytin, das noch die im Chlorophyll enthaltenen Estergruppen besitzt und die Eigenschaften eines Waxes hat.

Die alkalische Verseifung aller dieser Körper gibt



Das Chlorin bildet sich aus der a-Komponente, das Rhodin aus der b-Komponente. Die beiden enthalten keine Estergruppen mehr.

Ein prinzipieller Unterschied zwischen Hämin und Chlorophyll besteht durch die Art des komplex gebundenen Metalls. Hämin enthält Eisen, Chlorophyll Magnesium und man führt auf diesen Unterschied die verschiedenartigen Funktionen der beiden Farbstoffe zurück. Hiernach vermittelt das Chlorophyll mittels seines Magnesiumgehalts die synthetischen Prozesse der Pflanze, insbesondere die Assimilation der Kohlensäure, während das Hämin bzw. Hämoglobin vermöge seines Eisengehalts den Gasstoffwechsel und die Abbauprozesse bei den Tieren reguliert. Vielleicht spielt bei letzteren Prozessen auch das Keilinsche Cytochrom eine Rolle, das auf Grund der Zeileschen Untersuchungen ein Hämin darstellt, bei dem wahrscheinlich die Eiweißkomponente in fester chemischer Bindung an die Vinylgruppen angelagert ist. Aus Chlorophyll hat zuerst Hoppe-Seyler durch Einwirkung von Alkoholat unter Druck Porphyrine erzeugt, eine Reaktion, die später von Schunck, Marchlewski und besonders Willstätter und seinen Schülern eingehend studiert worden ist. Hierbei wurden Phyllo-, Pyrro- und Rhodoporphyrine in krystallisiertem Zustand isoliert, die aber im Kohlenstoffgehalt ärmer waren wie das ursprüngliche Chlorophyll und deshalb als Abbauprodukte aufgefaßt werden müssen.

Mit milden, reduzierend wirkenden Agentien, vor allen Dingen durch Einwirkung von Jodwasserstoff-Eisessig gelingt es, Porphyrin mit



34 Kohlenstoffatomen zu erhalten und damit war die Anzahl der C-Atome in Chlorophyll festgelegt. Die Anzahl der Kohlenstoffatome im Chlorophyll und im Hämin ist also gleich. Weiterhin war auch wahrscheinlich, daß auch dem Chlorophyll der Porphyrinring letzten Endes zugrunde liegt.

Porphyriene sind nun auch in der Natur weit verbreitet und bei der Porphyrie — einer Lichtkrankheit — scheidet der Mensch große Mengen von Porphyrinen aus. Man hat früher angenommen, daß es sich um Hämatoporphyrin handelt, ein, wie wir gleich hören werden, dem Hämin nahestehendes Porphyrin. Diese Anschauung konnte widerlegt werden. Mindestens zwei Porphyrine kommen zur Ausscheidung, Uro- und Koproporphyrin, die beide im Harn vorkommen — eines der beiden, wahrscheinlich Koproporphyrin, wurde bereits von Hammarsten bei einer Sulfonalvergiftung beobachtet —, Koproporphyrin der Hauptmenge nach allerdings im Kot. Nicht immer ist dasselbe Koproporphyrin im Harn vorhanden. In seltenen Fällen wird ein Iso-Koproporphyrin beobachtet, auf das später noch näher eingegangen wird. Interessanterweise kommt das Uroporphyrin auch in den Schwungfedern afrikanischer Vögel vor, den Turakusarten, in denen es als komplexes Kupfersalz enthalten ist.

Nahe verwandt dem Uroporphyrin ist das Konchoporphyrin, das in Muschelschalen wahrscheinlich als Kalksalz enthalten ist; auch Uroporphyrin konnte aus Perlmuschelschalen isoliert werden.

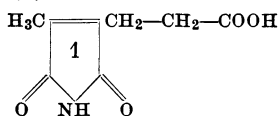
Koproporphyrin ist besonders weit verbreitet; im normalen Harn sind Spuren vorhanden, auch in der Hefe neben Hämin. Die Hefe kann man durch unzuweckmäßige Fortzüchtung zu beträchtlicher Koproporphyrinerzeugung zwingen ohne Änderung im Hämingehalt. Die Hefe wird also in den Zustand versetzt, der mit der menschlichen Porphyrie vergleichbar ist.

Auch in den Tupfen auf den Eierschalen der im Freien brütenden Vögel ist ein Porphyrin (Ooporphyrin) enthalten. Durch Fäulnis des Blutfarbstoffes wird ein mit diesem Porphyrin identisches Porphyrin erzeugt, Kämmerers Porphyrin, das Hijmanns van den Bergh und Grotepass in menschlichen roten Blutkörperchen regelmäßig finden, was wir bestätigen können. Bei protrahierter Fäulnis des Hämoglobins entsteht Deuteroporphyrin. Dieser Prozeß spielt sich auch bei Blutgenuß im Magen-Darmkanal des Menschen ab.

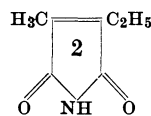
Das Chlorophyll wird im Magen-Darmkanal des Wiederkäuers seines komplexgebundenen Magnesiums, des Phytols und des Methylalkohols beraubt, sodann decarboxyliert und in Probophorbid umgewandelt, des weiteren zu Phylloerythrin, welches ein charakteristisches Porphyrin ist. Auch bei wirbellosen Tieren, z. B. den Seidenraupen, erfolgt ein Abbau des Chlorophylls. Hier entstehen aber keine Porphyrine sondern Phyllobombycin, das wahrscheinlich zur Gruppe der Purpurine gehört. Phylloporpurin, das als Nebenprodukt beobachtet wird, erwies sich als identisch mit Purpurin 18-trimethylester. Die Konstitutionsaufklärung dieser biologischen Produkte wurde mit durchgeführt, weil vorauszusehen war,

daß ihre Konstitutionsermittlung Anhaltspunkte für die Konstitution des Hämins und Chlorophylls geben würden.

Grundlegend für die Konstitutionsbetrachtung des Hämins war die Feststellung W. Küsters über das oxydative Entstehen der Hämatinsäure (1), die bei der Decarboxylierung Methyläthylmaleinimid gab (2):



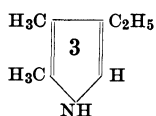
Hämatinsäure



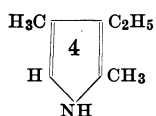
Methyläthylmaleinimid

Die reduktive Spaltung des Hämins gab folgende Pyrrolderivate basischer und saurer Natur, die, wie man sieht, in sehr nahen verwandtschaftlichen Beziehungen zueinander stehen. Decarboxyliert man die sauren Spaltprodukte, so erhält man die basischen.

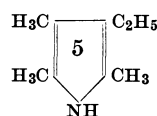
#### Hämopyrrolbasen.



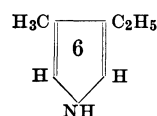
Hämopyrrol



Kryptopyrrol

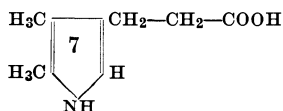


Phyllopyrrol

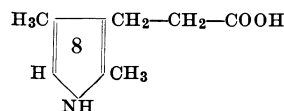


Opsopyrrol

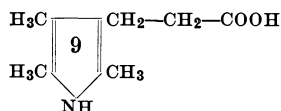
#### Hämopyrrolsäuren.



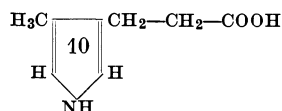
Hämopyrrolcarbonsäure



Kryptopyrrolcarbonsäure



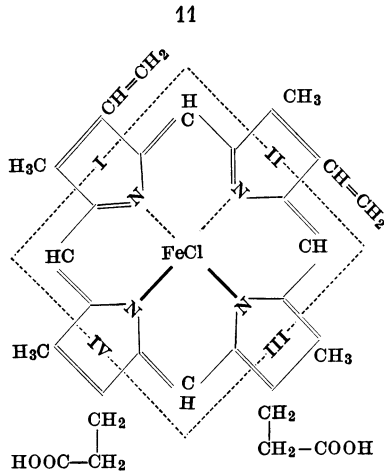
Phyllopyrrolcarbonsäure



Opsopyrrolcarbonsäure

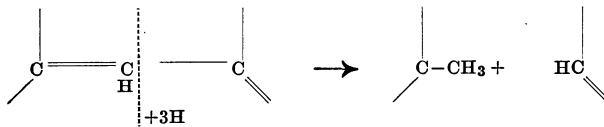
Die sauren Bestandteile liefern bei der Oxydation Küsters Hämatinsäure (1), die basischen Methyläthylmaleinimid (2). Hierdurch war ihre Konstitution in den Grundzügen festgelegt; der exakte Beweis ist durch Synthesen geliefert, auf die wir nicht näher eingehen wollen. Die Synthesen machten diese Spaltprodukte in beliebiger Menge zugänglich. Die Ausbeute an Basen und Säuren aus Hämin ist so groß, daß auf vier Pyrrolkerne im Molekül geschlossen werden muß, womit auch die Molekulargewichtsbestimmung übereinstimmt.

Schon im Jahre 1912 hat W. Küster für das Hämin eine Konstitutionsformel aufgestellt, die im wesentlichen ein richtiges Bild des Hämins gibt. Wir bringen die Formel, so wie sie heute durch die Synthese bewiesen ist, und folgen auch bei der Übersicht der analytischen Resultate nicht der geschichtlichen, sondern der logischen Entwicklung.



Vier Pyrrolkerne (bzw. genauer: ein Pyrrol-, ein Maleinimid- und zwei Pyrroleninringe) sind vereinigt durch vier Methingruppen. Die fortlaufende Folge von einfachen und doppelten Bindungen bedingt die Farbe. Die Gruppe  $\text{FeCl}$  ist, zwei  $\text{NH}$ -Gruppen substituierend, ins Molekül komplex eingetreten.

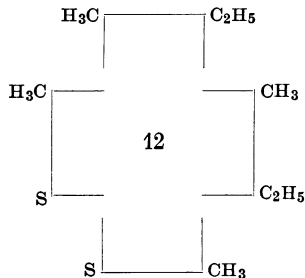
Durch reduktive Spaltung an den Methingruppen bildet sich jeweilig ein Methylrest und eine freie Methingruppe



und so kommt das Gemisch der Pyrrole 3—10 zustande.

Bei der oxydativen Spaltung werden die Methingruppen herausoxydiert, und man erhält Hämatinsäure in einer Ausbeute, die zwei Pyrrolkernen (III und IV) entspricht. Der Basenanteil (I und II) erfährt offenbar totale Zerstörung, was sich erklärt durch die Vinylgruppen, an denen die Oxydation einsetzt.

Unterwirft man Hämin nach Nencki der gelinden Reduktion mit Jodwasserstoff, so erhält man Mesoporphyrin (12).



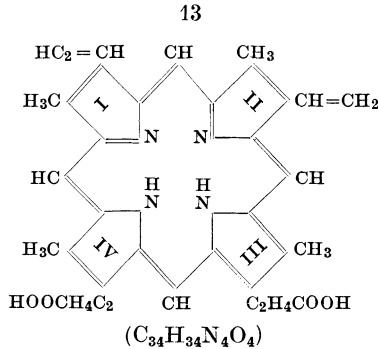
F. P. 212°.

( $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$ ).

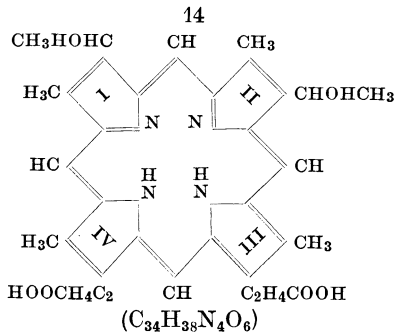
Zur Vereinfachung der umfangreichen Formelschreibweise (s. 11 oben) lassen wir entsprechend dem punktierten Viereck die vier Methingruppen und die untere Hälfte der vier Pyrrolkerne weg, deuten nur die obere Hälfte dieser durch eckige Klammern an mit den beigefügten  $\beta$ -Substituenten; den Propionsäurerest  $\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—COOH}$  kürzen wir durch den lateinischen Buchstaben „S“ ab. Vgl. z. B. Formel 12 Seite 11.

Reduziert man Hämin katalytisch, bekommt man Mesohämin, und in beiden Fällen werden die ungesättigten Seitenketten, die Vinylgruppen, in Äthylreste übergeführt, denn nunmehr entsteht bei der Oxydation Methyläthylmaleinimid (2) und zwei Moleküle Hämatinsäure (1).

Beraubt man Hämin seines komplexgebundenen Eisens, am besten mit Ameisensäure-Eisen, entsteht Proto- bzw. Kämmerers Porphyrin:

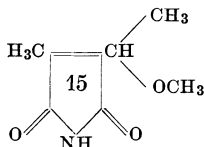


Hierbei wird lediglich das komplexgebundene Eisen entfernt, denn rückwärts läßt sich wiederum dieses Porphyrin in Hämin überführen. Verwendet man zur Eisenabspaltung nach Nencki Eisessig-Bromwasserstoff, so lagert sich zunächst, wie Willstätter fand, Bromwasserstoff an die ungesättigten Seitenketten des Hämins an, und später erfolgt Hydrolyse, es entsteht Hämatoporphyrin:



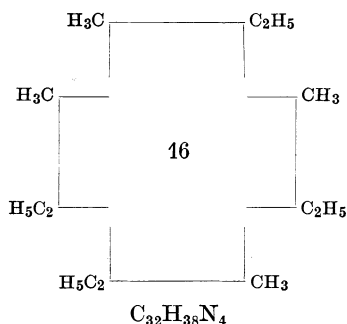
Es sind also an die beiden Vinylgruppen (an Kern I und II in Formel 13) des Protoporphyrins zwei Moleküle Wasser angelagert, so daß Oxäthylreste entstanden sind. Hämatoporphyrin gibt bei der Oxydation wiederum nur Hämatinsäure, weil der basische Anteil von den Oxäthylresten aus eine Zerstörung erfährt. Stabilisiert man aber diese

Oxäthylreste durch Verätherung, wie dies Küster beim Tetramethylhämatoporphyrin erreicht hat, so erhält man bei der Oxydation neben zwei Mol Hämatinsäure zwei Mol des Imids folgender Konstitution:



Imid. F. P. 64°

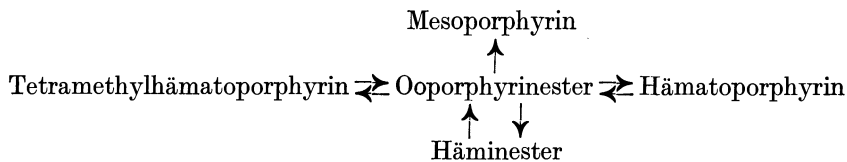
Decarboxyliert man Mesoporphyrin, so erhält man unter Abspaltung von Kohlendioxyd das sauerstofffreie Ätioporphyrin:



Die Ätioporphyrinreaktion wurde von Willstätter und seinen Schülern gefunden und beim Hämoporphyrin durchgeführt. Hämoporphyrin erwies sich als ein kompliziertes Gemisch und demgemäß war auch das Ätioporphyrin Willstätters nicht einheitlich. Ein großer Teil war (16) analog gebaut, teilweise war auch ein Körper mit einem Äthylrest weniger enthalten. Nachdem die Konstitution des Hämins jetzt feststeht, kommt als Stammsubstanz nur in Frage das Tetramethyl-diäthyl-divinylporphyrin, das sich vom Protoporphyrin (Formel 13) durch Decarboxylierung ableitet. Dieses Ätioporphyrin wurde synthetisch gewonnen.

#### Über die Konstitution der natürlichen Porphyrine.

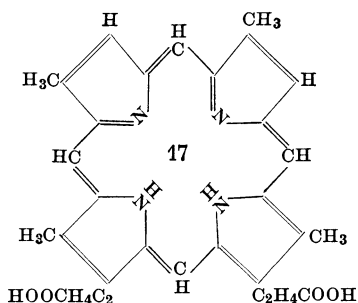
Ooporphyrin ist identisch mit Protoporphyrin bzw. Kämmerers Porphyrin. Führt man in Ooporphyrin Eisen komplex ein, so erhält man Hämin. Reduziert man Ooporphyrinester mit Jodwasserstoff, so kommt man zu Mesoporphyrin, ebenso läßt sich der genannte Ester in Tetramethylhämatoporphyrin und Hämatoporphyrin überführen. Folgende Skizze gibt eine Übersicht über diese Umsetzungen, die teilweise reversibel sind:



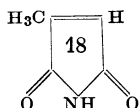
Ooporphyrin ist also Hämin, seines Eisens beraubt.

Durch diese Umsetzung des Ooporphyrins aus Eierschalen war die Partialsynthese des Hämins durchgeführt und ein weitgehender Einblick in die Konstitution eröffnet. Diese Feststellungen waren die Grundlage für die später durchgeführte Häminsynthese.

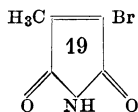
Bei kurz dauernder Hämoglobinfäulnis wird lediglich das komplex gebundene Eisen hydrolytisch neben Globin abgespalten, es entsteht Kämmerers Porphyrin, das sich wieder rückwärts in Hämin überführen läßt. Bei der protrahierten Fäulnis des Hämoglobins durch Monate hindurch bei sodaalkalischer Reaktion werden die ungesättigten Seitenketten des Hämins abgespalten und es entsteht Deuterohämin. Es bleibt also das komplex gebundene Eisen im wesentlichen erhalten. Aus Deuterohämin wird dann durch Eisenabspaltung das eisenfreie Deuteroporphyrin erhalten:



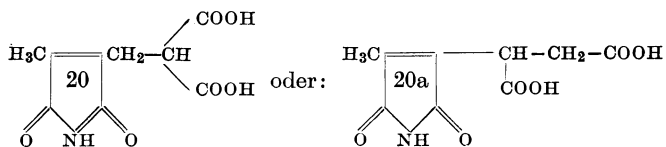
Bewiesen ist dies durch Isolierung von Zitronimid (18)



bei der Oxydation neben Hämatinsäure (1), ferner durch Bromierung, die Dibromdeuteroporphyrin gibt, und durch Oxydation des Dibromdeuteroporphyrins, welches neben Hämatinsäure Bromzitronimid (19) entstehen läßt:

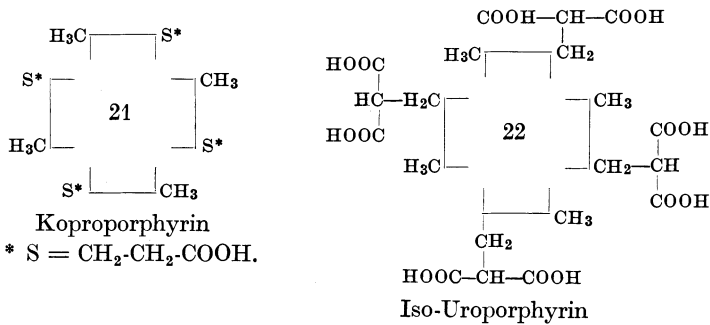


Uroporphyrin gibt bei der Oxydation carboxylierte Hämatinsäure (20), Koproporphyrin Hämatinsäure (1).



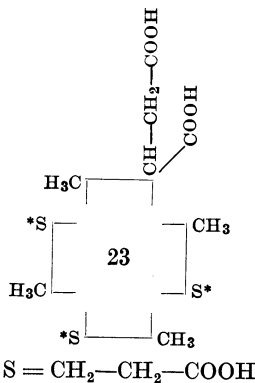
Koproporphyrin gibt bei der Reduktion ausschließlich Hämopyrrol-carbonsäure (7).

Die Basenfraction fehlt. Demgemäß entspricht am wahrscheinlichsten Koproporphyrin einem Mesoporphyrin, in dem statt der beiden Äthylreste Propionsäurereste enthalten sind, während das Uroporphyrin dann die entsprechende „Malonsäure“ bzw. „Bernsteinsäure“ darstellen sollte. Folgende Formeln tragen diesen Verhältnissen Rechnung:



Im Einklang damit steht die Decarboxylierung der beiden Farbstoffe, welche zu Ätioporphyrin führt; hieraus läßt sich auf das Vorhandensein von vier Methyl- und vier Äthylgruppen im Ätioporphyrin schließen. Die Decarboxylierungsreaktion bei den natürlichen Porphyrinen erfolgte in besonders glatter Reaktion; hier wurde zum erstenmal ein in charakteristischen Schmetterlings-Krystallformen erscheinendes Ätioporphyrin erhalten, das für die Feststellung der Beziehungen zwischen den später zu beschreibenden synthetischen Ätioporphyrinen und den analytischen maßgebend war.

In Perlmuschelschalen wurde Konchoporphyrin aufgefunden, ein monocarboxyliertes Koproporphyrin, das einen Pentamethylester gibt. Ihm kommt wahrscheinlich folgende Konstitutionsformel zu:

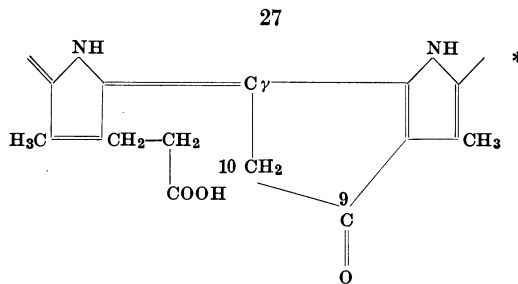


In Perlmuschelschalen anderer Herkunft wurde Uroporphyrin aufgefunden. Der Abbau von Koncho- und Uroporphyrin ergab Kopro-

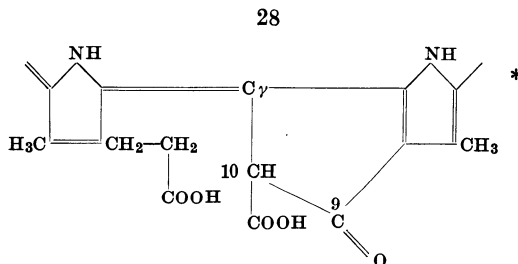




beiden Farbstoffen prinzipiell die gleiche, wie am einfachsten durch Überführung von Pyrroporphyrin in Mesoporphyrin bewiesen wurde, durch Einführung eines Propionsäurerestes in Pyrroporphyrin. Aus Chlorophyll und allen seinen Derivaten läßt sich Phylloerythrin gewinnen, ein Porphyrin folgender Konstitutionsformel:

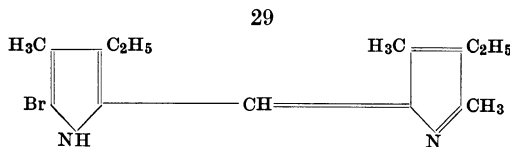


das in nahen Beziehungen zum Phäophorbid steht, aus dem es durch Decarboxylierung und Isomerisation hervorgeht. Gliedert man dem Phylloerythrin in Stellung 10 eine Carboxylgruppe ein, hat man die Formel des dem Chlorophyll zugrunde liegenden Systems vor sich.



### Synthetische Ergebnisse.

Wir haben sämtliche Formeln in der richtigen Schreibweise wiedergegeben und wollen in kurzen Zügen den Weg, auf dem diese Kenntnis gewonnen wurde, angeben. Ausgehend vom Kryptopyrrol wurde durch Bromierung ein Pyromethengemisch erhalten, in dem Methen (29)

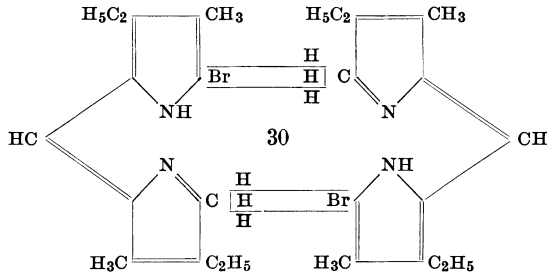


und ihm nahestehende Pyromethene enthalten waren.

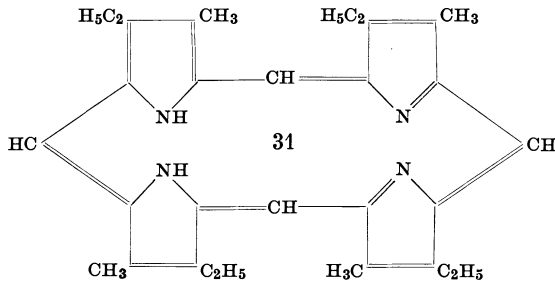
Dieses Methen gab bei der Behandlung mit Säuren, besonders ergiebig beim Kochen mit Ameisensäure, Ätioporphyrin. Die Reaktion kommt durch die Vereinigung zweier Moleküle des Methens, Abspaltung

\* Aus Platzersparnisgründen ist nur die halbe Formel wiedergegeben.  
Kongreß f. innere Medizin. XLV.

von Bromwasserstoff und Dehydrierung im Sinne folgender Formel zustande:

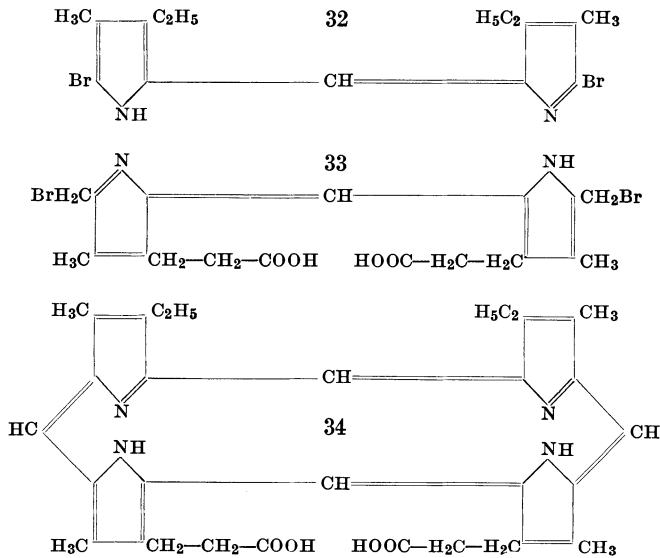


Brommethen von Kryptopyrrol.



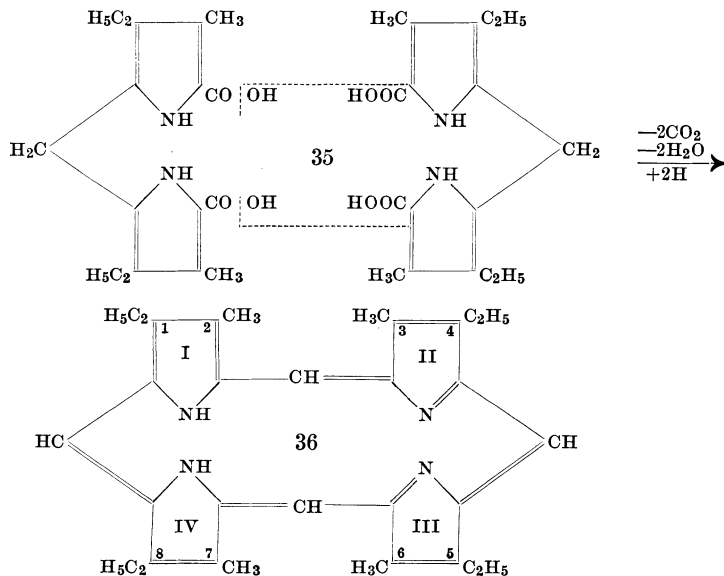
Ätioporphyrin.

Präparativ besonders wichtig ist die Synthese aus zweifach kerngebromten Dipyrrylmethenen und methylbromierten Dipyrrylmethenen, eine Synthese, die durch folgendes Schema wiedergegeben wird:



und die auch für die Konstitutionsauffassung des Ätioporphyrins und der Porphyrine ganz allgemein im Sinn der alten Küsterschen Formel spricht.

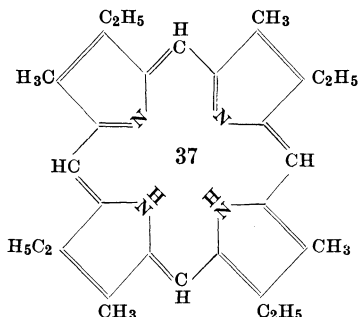
Die Porphyrinsynthese aus einfach kerngebromten Methenen durch Kondensation zweier Moleküle läßt sich auch auf verschiedenartige Methene übertragen, wobei ferner in einem der beiden Methene statt Kernbrom eine freie  $\alpha$ -Methingruppe sein kann. Diese Synthese hat sich besonders für Porphinmonopropionsäuren bewährt. In guter Ausbeute vollzieht sich auch die Porphyrinsynthese aus Dipyrrol-Methandicarbon-säuren zweckmäßig durch Erwärmen mit Ameisensäure, wobei sich bei  $40^\circ$  unter lebhafter Kohlensäureabspaltung zunächst die Leukoverbindung bildet, die dann in Porphyrin übergeht.



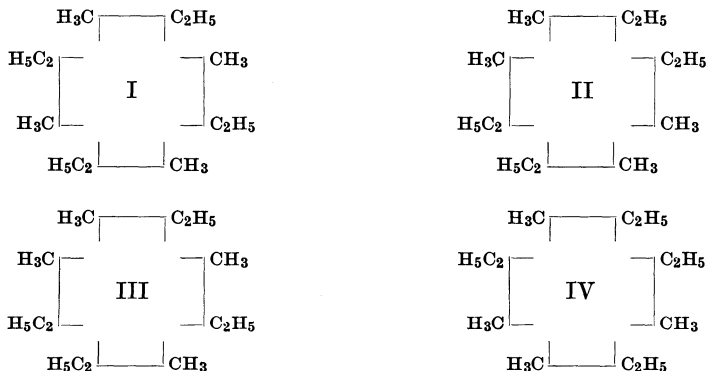
Die Blutfarbstoff-Spaltprodukte Opsopyrrol (6) und Opsopyrrol-carbonsäure (10), die zwei freie Methingruppen besitzen, reagierten unter der Einwirkung von Ameisensäure und Formaldehyd — auch Chlor-methyläther ist sehr geeignet — zu Porphyrinen, und es folgt auch aus dieser Synthese wieder das Vorhandensein von vier Methingruppen in den Porphyrinen und damit auch im Hämin.

So ist durch Synthesen die Richtigkeit der Küsterschen Formulierung bewiesen: vier Methingruppen sind es, die vier Pyrrolkerne verknüpfen, und Ätioporphyrin wird durch Formel 37 (Seite 20) wiedergegeben.

Wenn man in dieser Formel die Methyl- und die Äthylreste sich durch Wasserstoff ersetzt denkt, so kommt man zum Porphin, das allen Porphyrinen zugrunde liegt. Wenn man in dieses System vier Methyl- und vier Äthylreste einsetzt, entsteht wieder umgekehrt „Ätioporphyrin“,



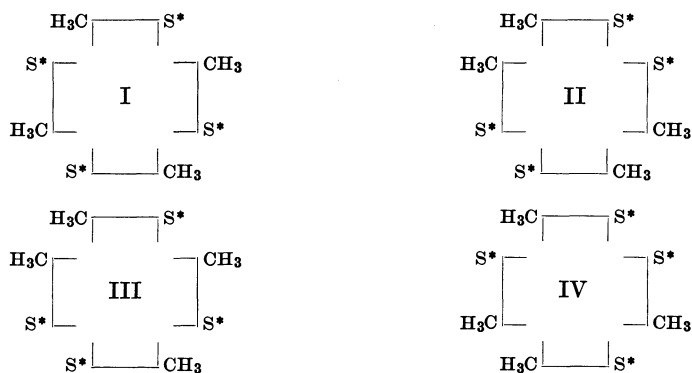
aber es ist ersichtlich, daß man das Einsetzen der vier Methyl- und vier Äthylreste in vierfacher Weise vornehmen kann, mit anderen Worten, daß vier verschiedene Isomere<sup>1</sup> je nach der relativen Stellung der Methyl- und der Äthylreste möglich sind, und zwar die folgenden:



Diese vier Ätioporphyrine sind immer nach verschiedenen Methoden synthetisiert und haben sich als verschieden erwiesen. Bei der Mischkrystallisation von I mit II ergab sich die typische Schmetterlingskrystallform des Ätiouroporphyrins (vgl. S. 15), womit zum erstenmal ein mit „natürlichem Ätioporphyrin“ übereinstimmendes Präparat erhalten war. Aber die Identifikation der Ätioporphyrine ist schwierig, weil sie nur hohe Schmelzpunkte besitzen. Einfacher liegen die Verhältnisse bei den Koproporphyrinen. Ersetzt man in den Ätioporphyrinen die Äthylreste durch Propionsäurereste, so entstehen theoretisch vier Tetramethyl-tetrapropionsäureporphine, die die vier theoretisch möglichen Koproporphyrine (Seite 24) wiedergeben.

In der Tat gelang die Synthese aller vier Koproporphyrine, die spektroskopisch identisch sind; während nun aber die vier Ätioporphyrine gegen 400° auf dem Block schmelzen, sind die Ester der Koproporphyrine durch scharfe Schmelzpunkte charakterisiert, und infolgedessen kann hier

<sup>1</sup> Durch die Oxydation, die zum Methyl-äthyl-maleinimid (2) führt, erfolgt diese Beschränkung auf 4 Isomere; in jedem Pyrrolkern muss je 1 Methyl- und 1 Äthylrest stehen.



die Verschiedenheit bzw. Identität leicht erkannt werden. Koproporphyrin I erwies sich als identisch mit dem Koproporphyrin der Porphyriefälle, mit dem Koproporphyrin aus Hefe und dem Koproporphyrin aus Uro- und Konchoporphyrin. Hierdurch ist die Formel Nr. 21 auf S. 15, bzw. I oben, bewiesen.

Oben haben wir auf das Vorkommen eines Isokoproporphyrins im Harn in seltenen pathologischen Fällen hingewiesen. Dies erwies sich als identisch mit Koproporphyrin III.

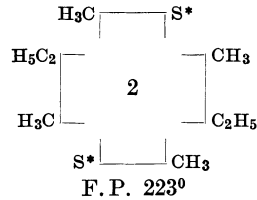
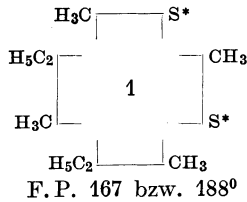
Es ist also ein Dualismus der Porphyrine, der zuerst auf Grund des Studiums der Porphyrine, besonders der der Hefe, durch biologische Beweisführung erkannt war, exakt nachgewiesen. Denn aus der Hefe ist neben Koproporphyrin, das sich vom Ätioporphyrin I ableitet, Protoporphyrin gewinnbar, das dem Ätioporphyrin III entspricht. Die Natur arbeitet nach zwei verschiedenen Reaktionsschemen. Es ist wichtig, in jedem Fall von Porphyrin die Identifikation des Koproporphyrins (und natürlich auch gegebenenfalls Uroporphyrins) durch Isolierung als Ester und durch Schmelzpunkt vorzunehmen. Ob das Koproporphyrin des normalen Harns III oder I ist, ist unentschieden, II und IV sind sehr unwahrscheinlich.

Beim normalen Harn besteht die Hauptschwierigkeit darin, daß die Porphyrinfraction minimal ist, so daß die Gewinnung eines kristallisierten Präparats, wobei ja auch die Identifizierung der Ester nur in Frage kommt, sehr große Mengen Material erfordert. Physikalisch-chemische Untersuchungen von Fink, der die Porphyrine als amphotere Elektrolyte auffaßt, haben gezeigt, daß die Ionisation, Löslichkeit, Adsorbierbarkeit, Absorptions- und Emmissionsspektren, und insbesondere die Fluoreszenzstärke in charakteristischer Weise abhängt von der Wasserstoff-Ionen-Aktivität der Lösung. Die  $p_H$ -Fluoreszenzkurve ist für jedes Porphyrin charakteristisch und man kann so durch Bestimmung der isoelektrischen Zone isomere Porphyrine unterscheiden. Hierdurch ist schon bei etwa 1—2 mg Farbstoff Identifizierung möglich und besonders wichtig ist, daß bei dieser Untersuchung das Material unverändert wiedergewonnen wird.

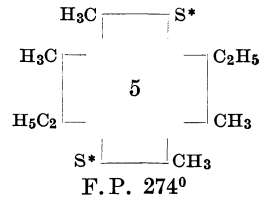
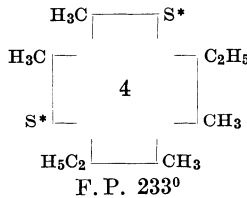
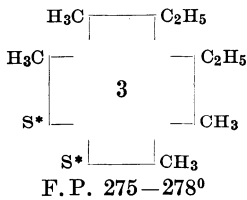
\*  $S = CH_2-CH_2-COOH$ .

Die wichtigste Frage war nun die Feststellung der Reihenfolge des Substituenten beim Hämin. Da das Hämin zwei ungesättigte Seitenketten enthält, war hier die Aufklärung besonders schwierig und wir wandten uns deshalb der Synthese der Mesoporphyrine zu, weil hier die Verhältnisse wesentlich einfacher lagen, insbesondere auch, weil Mesoporphyrin ein sehr stabiler Körper ist. Auf Grund der analytischen Untersuchung war Mesoporphyrin ein Tetramethyl-diäthyl-dipropionsäure-porphin, und die Synthese derartiger Porphyrine stieß auf keine Schwierigkeiten; wohl aber waren theoretisch zahlreiche Isomere möglich, die sich von den vier Ätioporphyrinen ableiten dadurch, daß an Stelle zweier Äthylreste Propionsäurereste (S) eingesetzt sind. Es ist leicht ersichtlich, daß bei I zwei Variationen möglich sind, bei II drei, bei III sechs und bei IV vier, im ganzen also 15 Isomere, die in folgender Tafel wiedergegeben sind:

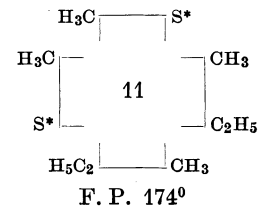
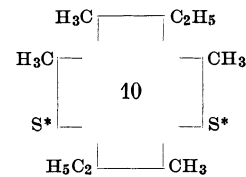
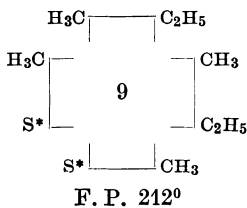
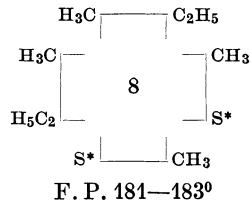
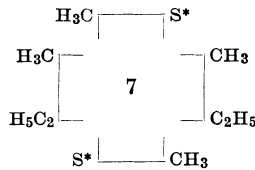
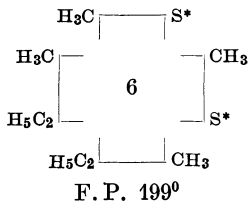
## Aus I:



## Aus II:

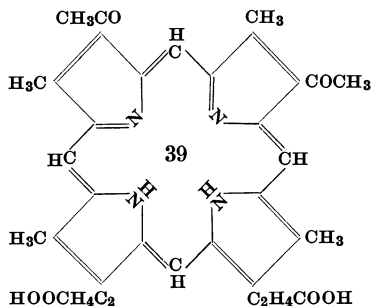


## Aus III:

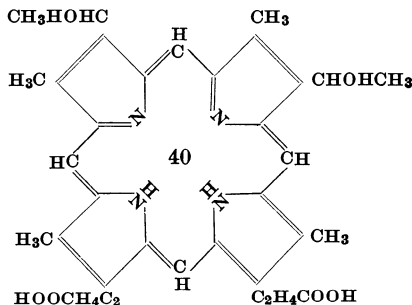
\* S = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH.



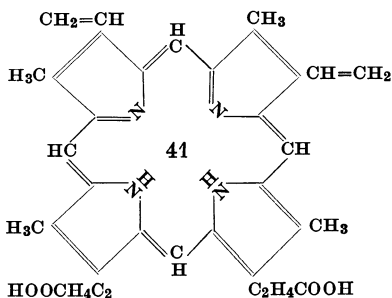
hämin, gelang dann die Einführung von zwei Acetylresten zu Diacetyldeuterohämin bzw. Diacetyldeuteroporphyrin:



das bei der partiellen Reduktion Hämatoporphyrin gab, dem hiernach folgende Formulierung zukommt:



Durch Wasserabspaltung wurden dem Hämatoporphyrin zwei Moleküle Wasser entzogen; es entstand dann Protoporphyrin, das durch Eiseneinführung in Hämin übergeführt wurde:



Dieses Hämin erwies sich auch nach der kristallographischen Untersuchung von Herrn Professor Steinmetz als restlos identisch mit Hämin.

Der Konstitutionsbeweis wurde noch weiter vervollständigt durch Synthese des Tetramethylhämatoporphyrins, das bei der Oxydation das Imid 15 (vgl. S. 13) ergab vom Schmelzpunkt 64°.

Das oben erwähnte Koproporphyrin III steht also, wie der Vergleich der Formeln 41 und III (S. 21) zeigt, in nahen Beziehungen zum Hämin.

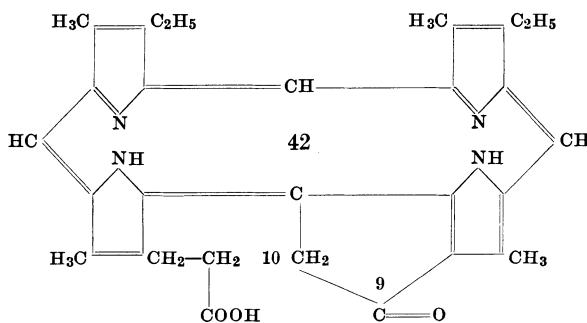


Lagert man an 41 2 Mol Ameisensäure an, so entsteht theoretisch Koproporphyrin III; es ist denkbar, dass auch der Organismus diesen oder einen ähnlichen Weg einschlägt.

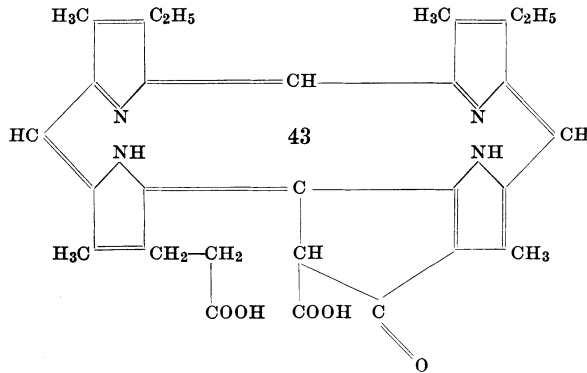
Nachdem die Konstitution des Hämins aufgeklärt und es als Abkömmling des Ätioporphyrins III erkannt war, war von großem Interesse die Feststellung der Anordnung der Substituenten im Chlorophyll. Hier handelte es sich um die Frage, ob Beziehungen zu Ätioporphyrin I wie bei der Mehrzahl der natürlichen Porphyrine oder zu Ätioporphyrin III vorhanden seien, oder ob etwa eine ganz andere Stammsubstanz in Frage käme. Beim energischen Abbau des Chlorophylls mit Alkali entstehen Phyllo-, Pyrro- und Rhodoporphyrin, aus denen Willstätter durch Brenzreaktion ein Ätioporphyrin erhielt, das er als identisch mit dem Ätioporphyrin aus Blutfarbstoff ansah. Wir nahmen die Untersuchungen von neuem auf und konnten aus Rhodo- und Pyrroporphyrin ein gemeinschaftliches Ätioporphyrin isolieren, das um einen Äthylrest ärmer war als das Ätioporphyrin aus Mesoporphyrin. Phylloporphyrin gab ein hiervon spektroskopisch verschiedenes Ätioporphyrin, das ebenfalls eine freie Methingruppe trägt und das durch Alkoholatabbau unter Verlust eines Kohlenstoffatoms in Pyrro-Ätioporphyrin überführbar ist. Die Konstitution dieses, sowie der drei genannten Porphyrine konnte dann auf synthetischem Wege restlos aufgeklärt werden.

Pyrroporphyrin ist ein Tetramethyl-diäthyl-monopropionsäureporphin. In nahen Beziehungen zu ihm steht Rhodoporphyrin, denn bei ihm befindet sich an der freien Methingruppe des Pyrroporphyrins eine Carboxylgruppe. Die Isomerenfrage war bei diesen Porphyrinen besonders kompliziert, da von jedem der Porphyrine im ganzen 24 existieren, vom Phylloporphyrin sogar 96, nachdem die analytische Untersuchung die Methylsubstitution einer die Pyrrolkerne verknüpfenden Methingruppe wahrscheinlich gemacht hatte.

Die Reihenfolge der Substituenten konnte schließlich in relativ einfacher Weise durch Überführung von Chlorophyll-pyrroporphyrin in Mesoporphyrin 9 bewiesen werden. Die Reihenfolge der Substituenten ist also beim Chlorophyll die gleiche wie beim Hämin und die oben aufgestellten Formeln des Pyrro- (24), Phyllo- (25) und Rhodoporphyrins (26) sind sämtlich durch Synthese bewiesen. Auch Phylloerythrin, das biologische Abbauprodukt des Chlorophylls, konnte durch Synthese erhalten werden. Ihm kommt folgende Konstitutionsformel zu:

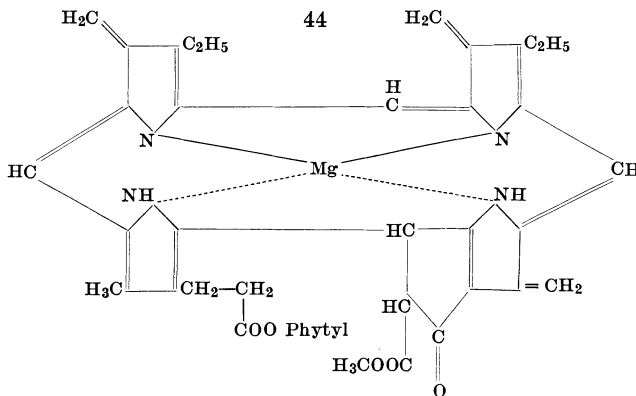


und zu ihm steht in nahen Beziehungen das wichtigste Chlorophyllporphyrin, Phäoporphyrin  $a_5$ , welches in Stellung 10 eine Carboxylgruppe trägt, entsprechend der Formulierung



Mit diesem Phäoporphyrin  $a_5$  ist isomer das Phäophorbid und wenn man das Magnesium komplex gebunden einsetzt, hat man im Prinzip die Chlorophyllformel vor sich, natürlich ohne Phytol und Methylalkohol.

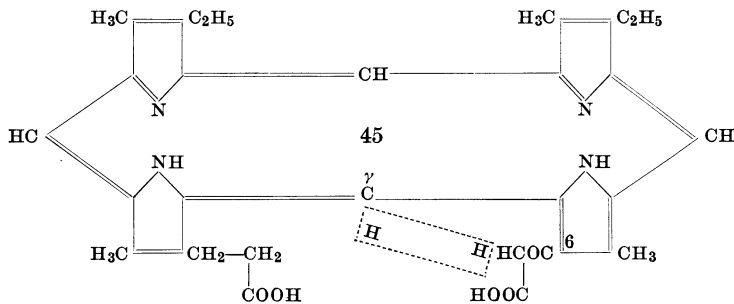
Die komplexen Magnesiumsalze der Porphyrine (Phylline) sind nun durch ein charakteristisches zweibandiges Spektrum ausgezeichnet, während Chlorophyll ein kompliziertes Bandenspektrum zeigt und schon hieraus geht hervor, daß im Chlorophyll eine Isomerisation des Gerüstsystems statthaben muß, etwa im Sinne folgender Formulierung:



wobei diese nur ein Beispiel angeben soll. Der Ort des Eintritts des Phytols und des Methylalkohols ist im angegebenen Sinne bewiesen.

Vergleicht man die Formeln des Chlorophylls und des Hämins, so sieht man, daß das Chlorophyll nähere Beziehungen zum Mesoporphyrin hat als zum Protoporphyrin. Stellt man sich im Mesoporphyrin die

$\beta$ -Oxydation der in Sechsstellung befindlichen Propionsäuregruppe vor, so hat man eine Porphyrin-Ketonsäure folgender Formulierung vor sich:



aus der durch Dehydrierung an Kohlenstoffatom 10 und der  $\gamma$ -Methin-  
gruppe dann die Formel des Phäoporphyrins  $a_5$  hervorgeht, das isomer  
mit dem magnesiumfreien Chlorophyllid, dem Phäophorbid, ist.

Die Beziehungen zwischen den beiden wichtigsten Farbstoffen der  
Erde, dem roten Blutfarbstoff und dem grünen Blattfarbstoff sind also  
relativ nahe und eine gemeinsame entwicklungsgeschichtliche Abstammung  
der beiden ist möglich.

Aus den bisherigen Ausführungen geht hervor, daß in der Natur  
ganz allgemein ein Dualismus der Porphyrine existiert. Weit aus die  
Hauptmasse der Pigmente, der Blutfarbstoff und der Blattfarbstoff  
leiten sich vom Ätioporphyrin III ab, während die natürlichen Porphyrine,  
die bei den Säugetieren vermehrt nur unter pathologischen Umständen  
auftreten, sich von Ätioporphyrin I ableiten, aber an Menge zurück-  
treten. Auch die Hefe erzeugt unter pathologischen Verhältnissen Koproporphyrin I, obwohl sie Hämin (Ätioporphyrin III entsprechend) enthält, wobei besonders auffällig ist, daß gerade bei der Autolyse große Mengen gebildet werden. Im embryonalen Leben scheint auch die Koproporphyrinbildung eine wichtige Rolle zu spielen. Hier und bei jedem Porphyrinauftreten muß festgestellt werden, ob es sich um ein Porphyrin vom Typ I oder III handelt. Dies ist möglich durch Isolierung in Substanz, sowie durch Bestimmung der  $p_H$ -Fluoreszenzkurve nach Fink.

## II.

Aus der inneren Abteilung des Nymphenburger Krankenhauses  
zu München (Prof. Kämmerer).

**Biologie und Klinik der Porphyrine.**

Von

**Hugo Kämmerer (München).**

Referat.

**1. Einleitung, Befunde im normalen Organismus.**

Wenn ein Kongreßreferat seine Aufgabe nicht zum wenigsten darin sehen soll, die Forschung durch Aufzeigung des noch Unsicheren und Hypothetischen anzuregen, so kann ich meine verehrten Hörer gut bedienen, denn an Unbewiesenem und Hypothetischem sind wir in der Biologie und Pathologie der Porphyrine und Porphyrinen besonders reich. Nachdem wir soeben von den wundervollen Architekturen der Fischerschen Synthesenformeln herkommen, mag es uns sein, als ob wir aus prächtigen Palästen heraus auf ein Baugelände träten, auf dem erst die Bauhütte und ein paar Grundmauern stehen.

In der Einteilung meines Stoffes möchte ich so vorgehen, daß ich zuerst über die normale Biologie der Porphyrine, dann über ihre pathologische Biologie und die Klinik der Porphyrinen berichte. Zum richtigen Verständnis der normalen biologischen Verhältnisse muß ich unmittelbar an das anknüpfen, was wir soeben von dem Meister der Porphyrinforschung gehört haben.

Durch Analysen und Synthesen hat Fischer einen Dualismus der Porphyrine exakt nachgewiesen. Wie er sich ausdrückt, „arbeitet die Natur nach zwei verschiedenen Reaktionsschemen“. Es ist ebenso sicher bewiesen, daß der menschliche Blutfarbstoff ein Hämin III nach der Fischerschen Nomenklatur darstellt, wie daß ein Hämin I bis jetzt nirgends in der Organismenwelt beobachtet wurde. Es ist weiterhin sichergestellt, daß nur die Porphyrine III bei biologischen Prozessen Vorstufen des natürlichen Hämins sein können. Wir stehen also schon vor dem ersten Problem: Kommen die natürlichen Porphyrine der 1. Isomerenreihe im normalen Organismus vor, woher kommen sie, haben sie eine normalbiologische Bedeutung?

Es empfiehlt sich, zunächst vergleichend biologisch und entwicklungs-geschichtlich auf die niedere Organismenwelt zurückzugreifen. Als Repräsentant der niederen Pflanzenwelt mag uns die Hefe dienen. Hans Fischer konnte zeigen, daß in ihr Koproporphyrin I und Hämin III ganz unabhängig voneinander vorkommen, so daß sich z. B. unter bestimmten Wachstumsbedingungen Koproporphyrin I vermehrt, ohne daß

zugleich das Hämin III abnimmt. Da in der belebten Natur nichts ohne Sinn ist, werden diese Substanzen wohl ihre biologische Bedeutung für die Hefe haben, aber wir kennen sie noch nicht.

Im Vogel *Turacus* findet sich Uroporphyrin I, das mit Kupfer eine Verbindung zum Turacin eingeht. Das Blut des Vogels enthält jedoch wie bei anderen Tieren das Hämin III. Auffallend ist im Hinblick auf das Uroporphyrin I der *Turacus*-feder, daß die Kalkschalen der Vogeleier das Ooporphyrin aus der dritten Isomerenreihe aufweisen.

Wie steht es bei den Säugetieren und beim Menschen? Zunächst die Befunde: Man kann in jedem normalen Urin und in der Galle Koproporphyrin nachweisen. Aber hier kommt gleich eine noch offene Frage, an der die Schwierigkeit der sicheren Identifizierung kleiner Porphyrinmengen Schuld trägt. Wir wissen bis heute noch nicht, ob diese sehr geringen Koproporphyrinmengen des Normalen als Koproporphyrin I oder als das neuerdings von Hijmans v. d. Bergh im Körper gefundene und von Fischer identifizierte Koproporphyrin III anzusprechen sind. Allerdings haben Borst und Königsdörfer bei Föten und jungen wachsenden Tieren in der Knochengrundsubstanz mit der Lumineszenzanalyse auch das Uroporphyrin nachgewiesen. Da aber nach Fischer außer dem Uroporphyrin I auch ein Uroporphyrin III, das spektroskopisch von jenem nicht unterscheidbar wäre, ohne weiteres denkbar ist, weiß man auch nach diesem Befund nicht ganz sicher, ob die erste Isomerenreihe der Porphyrine beim normalen Menschen extratermin vorkommt.

Im Kot findet man sowohl Koproporphyrin wie Proto- und Deutero-porphyrin. Wir wissen, daß dafür in erster Linie pflanzliche und tierische Nahrung oder blutiger Darminhalt verantwortlich sind. Da nun die menschliche Nahrung nicht unbeträchtliche Mengen von Koproporphyrin I enthält, würde auch der chemisch einwandfreie Nachweis von Koproporphyrin I im Kot noch nicht die endogene Herkunft dieses Stoffes beweisen können.

Weiterhin teilt Hijmans v. d. Bergh mit, daß er in allen normalen roten Blutkörperchen Protoporphyrin, also das zum Hämin III gehörige Porphyrin gefunden habe. Diese prinzipiell so außerordentlich wichtige Beobachtung ist meines Wissens bis jetzt noch nicht bestätigt. Uns selbst ist sie jedenfalls nicht einwandfrei geglückt. Herr Schraube, der Ihnen nachher darüber berichten sollte, ist leider am Erscheinen verhindert. Auch Hans Fischer ist meines Wissens skeptisch. Allerdings haben außer Hijmans v. d. Bergh auch Borst und Königsdörfer bei Kaninchen und Meerschweinchen in den roten Blutkörperchen Protoporphyrin gefunden. Eine große Gefahr für alle diese Versuche ist die beginnende Fäulnis. Wenn nicht unmittelbar lebensfrisches Material verarbeitet wird, kann sehr leicht das von mir seinerzeit beschriebene Fäulnisporphyrin entstehen, das ja bekanntlich mit Protoporphyrin identisch ist. Auch tritt beim Stehenlassen des Blutes leicht reduziertes Hämoglobin auf. Aus diesem spaltet sich nach Schumm das Eisen sehr leicht ab. Hier sind also noch Versuche notwendig, die

diese Befunde sicherstellen<sup>1</sup>. Allerdings haben Borst und Königsdörfer mit einer ganz anderen Methode als Hijmans v. d. Bergh Protoporphyrin im Blut nachgewiesen, nämlich mit dem Lumineszenzmikroskop unmittelbar in den roten Blutkörperchen von Meerschweinchen und Kaninchen. Irgend einen Zusammenhang zwischen roten Blutkörperchen und Protoporphyrin scheint es also doch zu geben. Zudem glaubt Hijmans v. d. Bergh beobachtet zu haben, daß die Menge von Protoporphyrin in den roten Blutkörperchen und von Koproporphyrin in Harn und Galle ungefähr parallel gehen, so daß vielleicht ein Übergang des einen in das andere stattfindet. Ist diese Beobachtung richtig und ein Übergang tatsächlich anzunehmen, so könnte es sich nur um Koproporphyrin III handeln.

Im normalen Serum findet man merkwürdigerweise niemals Porphyrin.

Ehe wir an die Ausdeutung dieser Normalbefunde gehen, ist es notwendig, die Verhältnisse beim Embryo, Fötus und Neugeborenen näher zu betrachten.

Borst und Königsdörfer fanden bei menschlichen Embryonen sowohl in den Blutbildungsstätten der Leber, als auch im strömenden Blut Zellen vom Typ der Erythroblasten mit intensiver Porphyrinfluoreszenz. Die Fluoreszenzspektren ergaben im allgemeinen Wellenlängen, die für Protoporphyrin sprachen, doch fanden sich im fötalen Organismus auch Erythroblasten mit Fluoreszenzspektren, die auf Uroporphyrin oder auch Koproporphyrin hindeuteten. Auch im Knochenmark neugeborener Meerschweinchen waren porphyrinhaltige Erythroblasten nachweisbar. Es versteht sich von selbst, daß bei diesen quantitativ so geringen Befunden nicht zwischen Kopro- und Uroporphyrin I und III unterschieden werden konnte. Haben wir so die wesentlichsten physiologischen Porphyrinbefunde beim Menschen gekennzeichnet, so müssen wir uns jetzt fragen: Wie sind sie zu erklären, wie hängt alles zusammen?

## 2. Deutung der Normalbefunde.

Die größte Schwierigkeit für eine Deutung bietet immer wieder die noch ungelöste Frage, ob es sich bei dem normalen Koproporphyrinbefund im Urin um Kopro I oder III handelt. Nur wenn es Kopro III wäre, dürften wir vermuten, daß dieser Stoff mit dem

<sup>1</sup> Nachtrag bei der Korrektur (18. Mai 1933):

Mittlerweile hatte Herr Prof. Hijmans v. d. Bergh (Utrecht) die große Liebeshwürdigkeit, uns im Hinblick auf diese wichtige Frage Herrn Dr. Grotepass zur praktischen Ausführung von Porphyrinuntersuchungen an normalen roten Blutkörperchen nach München zu schicken. Erfreulicherweise gelang es auch in unserem Laboratorium bei Einhaltung bestimmter, zunächst anscheinend unwesentlicher technischer Einzelheiten, die uns Herr Grotepass zeigte, in jedem menschlichen normalen Blut, das wir bisher untersuchten, Porphyrin nachzuweisen. Wegen seiner großen biologischen Bedeutung möchte ich einstweilen schon hier auf dieses Ergebnis hinweisen.

normalen Hämoglobinstoffwechsel zusammenhängt. Ich halte es noch nicht für ganz sichergestellt, daß beim normalen Erwachsenen endogen gebildetes Protoporphyrin gefunden werden kann, da die Ergebnisse vor Hijmans v. d. Bergh bis jetzt nicht bestätigt wurden. Bei den von Boas in der gestrigen Nummer der Klin. Wochenschrift (Nr 15) mitgeteilten positiven Befunden von Protoporphyrin im Urin handelt es sich um pathologische Fälle. Ist aber ein Protoporphyrin bei normalen Hb.-Stoffwechsel beteiligt, dann könnte es sich für diese Beteiligung um zwei Möglichkeiten handeln: einmal um den Hämoglobinaufbau und dann um den Hämoglobinabbau. Fangen wir mit letzterem an, so wissen wir aus alltäglicher Erfahrung, daß das Hämoglobin zu Gallenfarbstoff abgebaut wird. Von einer Porphyrinzwischenstufe ist bisher nichts bekannt geworden.

Könnte aber vielleicht bei der Resynthese des Gallenfarbstoffs zu Hämatin zunächst ein Porphyrin entstehen? Nach den Forschungen von Hans Fischer und Lindner gelingt es, sowohl die Bilirubinsäure, ein bimolekulares Spaltprodukt des Gallenfarbstoffs, als auch das Bilirubin selbst in Mesoporphyrin überzuführen, also in ein Porphyrin des Blutfarbstoffs. Es wäre nicht ausgeschlossen, daß sich im Knochenmark ähnliche Prozesse bei der Resynthese des Gallenfarbstoffs zu Hämoglobin abspielen.

Die neuesten Fischerschen Untersuchungen über Bilirubin ergaben jedenfalls, daß es nicht, wie man früher glaubte, der vierten, sondern ebenfalls der dritten Isomerenreihe angehört, so daß seine Überführung in die Porphyrine III nichts Fernliegendes hat, während die Porphyrine I nicht in Frage kommen könnten. Eine sichere Beobachtung über eine solche Porphyrinzwischenstufe existiert aber jedenfalls nicht und auch die pathologischen Beobachtungen bei kongenitaler Porphyrie liefern für einen derartigen Vorgang keine Anhaltspunkte, wie wir später noch sehen werden.

Falls die Protoporphyrinbefunde in den roten Blutkörperchen richtig wären, so läge am nächsten, daß dieser Farbstoff eine Zwischenstufe des Hämoglobinaufbaues darstellte. Man könnte sich dann vorstellen, daß überschüssiges Porphyrin unter Umständen als Koproporphyrin III mit dem Urin ausgeschieden würde. Schon Günther glaubte zu beobachten, daß bei stark vermehrter Erythrocytenmauserung im Urin auch die Porphyrinausscheidung vermehrt sei. Das gefundene Koproporphyrin könnte aber dann nur Kopro III sein.

Über den Zusammenhang der Porphyrine mit dem Cytochrom oder dem Muskelfarbstoff wissen wir sehr wenig. H. Fischer nahm übrigens an, daß der Muskelfarbstoff ständig in geringen Mengen zu Koproporphyrin abgebaut werde. Bei der sterilen Autolyse des Fleisches fanden Fischer, Kämmerer und Kühner nach 10 bis 11 Tagen Protoporphyrin, nach 6 Wochen auch Koproporphyrin.

Ernstliche Erwägung verdient die Frage, ob nicht die geringen Koproporphyrinmengen Normaler oder Leichtkranker in Urin und Galle von der Nahrung herrühren, eine Möglichkeit, die auch

Günther schon erwog. Anfangs bezweifelte man bekanntlich die Resorptionsfähigkeit des Darmes für Porphyrine, doch darf heute, auch nach der Ansicht Hans Fischers an der Möglichkeit einer Porphyrinresorption nicht mehr gezweifelt werden. Schon Schumm stellte fest, daß Fleischnahrung beim Menschen Vermehrung von Koproporphyrin im Urin bewirke und daß die Menge des Harnporphyrins wohl in hohem Grade vom Gehalt der Nahrung an Blutfarbstoff abhängt. Fischer und Hilger konnten zeigen, daß nach Einnahme von 90 mg, ja 1 mg Koproporphyrin am 2. bis 4. Tag eine deutliche und eindeutige Vermehrung von Koproporphyrin im Harn auftrat. Es ist hier nicht der Ort, auf andere Beweise einer Resorptionsmöglichkeit einzugehen. Bei der Suche nach Vorstufen und Verwandten des Blutfarbstoffmoleküls in der Natur fiel es Hans Fischer auf, daß zwar vom Ätioporphyrin I abzuleitende Porphyrine weit verbreitet sind, daß aber bisher noch nie Koprohäm in I oder Häm in I eindeutig in der Natur gefunden wurden. Häm in III dagegen kommt nicht nur in der Tier-, sondern auch in der Pflanzenwelt vor, in Hefe, Haferflocken, als Cytochrom, in Gerste. Es reichert sich unter anderem in den Trebern der Brauereien an.

In der Pflanzenwelt findet sich also reichlich ein Häm in, das von dem Häm in des tierischen Blutfarbstoffes durch nichts unterschieden ist.

Ein aus Blütenblättern gewonnenes Hypoporphyrin und ein Mycoporphyrin haben mit dem Porphyrin des Blutfarbstoffes nichts zu tun.

Hier muß auch des Zusammenhangs zwischen Chlorophyll und Porphyrin gedacht werden. Ich darf daran erinnern, daß beide Substanzen vom Ätioporphyrin III abstammen. Bei chlorophyllreicher Ernährung enthält die Galle das sogenannte Phylloerythrin, das von Löbisch und Fischler, sowie Marchlewski isoliert wurde. Es entsteht aus Chlorophyll nach Abspaltung des Magnesiums. Dieses Phylloerythrin ist wieder isomer mit einem sogenannten Probophorbid des Schafkotes und ist ein typisches Porphyrin, das besonders dem Mesoporphyrin nahesteht. Nachdem es insbesondere im Magen-Darmkanal und in der Galle der Wiederkäuer nach chlorophyllfreier Ernährung vorkommt, ist an seiner Herkunft aus dem Nahrungschlorophyll ebensowenig zu zweifeln wie an seiner Resorptionsfähigkeit, denn nur nach Passage von Darmwand, Pfortader und Leber kann es in die Galle kommen.

Kämmerer und Gürsching untersuchten mit Hilfe der Lumineszenzanalyse eine große Reihe tischfertiger Nahrungsmittel und stellten in der Mehrzahl der bei uns üblichen tischfertigen Nahrungsmittel nicht unbeträchtliche Mengen von Porphyrinen fest. Koproporphyrin fand sich dabei besonders im Brot, in Milch und in den Milchprodukten, in Vegetabilien, auch in Fischen; Protoporphyrin besonders im Fleisch. Das wesentlichste Ergebnis dieser Untersuchung war aber, daß auch aus Vegetabilien, in denen man vorher kein Porphyrin fand, nach bakterieller Bebrütung (z. B. mit Darmbakterien) deutlich Porphyrin gewonnen werden konnte. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß auch bei rein vege-



tabilischer, ja auch chlorophyllfreier Ernährung Porphyrine und auch Koproporphyrine in den Nahrungsstoffen geboten werden, besonders wenn diese im Dickdarm lange genug bakterieller Gärung preisgegeben sind.

Wir halten gar nicht für unmöglich, daß der Körper aus diesen Vorräten seinen Bedarf an Porphyrinmolekülen größtenteils ergänzen kann.

Das aus dem Darm resorbierte und in die Leber gelangte Porphyrin könnte, soweit es nicht im Körper verwendet wird, an Urin und Galle abgegeben werden. Auch wäre denkbar, daß bei einer funktionsuntüchtigen Leber Porphyrine dieser Herkunft dann im Urin vermehrt auftreten. Die Bedeutung der Leber wird uns später noch beschäftigen.

Von Borst und Königsdörfer stammen die Bezeichnungen Aufbau- und Organporphyrine. Erstere würden Zwischenstufen beim Aufbau des physiologischen und bisher ausschließlich in der Natur beobachteten Hämatins III darstellen, es kämen nur Porphyrine der dritten Isomerenreihe in Betracht. Organporphyrine hätten mit dem Hämoglobinstoffwechsel nichts zu tun, sie würden der Reihe I angehören und hätten vielleicht eine Funktion, möglicherweise eine sensibilisierende oder als Katalysatoren. Verfügt der normale Erwachsene über solche als Funktionäre des normalen Stoffwechsels wirkende Organporphyrine? Ich glaube nicht, daß man für den reifen Organismus darüber schon etwas Sicheres, ja nur Wahrscheinliches sagen kann, solange wir noch nicht sicher wissen, ob Koproporphyrin I oder III endogen vorhanden ist. Freilich, nachdem bei der kongenitalen Porphyrie die Porphyrine der ersten Isomerenreihe in so abundanter Weise vorkommen, ist der Gedanke bestechend, es könnte dieser Überfluß die pathologische Steigerung eines normalen Stoffwechsellvorgangs sein. Darüber noch später.

Beim Embryo und Fötus liegen die Verhältnisse offenbar in mancher Hinsicht anders. Freilich müssen wir gestehen, daß auch hier noch niemand mit Sicherheit sagen kann, ob das embryonal reichlich in den Erythroplasten gefundene Koproporphyrin der ersten Reihe angehört. Aber Analogien zu pathologischen Prozessen, auf die wir noch eingehen werden, machen es doch sehr wahrscheinlich. Sowohl Fischer, wie nach ihm Borst und Königsdörfer sind der Ansicht, daß beim Embryo Koproporphyrin I in corpore durch Synthese entsteht und daß seine Bildung möglicherweise einen biologischen Atavismus darstellt, einen entwicklungsgeschichtlichen Rückschlag, welchen der Fötus bald ebenso völlig oder fast völlig aufgibt, wie seinen Schwanz oder seinen Zwischenkiefer. Dies angenommen, hätte der menschliche Embryo wie die entwicklungsgeschichtlich so weit unter ihm stehende Hefe, Koproporphyrin I und Hämin III in seinem Körper. Nur hätte das Koproporphyrin I, wenn wir den Nachdruck auf das Wort Atavismus legen, keinen Sinn und Zweck mehr für den Organismus. Aber haben wir einen Beweis für eine solche atavistische Zwecklosigkeit?

Wir kennen ja auch den Zweck der Porphyrine bei der Hefe nicht. Beim Embryo könnte man an das Wachstum und die viel raschere Zellentwicklung denken. Ob man in den Porphyrinen gerade oxydative Katalysatoren vermuten darf, wie das angenommen wurde, erscheint für den Embryo fraglich, da diese Farbstoffe ohne die Möglichkeit gleichzeitiger Belichtung als Oxydationskatalysatoren wohl kaum eine Rolle spielen können, da sie kein Metall enthalten. Ausgehend von den embryonalen Verhältnissen wäre dann die Ansicht diskutierbar, daß auch die geringen Koproporphyrinmengen des reifen Organismus auf die Biologie des Embryo zurückgehen, also sogenannte „Organporphyrine“ der ersten Isomerenreihe wären, die vielleicht als Atavismus aufzufassen sind, vielleicht aber doch eine unbekannte Bedeutung haben. Diese wäre offenbar geringer als beim Embryo. Allerdings ist zu bedenken, daß der reife Körper der Belichtung ausgesetzt ist und daß dann die sensibilisierende Wirkung der Porphyrine eine Rolle spielen kann.

Auf die Lichtsensibilisierung ist später zurückzukommen, ich möchte in diesem Zusammenhang nur die Forschungen Gaffrons mit der Warburgschen Methode erwähnen, der nachwies, daß Porphyrin bei der Belichtung als Katalysator wirkt. Nach Gaffron verbindet sich Porphyrin mit Körpereiweiß und überträgt bei Belichtung den Sauerstoff auf das Eiweiß. Diese Sauerstoffabsorption durch Eiweiß kann gasanalytisch-manometrisch gemessen werden.

Ein weiteres Forschungsergebnis spricht ebenfalls gegen eine exogen-resorptive Herkunft der Koproporphyrine des reifen Körpers. Man findet nämlich den Farbstoff auch im Meconium des Neugeborenen. In dieses kann er nicht durch die Nahrung gekommen sein, die placentare Übertragung der Porphyrine von der Mutter auf den Embryo gelang nicht. Der Meconiumbefund macht abgesehen von der endogenen Synthese auch eine biologische Bedeutung wieder wahrscheinlicher. Wegen der Frage, ob hierbei an das Wachstum zu denken ist, müßten die Porphyrinmengen des Urins von Säuglingen und ganz jungen Kindern mit denen des Erwachsenenurins verglichen werden.

Ist also aus den angeführten Gründen denkbar, daß der reife Organismus einen gewissen normalen Bedarf an Porphyrin I synthetisiert, so könnte man bezüglich der dritten Isomerenreihe fragen, ob der Aufbau des physiologischen Hämatins über Protoporphyrin bzw. über Koproporphyrin III gehe. Es ist aber zu bedenken, und das betont auch Hans Fischer, daß alle diese Synthesen des lebenden Körpers sich in der Regel und unter normalen Verhältnissen beinahe blitzartig schnell zu vollziehen scheinen, so daß man die Zwischenstufen dieses Vorgangs so wenig wahrnehmen kann, wie die Einzelbilder beim Filmablauf. Gibt es allerdings beim Filmablauf eine Stockung, so steht plötzlich das Einzelbild starr vor uns. Ganz analog erfassen wir intermediäre Stoffwechselprodukte meist nur bei pathologischen Störungen des metabolischen Prozesses. Ich erinnere an die Alkaptonurie, an das Auftreten der Homogentisinsäure, die ja offenbar

ebenfalls ein normales Zwischenprodukt beim Abbau des Phenylalanins und des Tyrosins ist. Im normalen Organismus wird diese Zwischenstufe weiter abgebaut, beim Alkaptonuriker gerät der Filmablauf gerade hier ins Stocken. So werden wir auch für die Biologie des Porphyrinstoffwechsels nicht zum wenigsten auf die Erforschung pathologischer Zustände angewiesen sein.

Noch etwas wäre zu bemerken über die embryonalen Porphyrinbefunde Borst und Königsdörfers. Sie fanden also in Erythroplasten teils Protoporphyrin, teils Kopro- und Uroporphyrin. Wie kommt das Porphyrin in die Erythroplasten? Borst und Königsdörfer zogen den naheliegenden Schluß, daß eben gerade in diesen Hämoglobinbildungszellen sich die Synthese des Blutfarbstoffes aus Porphyrin vollziehe. Das könnte man natürlich nur für das Protoporphyrin annehmen und für das Koproporphyrin III, auch würde sich diese Synthese dann nicht blitzartig rasch, sondern langsam vollziehen. Aber was hätten die Kopro- und Uroporphyrine der ersten Isomerenreihe mit den Erythroplasten zu tun? Handelt es sich vielleicht doch um Kopro- und Uroporphyrin III? Oder — wenn doch um I — liegt ein Atavismus gerade hinsichtlich der Hämoglobinbildung vor, wobei also ein Hämoglobin I gar nicht mehr zustande käme? Aber wie steht es mit dem Eindringen eines anderswo gebildeten Porphyrins in die Erythroplasten? Wird nämlich Koproporphyrin Versuchstieren injiziert, so verdrängt es nach Borst und Königsdörfer aus den roten Blutkörperchen einen Teil des Hämoglobins, das im Plasma eine Umwandlung in Hämatin erfährt. Wir werden bei Besprechung der Pathologie hören, daß Borst und Königsdörfer auch für die perniziöse Anämie und die kongenitale Porphyrie annehmen, daß das Porphyrin Hämoglobin aus den Erythroplasten verdrängt und zur Hämatinanhäufung im Plasma Veranlassung gibt. Alles in allem ist also wahrscheinlich, daß beim Embryo sowohl Protoporphyrin als Aufbaustanz des Hämoglobins wie Kopro- und Uroporphyrin I, diese vielleicht als Organporphyrine mit einer bestimmten Funktion vorhanden sind. Wir wissen kaum etwas über diese wohl katalytische Funktion beim embryonalen, fötalen und wachsenden Tier, aber manches deutet auf den Kalkstoffwechsel hin. E. Fränkel injizierte im Dunkeln verweilenden Versuchstieren längere Zeit hindurch Porphyrin und erzielte bei jungen, wachsenden Tieren eine Porphyrinfärbung der Knochen. Auch ohne Vorbehandlung konnten Devriens, dann Borst und Königsdörfer bei neugeborenen Meerschweinchen und Katzen eine Rotfluoreszenz der verknöcherten Skeletteile bzw. ein Porphyrin nachweisen, dessen spektrochemisches Verhalten dem Uroporphyrin entsprach. Die Autoren vermuten eine selbständige Synthese dieses Uroporphyrins in den Erythroplasten aus niederen Bausteinen und nehmen an, daß das Porphyrin bei dem physikalisch-chemischen Vorgang der Verkalkung in gewissen Zeiten eine Rolle spielt. Van Leersum glaubt sogar bei rachitischen Ratten eine Heilung mit Porphyrininjektionen erzielt zu haben. Schon früher warf Günther die

Frage auf, ob etwa die Karboxylierung des Koproporphyrins zum Uroporphyrin eine Vorbedingung für die Ablagerung ins Knochengewebe darstelle. Fink, Fikentscher und Emminger konnten zeigen, daß nach Porphyrininjektionen unter die Haut wachsender Versuchstiere der Farbstoff sich zuerst und vorwiegend in der Verknöcherungszone ablagert, was auch für eine besondere Beteiligung des Porphyrins am Verkalkungsprozeß sprechen könnte. Stark positive Ergebnisse erzielten sie aber nur mit dem natürlichen Uroporphyrin und dem künstlichen Isouroporphyrin, während mit dem natürlichen Koproporphyrin und dem Deuteroporphyrin eine Färbung des Skelets nicht gelang. Die Ablagerung setzte stets an der Knorpelknochengrenze ein. Man muß sich fragen, ob diese Gewebsaffinität wirklich eine besondere Eigenschaft der Porphyrine ist, oder ob sie nicht doch auch anderen fluoreszierenden und nicht fluoreszierenden Farbstoffen zukommt. Man weiß schon seit langem, daß Fütterung mit der Krappwurzel, die den Farbstoff Alizarin enthält, eine Rotfärbung der Knochen veranlaßt. Herr Döhne wird nachher über in unserem Laboratorium ausgeführte Versuche mit verschiedenen Farbstoffen berichten. Die passive Ablagerung des Farbstoffs Porphyrin im wachsenden Knochen ist an und für sich kaum schon ein sicherer Beweis für die Bedeutung der Porphyrine als Katalysatoren des Wachstums und Kalkstoffwechsels. Daß es sich übrigens bei dem Uroporphyrin embryonaler und jugendlicher Knochen doch wohl um Uroporphyrin I handelt, wird wiederum aus der Pathologie wahrscheinlich. Wie wir noch hören werden enthalten die intensiv rot gefärbten Knochen der kongenitalen Porphyrie ausschließlich Uroporphyrin I.

Zusammenfassend läßt sich also sagen: Es ist doch recht wahrscheinlich, daß besonders beim Embryo und Fötus, vermutlich aber auch beim reifen Organismus Porphyrine der ersten Isomerenreihe, synthetisch gebildet werden. Die Autoren schwanken aber zwischen der Annahme einer nutzlosen atavistischen Substanz und der Vorstellung eines biologisch wichtigen Stoffes hin und her, der nicht weniger seine Funktion hätte, wie etwa Cholin oder Adrenalin. Eine Entscheidung ist noch nicht zu fällen, ich möchte mich aber fast der letzteren Ansicht zuneigen und vermuten, daß dieser funktionierende Farbstoff für den Embryo und wachsenden Körper viel wichtiger sei, wie für den reifen.

In der Galle ist wie es scheint stets Porphyrin und zwar wohl in erster Linie Koproporphyrin vorhanden. Daher ist der Befund von Hijmans v. d. Bergh einleuchtend, daß man bei Ikterus im Serum fast stets Koproporphyrin finde. Nun ist die Galle ein Ausscheidungsprodukt der Leber, diese empfängt aus dem Darm via Pfortader Nahrungsporphyrine und übt zweifellos eine wichtige Funktion bei der biologischen Verarbeitung der Porphyrine aus. Ich glaube, daß diese wichtige Bedeutung der Leber insbesondere aus den Beobachtungen am kranken Menschen sichergestellt ist. Weisen doch viele Leberkrankheiten und Ikterusfälle die größten Porphyrinmengen im

Vergleich zu anderen Erkrankungen auf. Garrod vermutete seinerzeit, daß bei Leberkrankheiten der Leber eine Art Enzym fehle, das Hämoglobin in Bilirubin verwandelt. Schon seit Günther existieren eine Anzahl experimenteller Laboratoriumsuntersuchungen, die eine Einwirkung der Leber auf Porphyrine dartun sollen. Auf diese möchte ich jetzt kurz eingehen:

Versuche von Günther, Sunner, ferner von Perutz, zuletzt von Schreus und Carrié bezwecken den Nachweis, daß Aufschwemmungen von Leberbrei Porphyrin aus seinen Lösungen verschwinden lassen. Perutz will sogar nachgewiesen haben, daß die Lebersubstanz sulfonalvergifteter Kaninchen die porphyrinzerstörende Eigenschaft gesunder Kaninchenlebern wieder verloren hat.

Ich will die zuletzt ausgeführten Versuche von Schreus und Carrié herausgreifen: Durch Zusatz rohen Leberbreies zu Porphyrinlösungen gelang den Autoren Porphyrin zu beseitigen, wobei auch angesäuertes bzw. alkalisiertes Leberbrei diese Eigenschaft behielt, die er aber durch Kochen und Braten verlor. Hepatopson und entsprechende Extrakte hatten keinen Einfluß. Verfütterte man Kaninchen, die nach Sulfonalgaben stärker Porphyrin ausschieden, rohen Leberbrei so wurde die Mehrausscheidung beseitigt. Die Autoren denken an Zerstörung des im Darm gebildeten Porphyrins. Gegen die Reagensglasversuche der Autoren haben wir Bedenken wegen der Möglichkeit von Adsorptionsvorgängen, auch scheint mir der Einfluß der Fäulnis bzw. Gärung, nicht genügend berücksichtigt zu sein. Sicher will ich nicht bestreiten, daß die Leberzelle eine wichtige Funktion für die Porphyrinverarbeitung hat. Aber die hierher gehörenden Experimente *in vitro* müßten noch beweiskräftiger gestaltet werden. Sehr zu beachten ist, daß Hijmans v. d. Bergh noch eine andere Eigenschaft der Leberzellen nachweisen zu können glaubt. Ließ er Protoporphyrinlösungen durch überlebende Lebern strömen, so entstand Koproporphyrin. Eine Bestätigung dieses Befundes fehlt noch. Jedenfalls könnte es sich nur um Koproporphyrin III handeln, denn nach den Forschungen Hans Fischers dürfte eine Umwandlung des Protoporphyrins in ein Porphyrin der ersten Isomerenreihe auch durch die Leberzellen nicht möglich sein. Auch ist zu bedenken, daß bei solchen Versuchen Protoporphyrin in Hämatoporphyrin-Nencki übergehen kann, das mit Koproporphyrin spektroskopisch fast identisch ist. Bis jetzt erscheint es mir noch nicht sichergestellt zu sein, daß die Leber wirklich beides vollzieht, Umwandlung und Abbau, wenn das auch ohne weiteres denkbar wäre. Nach einer weiteren Anschauung von Hijmans v. d. Bergh wird übrigens aus Hämoglobin in der Leber Koproporphyrin gebildet, das sich aber dann nur in den roten Blutkörperchen, nicht im Serum finde. Alle diese Fragen bedürfen noch sehr der völligen Klärung. Es wäre ja auch denkbar, daß die Leber das Porphyrin nicht abbaut, sondern nur wie andere Farbstoffe im reticulo-endothelialen Gewebe speichert.

Viel beweiskräftiger als Reagensglasversuche erscheinen mir

die Beobachtungen aus dem Gebiet der Leberpathologie. Schon im Experiment gelingt es, bei phosphorvergifteten Hunden reichlichere Porphyrinausscheidung zu erzielen. Ich erwähnte bereits, daß bei klinischen Leberschädigungen, worauf schon Günther aufmerksam machte, meist deutliche Vermehrung des Urinporphyrins feststellbar ist. Neuerdings hat mit besonderem Nachdruck Boas auf diese auffallende Mehrausscheidung von Porphyrin bei Leberschädigungen hingewiesen. Über unsere eigenen Feststellungen wird dann Herr Thiel berichten. Man hat weiterhin bei Verfolgung der Fälle von sogenannter akuter Porphyrie fast stets Hinweise auf Leberschädigung gefunden. Sei es, daß Ikterus vorhanden, oder die Leberfunktion gestört war, oder Leucin und Thyrosin nachgewiesen wurde, wie in dem Fall von Veil und Weiß. Ja nach Althausen kann man bei Porphyriefällen auch außerhalb der Anfälle Leberfunktionsstörungen feststellen. Schließlich ist noch die Ansicht von Borst und Königsdörfer über die Rolle der Leber bei der Porphyrieverarbeitung von Interesse. Diese Autoren nehmen an, daß die Porphyrine in der Leber durch Bildung von Komplexpigmenten unschädlich gemacht werden. Man hat sich vorzustellen, daß die Porphyrine eine Bindung eingehen, sei es eine hämatinartige, sei es an lipofuscinartige Pigmente. Auch kommen Pigmente in Betracht, in denen sich die Porphyrine mit eisenpositiven Substanzen verknüpfen, die zudem mit eigentümlichen, wahrscheinlich eiweißartigen Restkörpern behaftet sind. Eine Verwandtschaft mit niederen Eiweißen scheint auch ein bei der kongenitalen Porphyrie reichlich im Urin auftretender brauner Farbstoff zu besitzen. H. Fischer und Zerweck fanden ihn ganz ähnlich zusammengesetzt wie den normalen gelben Harnfarbstoff, beide enthalten Mono- und Diaminosäuren.

Über die Beziehung des Gallenfarbstoffes zu den Porphyrinen habe ich mich vorhin schon geäußert.

Die Porphyrine, die wir im Stuhl finden, sind, von der Theorie abgesehen, auch praktisch-diagnostisch von Bedeutung. Boas bezeichnete sie vor kurzem zusammenfassend als Stercoporphyrine, die zum größten Teil wohl der Nahrung oder körpereigenem durch Hämorrhagie in den Magen-Darmkanal gelangtem Blut entstammen. Ich konnte vor Jahren zeigen, daß der Synergismus der Darmflora aus dem Hämoglobin eben das Porphyrin abzuspalten vermag, das Fischer später Protoporphyrin nannte. Ich erwähnte bereits, daß unsere tierischen wie pflanzlichen Nahrungsmittel reich an Porphyrinen besonders auch Koproporphyrinen sind. Aber wir müssen auch in Erwägung ziehen, daß nach Günther sowohl die oral wie die subcutan und intravenös zugeführten Porphyrine in der Hauptsache durch den Darm ausgeschieden werden. (Uroporphyrin dagegen bei subcutaner Zufuhr durch die Nieren.) Man muß sich also vergegenwärtigen, daß ein Teil der „Stercoporphyrine“ auch endogen gebildet sein könnte.

Nach einer älteren Ansicht Günthers, die neuerdings wieder Schreus und Carrié aufgreifen, soll das bei pathologischen Zuständen,

insbesondere auch der akuten Porphyrie im Körper vermehrt vorkommende Porphyrin im Darm aus Gallenfarbstoff vielleicht durch Bakterien entstehen. Nach der Schreus-Carriéschen Theorie würde ein erheblicher Teil, wenn nicht alles Porphyrin im Darm aus Bilirubin gebildet, von dort rückresorbiert werden und in den Kreislauf gelangen, wenn es die Leber nicht auffängt. Dieser Mechanismus erscheint mir sehr unwahrscheinlich. Ich konnte schon früher nachweisen, daß Galle die Porphyrinbildung durch den Darmbakteriensynergismus aus Blut hemmt. Aber auch aus chemisch reinem Bilirubin entsteht, wie ich weiterhin zeigen konnte, durch Einwirkung der gemischten Darmflora Urobilin und nicht Porphyrin. Auch müßte man ja bei Umsetzung des Gallenfarbstoffes zu Porphyrin im Darm dann regelmäßig im Stuhl Porphyrin relativ reichlich auch bei blut- und fleischfreiem Darminhalt finden, was doch häufig nicht der Fall ist, während man Hydrobilirubin (= Urobilin) stets in größter Menge feststellen kann.

Läßt man Blut unter steter Wiederherstellung einer schwach alkalischen Reaktion wochen- und monatelang faulen, so bildet sich zunächst ein neues Hämin (=  $C_{30}H_{28}O_4N_4FeCl$ ), das Deuterohämin. Aus diesem kann dann durch Eisenabspaltung Deuteroporphyrin ( $C_{30}H_{30}O_4N_4$ ) entstehen, was auch bei längerem Verweilen von Blut im Dickdarm möglich ist.

Das Deuteroporphyrin spielt nach neueren klinischen Untersuchungen von Boas eine ganz besondere Rolle für den Nachweis okkultur Blutungen des Magen-Darmkanals. Boas weist zunächst darauf hin, daß die Absorptionsspektren der eisenhaltigen Blutderivate in genau derselben Weise auch von zahlreichen pflanzlichen Produkten geliefert werden, also nicht mehr als spezifisch für Blut anzusehen sind. Von den Stercoporphyrinen komme das Protoporphyrin in den Faeces physiologisch vor und gestatte keinen Schluß auf hämatogene Herkunft. Woher kommt es? Nach Schumm ist das Protoporphyrin, von ihm Hämaterinsäure genannt, auch in dem pflanzlichen Eisenporphyratin enthalten. Ebensovien beweise das ebenfalls im Stuhl vorkommende Koproporphyrin seine Herkunft von tierischem oder menschlichem Blut. Nach Schumm weist nur das Koprato-porphyrin, identisch mit dem Deuteroporphyrin, auf hämatogenen Ursprung hin.

Boas kommt auf Grund eigener Versuche zur Überzeugung, daß es nur bei Blutungen vorkomme. Man könne es bei Ulcuskranken noch finden, wenn die Peroxydasereaktionen negativ seien und gerade deshalb sei der Nachweis so wichtig. So müsse in Zukunft bei negativem Ausfall der Peroxydasereaktionen der okkulte Blutnachweis durch die spektroskopische Untersuchung auf Deuteroporphyrin ergänzt werden.

Allerdings findet sich nach H. Fischer und Duesberg Deuteroporphyrin im Kot normaler, chlorophyllfrei ernährter Kaninchen und ist bei sulfonal- und bleivergifteten Kaninchen vermehrt im Kot vorhanden. So scheint also auch das Deuteroporphyrin des Kotes nicht in allen Fällen eine Blutung zu beweisen. Immerhin sprechen nach Fischer beträchtlichere Mengen von Deuteroporphyrin doch wohl für seine Herkunft aus Blutfarbstoff.

Ein Gedanke von Lichtwitz, der meines Erachtens sehr viel für sich hat, muß hier noch diskutiert werden. Im Anschluß an die Erörterung meiner eigenen Untersuchungsergebnisse — Entstehung von Protoporphyrin aus Blut durch einen bakteriellen Fäulnissynergismus —

spricht Lichtwitz die Vermutung aus, es könne eine Steigerung der bakteriellen Porphyrinbildung im Darm zwischen Darmstörungen und manchen Reizerscheinungen an Haut und Schleimhäuten eine Brücke bilden. Auch mir selbst erscheint es außerordentlich diskussionsfähig und der näheren Untersuchung wert, ob nicht gewisse sogenannte „allergische“ und verwandte Zustände der Haut, wie Urticaria, Ekzem, Neurodermitis hier und da mit einer gesteigerten Resorption von Porphyrin aus dem Darm zusammenhängen könnten, zumal die Porphyrine ja nicht nur in ihrer Eigenschaft als Lichtsensibilatoren giftig sind.

Von einem in dieser Richtung sehr instruktiven Fall berichtet Haranghy:

Ein schon vorher darmkrankes 8jähriges Mädchen, bei dem die Sektion später Geschwüre im Ileum und schwere Enteritis aufdeckte, zeigten sich nach kurzer Sonnenbestrahlung schwere Lichtdermatitis, Bauchschmerzen, Husten, Fieber, rasch zunehmender Ikterus. Nach 10 Tagen Exitus. In Urin und Galle fand sich kein Porphyrin, wohl aber reichlich im Kot, der nur eine gramnegative Bakterienflora enthielt. Verdrängung der grampositiven Bakterien des Stuhls fand bekanntlich auch Günther bei Porphyrie. Der Autor vermuten mit Recht, daß das zur Porphyrinbildung nötige Hämoglobin von den blutenden Darmgeschwüren geliefert wurde.

Auf solche pathologischen Zusammenhänge sollte in Zukunft noch mehr geachtet werden und das führt uns von selbst zur Pathologie der Porphyrine und den sogenannten Porphyrien.

### 3. Klinik der Porphyrien.

Der erste und sehr gründliche monographische Bearbeiter der Klinik der Porphyrien war wohl Günther, dessen Verdienste um die Erkenntnis dieser merkwürdigen Erkrankungen ich hier ausdrücklich hervorheben möchte. Allerdings wird seine Einteilung der Porphyrikrankheiten kaum aufrecht erhalten werden können, da die Krankheitsbilder, wie er sie aufstellte, sich in einer Reihe von Fällen schwer voneinander trennen lassen. Die Hauptgruppen seiner Einteilung sind die kongenitale, die akute und die chronische Form. Aber in manchen Fällen scheint alles durcheinander zu gehen, auch könnte man sich für manche Krankheitsbilder den Witz erlauben von chronischen akuten Porphyrien zu sprechen. Es hat seine Schwierigkeiten, eine akute Porphyrie der kongenitalen gegenüberzustellen, nachdem auch die erstere Form konstitutionell begründet ist und als Porphyrie meist chronisch verläuft. Auch bringt Günther selbst deutlich zum Ausdruck, daß die *Porphyria acuta* eigentlich ein chronischer Zustand ist, der jedoch mit Einzelanfällen verläuft. Indes ein markanter Unterschied zwischen der kongenitalen und akuten Form Günthers schien zu sein, daß die Fälle der ersteren lichtempfindlich sind und keine Magendarmsymptome zeigen, die akuten umgekehrt. Aber auch das scheint nicht immer zu stimmen. Ich halte daher den Vorschlag Michelis für beherzigenswert, eine viel



einfachere und weniger präjudizierende Einteilung vorzunehmen. Micheli teilt ein in:

1. Idiopathische Porphyrinen
  - a) mit abdominaler
  - b) mit nervöser
  - c) kutane Form
2. toxische Porphyrinen.

} Symptomatologie

Wie wir sehen werden, können besonders a) und b), aber auch a), b) und c) zusammen vorkommen.

Die klassische, kongenitale Porphyrinurie nach Günther wäre also eine idiopathische, vorwiegend kutane Form. Beginnen wir mit diesem Krankheitsbild, das ja an dem berühmten Fall Petry besonders eingehend klinisch, chemisch und pathologisch anatomisch bearbeitet wurde.

Bis jetzt sind etwa 15 Fälle in der Literatur bekannt geworden, ein Zeichen ihrer großen Seltenheit.

Sowohl nach den chemischen Ergebnissen Hans Fischers, als nach den anatomischen Borst-Königsdörfers handelt es sich bei diesen angeborenen, manchmal familiären (z. B. in dem japanischen Fall von Sato und Takahashi) Erkrankungen höchstwahrscheinlich um eine Synthese des in großer Menge im Körper vorhandenen Uroporphyrins, wobei man, wie oben auseinandergesetzt, Rückschlag in embryonale Zustände annehmen darf. Wegen der photosensibilisierenden Eigenschaften des im Körper in allen Organen auffindbaren Uroporphyrins sieht man schon in den ersten Lebensjahren bei den Kranken schwere Schädigungen durch Licht auftreten, besonders Blasenbildung im Gesicht, Erscheinungen, die denen bei Hydroa ästivale entsprechen. Gleichzeitig fällt die Rotfärbung des Harns auf, der stets saure Reaktion und stets auch Vermehrung des Urobilins zeigt. Auch der sehr dunkle Stuhl enthält reichlich Porphyrin. Schließlich kommt es, wofür besonders der Fall Petry charakteristisch war, zu tiefen Wunden, Vereiterungen, Verstümmelungen des Gesichts und der Gliedmaßen; der Prozeß erstreckt sich bis auf die Knochen. Verkrümmungen der Nägel und Atrophie der Endphalangen sind in der Regel festzustellen. Verwechslungen mit Lepra sind naheliegend und vorgekommen. Die braunen Pigmentierungen der Hautnarben und anderer Körperstellen sind nach Borst und Königsdörfer durch Uroporphyrin bedingt. Andere zu beobachtende schwere Erscheinungen, wie Anämie sind durch Sekundärinfektionen zu erklären. Bemerkenswert ist, daß der Nachweis von Porphyrin im Blutserum selbst bei diesen in den Organen mit Porphyrin überfüllten Individuen nicht immer möglich war. Schumm fand im Serum nur Kopro- und kein Uroporphyrin. Öfter wurden Milztumoren und Lymphdrüsenanschwellungen festgestellt. Die von Borst vorgenommene Obduktion des Falles Petry ergab Porphyrinablagerungen in allen Organen. In den Knochen fanden sich hochgradige Ablagerungen von Uroporphyrin. Bei dem ausführ-

lichen Studium mit Hilfe der Lumineszenzspektroskopie und -mikroskopie, bei dem sich die Autoren in chemischer Hinsicht der dauernden Mitarbeit Hans Fischers zu erfreuen hatten und dessen Ergebnisse Borst und Königsdörfer in ihrer bekannten Monographie niederlegten, waren eine Reihe von Möglichkeiten zu erwägen: Konnte es sich nicht vielleicht um einen fehlerhaften Aufbau des Hämoglobins, Myoglobins oder der Gewebshämatine (der Cytochrome) handeln oder konnte umgekehrt der Abbau abnorm sein? Dabei war zu überlegen, ob der physiologische intermediäre Gallenfarbstoffwechsel nicht gestört sein konnte.

Daß beim Falle Petry wenigstens z. T. der normale Vorgang der Blutfarbstoffsynthese oder Resynthese erhalten war, dafür sprach schon der Befund von Erythroblastenherden im Knochenmark ohne Porphyrinfluoreszenz. Nichts sprach dafür, daß die Fähigkeit zur Protohäm- oder Häm-III-Bildung verloren gegangen sei. Das Hämoglobin des Kranken bestand ausschließlich aus Hämoglobin III. Im Knochenmark Petrys schien jedoch ein Teilprozeß der embryonalen Porphyrinbildung fortzudauern. Wahrscheinlich handelt es sich in Übereinstimmung mit der schon früher geäußerten Vermutung Hans Fischers bei der kongenitalen Porphyrie um einen Atavismus, es bleibt offenbar die Erzeugung selbständiger Organporphyrine über das fötale Zeitalter hinaus erhalten, d. h. in Zellen vom Typus der Erythroblasten wird Uroporphyrin gebildet, dieser Farbstoff wird in das Blutplasma abgegeben und schließlich infolge einer spezifischen Affinität der Knochen in diese abgelagert.

Auch die sogenannte Ochronose der Schlachttiere ist offenbar eine der kongenitalen menschlichen Porphyrie ähnliche Erkrankung; wie Fink und Fikentscher (Hoppe Seyler, Bd. 197, S. 193) nachwiesen, ist die bei dieser Krankheit vorhandene Braunfärbung der Knochen durch die Einlagerung von Uroporphyrin in freiem Zustand bedingt.

Es scheint nicht, daß anderen Zellen als den Megalo- und Erythroblasten die Fähigkeit der Porphyrinsynthese zukommt.

Auf einen fehlerhaften Abbau des Hämoglobins könnte man unter Umständen aus dem Auftreten von Koproporphyrin in den Erythrocyten bei der kongenitalen Porphyrie schließen wollen. Borst und Königsdörfer nehmen aber an, daß das Koproporphyrin aus den Erythrocyten das Hämoglobin verdrängt, das sich dann im Serum der Kranken zu Hämatin umgewandelt findet. Jedenfalls spricht kein Befund bei der kongenitalen Porphyrie dafür, daß ein fehlerhafter Abbau von Hämoglobin und seinen Hämatinderivaten bestehe. Nichts sprach ferner bei Petry für eine Steigerung oder Verminderung der Gallenfarbstoffausscheidung; Bilirubin war in normaler Menge vorhanden, Urobilin schien sogar vermehrt zu sein. Wir sprachen oben schon von der Möglichkeit, die H. Fischer sich aus chemischen Gründen ableitete, daß dem Kopro- und Uroporphyrin I ein Hämoglobin I entsprechen würde. Von dem Vorhandensein eines solchen Kopro- oder Urohämins I konnte jedoch bei Petry nichts nachgewiesen werden

und Fischer, sowie Borst und Königsdörfer lehnen für die kongenitale Porphyrrie einen Dualismus des Hämoglobins ab, während naturgemäß ein solcher der Porphyrine zugestanden werden muß. Spricht doch kein Befund für die Möglichkeit eines Hervorgehens von Uro- und Koproporphyrin I aus Protoporphyrin. Auch von einem Mißlingen der Paarung Hämin und Globin zu Hämoglobin ließ sich bei Petry nichts nachweisen. Bei dem bei ihm reichlich gefundenen braunen Harnfarbstoffen handelte es sich vermutlich um die erwähnten Komplexpigmente, durch die zu viel gebildete Porphyrine unschädlich gemacht werden sollten. H. Fischer nimmt an, daß die Porphyrine und der braune Farbstoff aus dem gleichen Chromoproteid stammen, das Porphyrin aus der Farbstoffgruppe, der braune Farbstoff aus dem Eiweißanteil. Fischer zeigte auch, daß der braune Farbstoff eine Desensibilisierung der Porphyrine veranlaßt und dadurch als Schutzkörper wirkt. So scheint also das Wesentliche der kongenitalen Porphyrrie die Bildung von Kopro- und Uroporphyrin in den Erythroblasten als selbständigen Organporphyrinen und das Stehenbleiben des intermediären Porphyrinstoffwechsels auf einer phylo- und ontogenetisch primitiveren Entwicklungsstufe zu sein, mit anderen Worten ein Rückschlag in die Biologie des Embryos.

Ein Beweis, daß es auch Fälle kongenitaler Porphyrrie gibt, die in ihrem Chemismus von den Befunden bei Petry abweichen, ist eine von Hijmans v. d. Bergh, Regnier und Müller beschriebene Krankengeschichte: Ein 40 Jahre alter Arbeiter, der seit 3 Jahren Blasen an Gesicht und Händen bekommt. Bei dem Kranken fand sich sowohl im Harn als auch im Kot ein Porphyrin, das sich durch seine Ätherlöslichkeit vom Uroporphyrin unterscheidet, das vier (nicht acht) Carboxylgruppen enthält und auch spektroskopisch dem Koproporphyrin am nächsten kommt. Die von den Autoren rein dargestellte Substanz wurde von H. Fischer, Platz und Morgenroth untersucht. Es ergab sich Identität mit Fischers Koproporphyrin III. Diese Substanz kann nach den Fischerschen Ergebnissen direkt aus dem Blutfarbstoff entstehen, was bekanntlich für Koproporphyrin I und Uroporphyrin I nicht denkbar ist.

Neuerdings beschrieben Schreus und Carrié einen in der Düsseldorfer Hautklinik beobachteten Fall kongenitaler Porphyrrie, bei dem sie außer der Lichtsensibilisierung auch anatomische und funktionelle Hautveränderungen durch die Porphyrine nachweisen konnten. Es fand sich Hautblasenbildung nach geringer Verletzung, Auflockerung und Verschmälnerung der oberflächlichen Epidermisschichten. In der spärlich mit Blut versorgten Haut ließ sich Porphyrin nachweisen, das z. T. als Leuko- Verbindung ausgeschieden wurde.

Die beiden Porphyrriefälle, die Micheli und Dominici mitteilen, beweisen die Schwierigkeit der Abtrennung einzelner Formen und veranlaßten eben die Autoren zur Aufstellung einer neuen Einteilung. Die beiden Fälle waren sicher kongenital, denn es handelte sich um Mutter und Tochter. Bei beiden war der Verlauf ausgesprochen chronisch, deutliche Erscheinungen traten bei der Mutter mit 40, bei der Tochter

mit 22 Jahren auf. Bei beiden bestanden Hautpigmentierungen und Dunklerwerden der Haare, Lichtsensibilisierung der Haut ließ sich jedoch nur in sehr geringem Maße nachweisen. Sehr ausgesprochen waren aber enterale und nervöse Symptome. Vor allem sehr heftige und oft sehr protrahierte Anfälle kolikartiger Leibscherzen. Leider fehlen Röntgendurchleuchtungen des Magen-Darmkanals. Von nervösen Erscheinungen zeigten sich epileptiforme Anfälle, starke psychische Alterationen bis zu Delirien, dann ausgedehnte schlaffe Lähmungen mit Muskelatrophien. Im Harn fand sich bei der Mutter Koproporphyrin in geringer, Uroporphyrin in enormer Menge, bei der Tochter überwog ebenfalls das Uroporphyrin, doch war auch Koproporphyrin reichlicher enthalten als bei der Mutter.

Die hochgradigen Hautstörungen und schweren Verstümmelungen bei kongenitaler Porphyrrie, besonders bei Petry, die fast alle auf Lichtschäden zurückzuführen sind, lassen es an der Zeit erscheinen, auf die Lichtwirkungen der Porphyrine einzugehen. Sämtliche Porphyrine wirken stark lichtsensibilisierend, sowohl auf Erythrocyten und Paramäcien als auf Versuchstiere. Nach der Raab, von Tappeiner und Jodlbauer geglückten Entdeckung der Photosensibilisierung fluorescierender Stoffe hat Hausmann zuerst die biologisch wichtigen Stoffe Chlorophyll und Porphyrin zu Versuchen herangezogen und starke photodynamische Wirkung festgestellt. Weitere Aufklärung über diese biologisch wahrscheinlich irgendwie nutzbar gemachte Eigenschaft brachten dann Untersuchungen von Garrod, H. Fischer, Schumm, Papendieck. Allgemeines Interesse erregte der berühmte Selbstversuch unseres leider im Kriege gefallenen früheren Mitassistenten Meyer-Betz, der mit seltenem Mute sich selbst Hämatoporphyrin-Nencki einspritzte und nach der Belichtung an schweren Photosensibilisierungserscheinungen erkrankte. Betrachtet man die Lichtsensibilisierung durch chemische Substanzen von einem allgemeineren Standpunkte, so muß man gestehen, daß wir hier vor einem noch fast unbetretenen, aber vielleicht für die Pathologie recht wichtigen Gebiet stehen. Hausmann, vielleicht der beste Kenner dieser terra fere ignota, ist sich übrigens nicht im klaren, welche Beziehung zwischen Sensibilisierung und Fluorescenz im Woodschen Licht besteht. Er weist nur darauf hin, daß nach dem Gesetz von Grothues-Draper Vorbedingung für die Annahme einer Sensibilisation im Ultraviolett die Absorption in dessen Strahlenbezirken ist.

Ich will kurz auf die Versuche eingehen, die Weisbecker und ich über die Lichtwirkung einzelner Porphyrine besonders mit Rücksicht auf das von dem einen von uns gefundene Fäulnisporphyrin (= Protoporphyrin) an Erythrocyten, Paramäcien und weißen Mäusen vornahmen. Die Ergebnisse waren im wesentlichen folgende: Untersucht wurde Hämatoporphyrin, Mesoporphyrin, Proto-, Kopro- und Uroporphyrin. Es fiel die merkwürdige Tatsache auf, daß Uro- und Koproporphyrin bei Paramäcien nur wenig wirksam, daß ihre sensibilisierende Wirkung bei roten Blutkörperchen schon ganz ausgesprochen und bei weißen Mäusen sogar sehr intensiv war. Der Grund für diesen Unterschied ist nicht ganz klar, doch ist zu bedenken, daß Löslichkeits-

verhältnisse, Reaktion usw. von großer Bedeutung sind. Das Protoporphyrin erwies sich bei allen Versuchen als einer der am stärksten wirksamen Sensibilisatoren, am meisten bei den Mäuseversuchen und zeigte sich besonders bei wenig intensiver und protrahierter Belichtung überlegen wirksam. Bei intensiverer und kürzerer Belichtung und Farbstoffkonzentration 1:1000 standen Hämatoporphyrin und auch wieder Protoporphyrin an der Spitze und waren in ihrer Wirkung ziemlich gleichwertig. Nur mit diesen beiden Farbstoffen trat akuter Lichttod bei zwei Mäusen ein; bei den anderen kam es zu chronischer Lichtkrankheit verschiedenen Grades. Die Mäuse boten ein abschreckendes Bild dar. Dabei war Uroporphyrin bedeutend wirksamer als Koproporphyrin. Mit Mesoporphyrin war keine Sensibilisierung zu erzielen. Bei den Mäuseversuchen fiel immer wieder die Bedeutung der individuellen Disposition zur Sensibilisierung auf. Nicht alle Mäuse wurden regelmäßig und gleichmäßig sensibilisiert; es kam augenscheinlich auf die individuelle Bereitschaft an. Man fragt sich, welche besonderen Faktoren dabei eine Rolle spielen und durch welche Schutzmaßnahmen insbesondere sich der Warmblüterorganismus gegen die schädigende Sensibilisierung wehren kann. Es scheint, daß hierfür besonders Eiweißstoffe und vor allem das Plasmaeiweiß in Betracht kommt. G. Busck zeigte, daß die hemmende Wirkung des Serumweißes mit Abnahme der Alkaleszenz des Serums steigt. Aber es sind wohl noch andere Momente wesentlich, und H. Fischer dachte an die Umwandlung der Farbstoffe in die nichtsensibilisierenden Leukoverbindungen. Diese Umwandlungsfähigkeit könnte bei den einzelnen Individuen verschieden stark ausgebildet sein. Gegen Röntgenstrahlen konnten wir im Gegensatz zu Podkaminsky niemals eine Porphyrinsensibilisierung erzielen. Smetana injizierte Katzen Neneckisches Porphyrin und studierte an ihnen die Folgen des Belichtungsschocks, der sehr dem traumatischen Shock ähnelte: starke Blutdrucksenkung und Temperaturerniedrigung, Abnahme des Sauerstoffs und Zunahme der Kohlensäure im Blut, Abnahme des CO<sub>2</sub>-Bindungsvermögens. Anfangs Atembeschleunigung, dann Vertiefung und Irregularität der Atmung. Der Nachweis, daß Porphyrin auch für ultraviolette Strahlen sensibilisiert, stammt übrigens ebenfalls von Hausmann.

Der Blasenausschlag der Haut, an dem kongenitale Porphyriekranke leiden, ähnelt sehr dem mehrfach beschriebenen *Hydroa aestivale* oder *vacciniforme*. Diese Krankheitsbezeichnung stellt, wie Günther mit Recht betont, keine ätiologische Krankheitseinheit, sondern nur ein Symptom dar. Da der den Pockeneruptionen ähnliche Blasenausschlag im Sommer als Folge der Sonnenbestrahlung entsteht, ist jedenfalls mit der größten Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß Lichtsensibilisatoren eine Rolle spielen. Aber es könnten gerade so gut andere Stoffe als Porphyrine sein, auch können für die einzelnen Fälle verschiedene Substanzen in Betracht kommen. Freilich ist es besonders naheliegend, daß gerade ein Porphyrin als Sensibilisator wirkt, wenn auch bei den wenigen bisher darauf untersuchten Fällen die Ergebnisse meist negativ waren. H. Fischer vermutet daher eine Leukoverbindung, die erst an den belichteten Hautstellen in lichtsensibilisierendes Porphyrin verwandelt wird. Die Statistik ergibt nach Günther ein überwiegendes Betroffensein des männlichen Geschlechts. Das Leiden setzt meist schon in früher Kindheit ein. Gewöhnlich im Frühling beginnen die Anfälle, die sich jährlich wiederholen und mit Jucken, Kopfweg, Übelkeit, Mattigkeit usw. einhergehen. Auch hier sind Verstümmelungen besonders an den Körperenden möglich. Call Anderson beobachtete

bei Hydroakranken im Harn Porphyrin, auch nach anderen Untersuchungen (Linser, Perutz, Martenstein) erscheint es wahrscheinlich, daß wenigstens bei einem Teil der Hydroafälle Porphyrin die Lichtempfindlichkeit der Haut verursacht und Günther rechnet zum mindesten diesen Teil der Fälle zu den Porphyrieerkrankungen. Auch Hausmann wies zusammen mit Otto Kren im Urin reichliche rote Fluorescenz bei einem Hydroafall nach, während am Körper sich keine Fluorescenz zeigte, auch nicht an den ziemlich braun gefärbten Zähnen. Goeckermann, Osterberg und Sheard beschreiben einen Fall von Ekzema solare mit Porphyrinurie. Diese Porphyrinausscheidung konnte auch durch Quarzlampebestrahlung hervorgerufen werden, sie halten Ekzema solare und Hydroa vacciniforme für eng verwandt.

Carrié, der sich neuerdings an Hand eines Falles eingehend mit der Hydroafage befaßte, denkt an die Möglichkeit, daß bei der kongenitalen Porphyrie die ultravioletten Strahlen, bei dem Hydroa aber außer diesen auch andere Wellenlängen die Erscheinungen hervorrufen können. Jedenfalls fand er bei seinem Fall keine Porphyrinvermehrung und auch kein Porphyrinogen. Er konnte zeigen, daß zur Zeit der Untersuchungen bei seiner Patientin die gesunde Haut sich nicht in einen Zustand der Überempfindlichkeit gegenüber lang- oder kurzwelligen Lichtstrahlen befand und er hält es wie andere Autoren für durchaus berechtigt, das von Günther aufgestellte Krankheitsbild der Porphyrie von dem Hydroa vacciniforme zu trennen. Es kommt noch hinzu, daß eine Reihe von Hydroafällen beschrieben wurde, die nach der Pubertät oder noch später spontan ausheilten, was bei der kongenitalen Porphyrie nicht der Fall ist.

Da wir seit Hausmann wissen, daß eine Lichtabsorption in den sichtbaren Strahlenbezirken gar nicht vorhanden zu sein braucht, können auch ungefärbte Sensibilisatoren für Lichtkrankheiten in Betracht kommen, z. B. auch Eiweißsubstanzen, Pyrrole usw. Einigermassen bekannt sind auch die Lichterkrankungen der Haustiere durch Futtermittel. So wird der Hyperizismus der weißen Schafe durch das Hypericin des Johanniskrautes erzeugt, das dem von Fischer dargestellten Mycoporphyrin weitgehend ähnelt, aber nichts mit den Porphyrinen des Blutfarbstoffes zu tun hat. Auch die Buchweizenkrankheit ist eine Lichtsensibilisierung durch Fagopyrin und befällt nur helle Tiere. Der Mensch bleibt trotz vielfach starken Konsums verschont, weil nur die vom Menschen nicht genossenen Schalen photobiologisch wirksam sind. Auch erscheint mir sehr bemerkenswert, daß der Buchweizenhonig im Woodsehen Licht fluoresziert, was übrigens auch bei anderen Honigarten beobachtet wurde, wovon wir uns selbst überzeugten.

Wir wissen also bis heute über die Ätiologie der Hydroa nichts, die Ursachen sind möglicherweise nicht einheitlich. Sehr merkwürdig ist ja die Beobachtung, daß bei manchen Hydroafällen nur im Frühjahr die Hauterscheinungen auftraten und im Sommer sogar in der Sonne sich nicht zeigten. Ist vielleicht eine Gewöhnung durch Pigmentanhäufung schuld? Auch scheinen nach Untersuchungen von Mona Spiegel-Adolf vorbestrahlte Eiweißkörper ein höheres Absorptionsvermögen für kurzwellige Strahlen zu gewinnen als unbestrahlte. Vielleicht macht sich diese

Wirkung auch an der lebenden Haut geltend. Mehr noch scheinen Untersuchungen Mieschers für Lichtwirkungen und Sensibilisierungen Bedeutung zu haben. Er wies nämlich nach, daß die Gewöhnung an Licht eine direkte Folgeerscheinung vermehrter Hornbildung der Haut ist. Vor allem soll das im Keratin enthaltene Tyrosin und Cystin die Strahlen absorbieren. Gerade für kurzwellige Strahlen soll der Hornschicht mehr Bedeutung als der Pigmentierung zukommen. Bis jetzt fehlen allerdings noch Untersuchungen darüber, ob bei der Hydroa oder bei Porphyrinerkrankungen tatsächlich die Forschungsergebnisse der beiden Autoren von Bedeutung sind.

Die sensibilisierende Wirkung von Porphyrin wird neuerdings auch therapeutisch auszunützen versucht. Man nimmt an, daß das Porphyrin bei gleichzeitiger Sonnenbelichtung eine zellaktivierende und auch psychisch belebende Wirkung entfalte. Man denke an die erwähnten Ergebnisse Warburgs. Man hat daher fabrikmäßig hergestelltes Hp.-Neucki unter dem Namen Photodyn gegen psychische Depressionszustände angeblich mit gutem Erfolg verwandt.

Nach den Anschauungen Fischers, Borsts und Königsdörfers greift also der Organismus bei der kongenitalen Porphyrie auf embryonale Verhältnisse zurück und bildet durch Synthese reichlich Porphyrine der ersten Isomerenreihe. Diese Fähigkeit des Embryos wird man nach der Ansicht Borsts auch dem normalen reifen Organismus nicht absprechen dürfen, wenn er sie unter normalen Bedingungen auch nicht ausnützt. Nun hat es aber den Anschein, daß er bei manchen schweren Krankheitszuständen, wie z. B. bei der perniziösen Anämie gezwungen ist, auf diese Art der Synthese zurückzugreifen. Borst und Königsdörfer stellten bei perniziöser Anämie im Knochenmark Erythro- und Megaloplasten mit hohem Porphyringehalt fest, zumeist Protoporphyrin vereinzelt Koproporphyrin. Auch in Blut und Milz wurden porphyrinführende Zellen gefunden. Je mehr Porphyrin, besonders Protoporphyrin festgestellt wurde, desto weniger wurde ein Pyrrolkomplexkörper nachgewiesen, der nach Borst und Königsdörfer für gewöhnlich zum Aufbau des Hämoglobins dient. Zudem ist bei perniziöser Anämie die Blutmauserung viel lebhafter, die Bilirubinämie und Urobilinurie viel größer. Da hierdurch der Ausfall an „Pyrrolkomplex“, dem notwendigen Hämoglobinbaustein, sehr groß werde, benütze der Körper in verstärktem Ausmaß seine noch vorhandene embryonale Fähigkeit, Hämoglobin über die Porphyrinstufe zu synthetisieren. Auch bei schweren, sekundären Anämien fanden die beiden Autoren ganz entsprechende Verhältnisse.

Eingehende Untersuchungen über Beziehungen verschiedener Anämieformen zum Porphyrin nahm Duesberg vor. Seine Ergebnisse führten ihn zur Einteilung der Anämien in zwei Gruppen. Bei der ersten Gruppe finde sich gesteigerte Regeneration mit Vermehrung der Reticuloocyten und Erhöhung der Sauerstoffzehrung des Blutes. Bei diesen Anämien fand Duesberg keine Erhöhung der Porphyrinausscheidung. Zu dieser Gruppe gehören die Aqua destillata-Anämie, die Phenylhydrazinanämie, die Anämie des hämolytischen Ikterus u. a. In die zweite Gruppe gehören nach Duesberg die An-

ämien mit „gestörter Regeneration“. Bei ihr fehlen im strömenden Blut die Anzeichen einer vermehrten Regeneration und bei dieser Gruppe fand Duesberg vermehrte Porphyrinausscheidung. Hierzu rechnet der Autor die Bleianämie, die Sulfonalanämie, die perniziöse Anämie und die Anämie bei Porphyrie. Bei dieser Gruppe „gestörter Regeneration“ fand Duesberg die erythroblastischen Zellen im Knochenmark vermehrt. Wie oben schon erwähnt, sind nach Borst und Königsdörfer die Erythroblasten als die Zellen anzusehen, welche das Porphyrin bilden und H. Fischer hält das Knochenmark für die Hauptbildungsstätte der Porphyrine. Nun ist nach Duesberg die erythropoetische, d. h. die hämoglobinbildende Funktion der Erythroblasten bei dieser zweiten Anämiegruppe vermindert, die Regeneration ist gestört, obschon das Knochenmark stark ausgedehnt und vergrößert ist. Schuld daran wäre der Chemismus der Porphyrinsynthese, da die Porphyrine den Körper verlassen würden, ehe sie zu Hämatin bzw. Hämoglobin synthetisiert sind. Merkwürdigerweise sind aber die Porphyrine, die bei den Anämien der zweiten Gruppe den Körper verlassen nach Duesberg wahrscheinlich Koproporphyrin I, Substanzen, aus denen nach den Ergebnissen H. Fischers das physiologische Hämatin gar nicht gebildet werden kann. Auch werden wir uns erinnern, daß Borst und Königsdörfer bei perniziöser Anämie Protoporphyrin feststellten. Auch steht im Gegensatz zu den Duesbergschen Befunden, daß diese Autoren ganz die gleichen Porphyrinbefunde bei manchen sekundären Anämien hatten. Hans Fischer hat ja nun allerdings ebenfalls die Vermutung geäußert, das beim Embryo gefundene Porphyrin sei Koproporphyrin I. Doch leitet er seine Ansicht von seinen Befunden bei dem Fall Petry von kongenitaler Porphyrie her, dessen große Mengen von Porphyrin er mit Sicherheit als Porphyrine der ersten Isomerenreihe feststellen konnte. Fischer zeigt, daß diese Porphyrine onto-phylogenetisch älter sind und vermutet, daß eben der Embryo als entwicklungsgeschichtlich noch tieferstehend gar keine andere Porphyrinsynthese zustande bringt. Dieser Rückschlag in primitive Porphyrinverhältnisse soll nun ebenso wie beim Embryo auch bei der perniziösen Anämie vorliegen, bei der uns eine Rückkehr zur embryonalen Blutbildung seit Ehrlich geläufig ist. Tatsächlich konnte aber niemand bis jetzt mit Sicherheit entscheiden, ob es sich nicht vielleicht beim Embryo und bei der perniziösen Anämie um Koproporphyrin III handelt, das bekanntlich zum physiologischen Blutfarbstoff gehört. Nach den chemischen Ergebnissen Hans Fischers wäre aber der Unterschied ganz beträchtlich, ob es sich beim Embryo und der perniziösen Anämie um Koproporphyrin I oder III handelt. Nur bei dem Befund von letzterem könnte man sich ebenso wie bei Protoporphyrin die Vorstellung bilden, daß es sich um eine abwegige Hämoglobinsynthese über die Porphyrinstufe handelt. Denn etwas anderes als Hämoglobin III findet man weder beim Embryo noch beim Perniziösen. Sollte sich aber bei diesen biologischen Zuständen ein Koproporphyrin I ergeben, so könnte es sich nur um eine Ablagerung dieser Porphyrine in Erythroblasten und Erythrocyten, vielleicht mit Verdrängung des



Hämoglobins handeln, aber niemals um eine Synthese des biologischen Blutfarbstoffs. Für eine Verdrängung des Hämoglobins aus den Erythrocyten könnte auch der mehrfach geglückte Nachweis von Hämatin im Serum perniziös Anämischer sprechen (Bingold). Auch das Hämoglobin Petrys gehörte ja zur dritten Isomerenreihe, obschon nach Hans Fischer bei ihm nichts anderes als Kopro- und Uroporphyrin I gefunden wurde.

Nach Duesberg ist bei den „Porphyrikrankheiten“ oder bei den Anämien mit „gestörter Regeneration“ die Fähigkeit des Knochenmarks zur Synthese des biologischen Hämatins überhaupt ungenügend, d. h. auch aus anderen Farbstoffkomplexen als Porphyrinen. Es ist aus verschiedenen, hier nicht näher zu erörternden Gründen fraglich, ob die oft so starke Vermehrung von Urobilin bei der perniziösen Anämie allein auf einen entsprechend starken Blutumsatz zurückgeführt werden kann. Es ist möglich, daß bei dieser schweren, am Knochenmark angreifenden Anämieform auch das Urobilin im Knochenmark nicht genügend zu Hämatin resynthetisiert werden kann.

Zu den Anämien mit gestörter Regeneration rechnet Duesberg auch die Blei- und die Sulfonalanämie. Man wußte schon aus früheren Erfahrungen, daß bei der Bleivergiftung mehr oder weniger reichlich Koproporphyrin ausgeschieden wird. Handelt es sich hier etwa auch um Koproporphyrin I und veranlaßt das Gift tatsächlich einen Rückschlag in den embryonalen Farbstoffchemismus? Das ist an und für sich wenig wahrscheinlich, da wir aus den Forschungsergebnissen der letzten Zeit, besonders von Grottepass aus der Hijmans v. d. Berghschen Klinik wissen, daß bei Bleivergiftung Koproporphyrin III gefunden wird, was H. Fischer schon lange vermutet hatte. Auch fand Fischer gemeinsam mit Duesberg Koproporphyrin III neuerdings im Urin bleivergifteter Kaninchen.

Auffallend ist jedenfalls, daß der Uroporphyringehalt nie erhöht war, was um so mehr die Bildung von Koproporphyrin III vermuten läßt. Da aber bei der Sulfonalvergiftung mit und ohne deutliche Anämie, Uroporphyrin vermehrt zur Ausscheidung kommt, nimmt Duesberg an, daß auch dieses Gift, ähnlich wie die Noxe der kongenitalen Porphyrie und perniziösen Anämie zur Bildung des erwähnten frühembryonalen, entwicklungsgeschichtlich primitiveren Porphyrintyps I führt. Mir ist allerdings nicht bekannt, daß die Sulfonalanämie dem perniziösen Typus entspricht, insbesondere, daß Megalocyten und Megaloblasten beobachtet worden wären. Duesberg nimmt an, daß das Knochenmark bei diesen toxischen Anämien zwar noch in genügendem Maße das physiologische Hämatin III zur Synthese bringen kann, aber außerdem noch die nicht physiologischen und verwertbaren Porphyrine vom Typus I bildet. Ich erwähnte gerade, daß bei der Bleianämie sicher Koproporphyrin III gefunden wird und daß es sehr fraglich ist, ob diese Anämie mit dem Typ der kongenitalen Porphyrie auf eine Stufe gestellt werden darf. Aber auch das Blutbild der Bleianämie hat mit dem der Perniciosa nichts zu tun. Schon die neutrophile Leucocytose spricht dagegen, die basophile Punktierung ist zudem ein Zeichen lebhafter, nicht gestörter Regeneration. Nägeli sah selbst

bei schwersten Bleifällen nicht die allergeringsten Anklänge an Perniciosa. Außerdem kommen Porphyrinvermehrungen mäßigen Grades noch bei verschiedenen anderen toxischen Einflüssen vor, wie wir noch sehen werden. Es bedürfte noch des Nachweises, ob das Blutbild der Sulfonalanämie dem Perniciosatyp entspricht. Da Borst und Königsdörfer die gleichen Porphyrinbefunde wie bei perniziöser Anämie auch bei einigen sekundären Anämien hatten, kann man nicht sagen, daß die Duesbergschen Folgerungen aus seinen Ergebnissen schon hinreichend bestätigt seien.

Zu einer bemerkenswerten Auffassung kommt Duesberg dann weiterhin bezüglich der Wirksamkeit von Leberpräparaten auf Anämien. Er geht von der Tatsache aus, daß bei der Phenylhydrazinämie eine Methämoglobinämie entstehe. Merkwürdigerweise findet sich auch beim hämolytischen Ikterus, mit dem die Phenylhydrazinämie mancherlei Ähnlichkeit, besonders bezüglich der starken Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks hat, im Blut öfters Methämoglobin. Aber es bestehen auch allerlei Beziehungen zwischen der Wirkung des antianämischen Leberstoffs und des Phenylhydrazins. Auch jener scheint zu Beginn der Behandlung oft etwas anämisierend zu wirken, so daß sich rote Blutkörperchen und Hämoglobin vermindern. Danach wirken Phenylhydrazin wie Leberstoff im Sinne einer gesteigerten Regeneration, die Retikuloocyten steigen stark an. Als dritte und wesentlichste Ähnlichkeit fand aber Duesberg, daß in allen antianämisch wirkenden Leber- und Magenschleimhautpräparaten eine methämoglobinbildende Substanz nachgewiesen werden kann, so daß der Autor anregt, die Leberextrakte auf ihre methämoglobinbildende Fähigkeit zu prüfen. Die Ausscheidung von Porphyrin und auch von Urobilin wird bei der perniziösen Anämie und anderen Anämien gestörter Regeneration unter Leberbehandlung auf normale Werte zurückgeführt.

So kommen wir schließlich zu der sogenannten akuten Porphyrie Günthers, einer in ihrer Entstehungsweise ebenso dunkle Krankheit, bei der sicher der Hauptfaktor ebenfalls eine abwegige Konstitution ist. Das Leiden ist nicht häufig, Mason und Farnham fanden etwa 41 publizierte Fälle (1931). Nach Günther ist trotz des konstitutionellen Momentes die Familiarität und Heredität selten. Die betroffenen Individuen sind meist neuropathisch oder psychopathisch veranlagt. Im Vordergrund stehen Bauchsymptome: heftige Anfälle von Leibschmerzen und Erbrechen, starker Meteorismus und starke Verstopfung einhergehend mit Dunkelfärbung des Urins. Differentialdiagnostisch kamen häufig Steinkoliken, Ikterus, Appendicitis, Pankreatitis in Frage. Die Röntgendurchleuchtung zeigt ein charakteristisches Bild: Magen und Duodenum hochgradig atonisch und erweitert, das Ileum jedoch spastisch zusammengezogen. Die Anfälle leiten sich durch eine Art Aura mit Schlaflosigkeit und allerlei Reizzuständen ein. Merkwürdig ist, daß den enteralen Paroxysmen manchmal eine Art akute Polyneuritis, teilweise mit ascendierender Lähmung und Muskelschwund, ja Symptomen von Bulbärparalyse folgt. Boström fand bei solchen Fällen Erkrankung der Ganglienzellen der Vorderhörner. Auch das vegetative Nervensystem ist in der Regel sehr in Mitleidenschaft gezogen. Bemerkenswert sind Auftreten der Anfälle in der prämenstruellen Zeit oder andere Abhängigkeiten von der Sexualfunktion. Die Ätiologie der sogenannten akuten Porphyrie ist noch

dunkel. Handelt es sich auch hier um eine endogene Synthese und Überproduktion des Farbstoffes? Oder ist vielleicht an die Möglichkeit zu denken, daß irgend ein anderes primäres exogenes oder endogenes Gift Porphyrinbildung aus dem Blutfarbstoff veranlaßt, bzw. daß ein auch sonst vorkommendes Stoffwechselgift auf eine besondere Disposition trifft? Erinnert man sich an den vorhin erwähnten Fall von Haranghy, könnte man sich auch vorstellen, daß das von Darmbakterien gebildete Protoporphyrin entsprechend der Ansicht von Günther, Carrié u. a. mangelhaft von der Leber entgiftet werde. Manche Befunde, wie z. B. das Auftreten von Leucin und Cystin im Urin, schienen auch Veil und Weiß (auf deren ausführliche Mitteilung über ihren interessanten Fall ausdrücklich verwiesen sei), dafür zu sprechen, daß bei ihrem Fall eine Minderwertigkeit oder starke Schädigung der Leber vorlag. Soll man annehmen, daß das Porphyrin selbst die schweren enteralen und neuritischen Erscheinungen veranlaßt? Bekanntlich sah Günther bei porphyrinvergifteten Mäusen ähnliche Magen-Darmsymptome wie bei akuter Porphyrie auftreten. Auch ist hier an die Versuche Klees und Reitlingers zu erinnern, die am lebenden Darm von Meerschweinchen, Katzen und Kaninchen feststellen konnten, daß Koproporphyrinverdünnungen bis auf 1:50000 noch deutliche Tonussteigerungen bis zu spastischen Contracturen hervorriefen. Ähnlich wirkte Protoporphyrin, weniger intensiv Uroporphyrin. Trotzdem ist mir eine Porphyrinwirkung nicht recht wahrscheinlich, da ja bei der viel reichlicheren Porphyrinbildung der kongenitalen Form die Magen-Darmsymptome fehlen. Ich halte die Annahme für näher liegend, daß ein Gift noch unbekannter Herkunft die genannten klinischen Symptome ebenso wie die Porphyrie auslöst.

Das auffallende und fast stets festgestellte Fehlen von Photosensibilisierung, gab zu mancherlei Erwägungen Anlaß. Es mag mit quantitativen Verhältnissen zusammenhängen. Vielleicht liegt es auch daran, daß nur die Leukoverbindungen der Porphyrine — Porphyrinogene — ausgeschieden werden.

Da man bei vielen Fällen auch sonstige Pigmentanomalien nachweisen konnte, wird irgend eine primäre, endogene Störung des Farbstoffwechsels besonders wahrscheinlich.

Zu dieser Anschauung kommt auf Grund seiner Beobachtungen auch Gelmann, da auch sein Fall noch andere Pigmentstörungen aufwies. Auch vertritt er die Ansicht, daß die akute genuine und die Bleiporphyrie nahe verwandt oder identisch seien, da die Gegenüberstellung der Symptomatologie der Krisen bei beiden Erkrankungen weitgehende Übereinstimmungen biete.

Einen sehr bemerkenswerten und genau untersuchten Fall akuter Porphyrie beschreibt Paula Sachs. Auch bei diesem Fall ist der protrahierte Verlauf — mindestens 5 Jahre — auffallend. Auch hier war das Nervensystem hochgradig beteiligt. Nach heftigsten Neuralgien im Beginn trat ein hochgradiger Muskelschwund auf, auch bestanden toxische Symptome, wie paroxysmale Tachycardie und Schleimhautentzündungen. Anfangs wurde nicht Porphyrin selbst, sondern nur die Leukoverbindung, das Chromogen, ausgeschieden, später dann reichlich

Uroporphyrin und besonders auch Urofuscin, namentlich in der Fieberperiode. Pathogenetisch konnte weder eine endogene noch exogene Noxe sicher nachgewiesen werden. Theoretisch besonders interessant an diesem Falle ist die Ausscheidung eines Körpers, der anfangs mit Urobilinogen verwechselt wurde, da er eine sehr starke Aldehydreaktion gab, aber seinem chemischen Verhalten nach doch nicht als Urobilinogen angesprochen werden konnte. Trotz intensivster Aldehydreaktion konnte nämlich weder im frischen, noch im gestandenen oder belichteten Urin jemals Urobilin durch Fluoreszenz oder im Spektrum nachgewiesen werden, ja es verschwand die Aldehydreaktion unter Einwirkung des Sonnenlichtes fast völlig. Auch stimmt die Unlöslichkeit in Chloroform nicht mit den Eigenschaften des Urobiliniogens überein. H. Fischer machte übrigens schon 1923 (Münch. med. Wschr. 1923, 1143) darauf aufmerksam, daß häufig bei spektroskopischen Untersuchungen Verwechslungen zwischen Urobilin und Leukoverbindungen des Porphyrins vorkommen und daß möglicherweise das Urobilin gar nicht so häufig im Porphyrinharn zu finden ist, wie es nach den Literaturangaben erscheint. Die sogenannte Urobilinogenreaktion ist eben kein Specificum für das Urobilinogen, sondern ein Indicator für zersetzte Pyrrole. Nach Heilmeyer findet man so gut wie regelmäßig im Porphyrinurin eine Substanz, die das Urobilinspektrum gibt. Wie Fischer weiterhin zeigte, kann ein solcher Körper unmittelbar aus dem Porphyrinogen durch Luftoxydation entstehen, jedenfalls handelt es sich nicht um das echte Urobilin, d. h. das oxydierte Reduktionsprodukt des Mesobilirubins.

Einer solchen Verwechslung scheinen neuerdings auch Leikola und Vartiainen zum Opfer gefallen zu sein. Sie fanden in dem dunkelrotbraunen Urin ihres Falles spektroskopisch kein Porphyrin, sondern Urobilin bzw. eine positive Aldehydreaktion. Behandelten sie den Harn mit Natronlauge und salzsaurem Alkohol, erhielten sie reichlich saures Porphyrin. Spektroskopisch fand sich im ganz frischen Urin ungewöhnlich viel Urobilin auf der Wellenlänge um  $490 \mu$ . Blieb der Harn stehen, so nahm die Urobilinmenge zu, wurde aber mit  $H_2O_2$  oxydierter Harn zum Kochen erhitzt, so nahm die Porphyrinmenge stark zu. Die Autoren glauben, daraus schließen zu dürfen, daß Urobilinogen bzw. Urobilin durch Wasserstoffsperoxyd in Porphyrin übergeführt wurde und bezweifeln, ob es eine akute Porphyrie überhaupt gebe. Dieser kühne Schluß mag alle erheitern, die ausgeprägte Fälle akuter Porphyrie erlebten, er läßt aber auch erkennen, wie berechtigt die schon vor 10 Jahren von Hans Fischer ausgesprochene Warnung war.

Als weitere Beispiele will ich die Fälle Langenskiölds (Schweden) und Einzigs kurz anführen:

51jähriger Holzarbeiter, der ganz plötzlich mit schweren Leibschmerzen, Erbrechen und Stuhlverstopfung erkrankt. Der Urin wird am 2. Tag dunkelrot, es tritt leichte Gelbsucht auf. Der Harn enthält sehr reichlich Porphyrin und Urobilinogen, kein Bilirubin. Röntgenologisch Spasmen im Dickdarm, Erweiterung des Dünndarms. Einige Tage Fieber bis  $38^\circ$ . Nach 6 Tagen Lösung der Obstipation, normale Farbe des Urins und der Haut, nach 3 Wochen entlassen. Ikterus findet sich häufig, aber nicht in jedem Fall. Ein ähnlicher, ebenfalls in Skandinavien (Norwegen) beobachteter Fall bemerkte jedesmal nach Erkältungen Dunkelfärbung des Urins. Es stellte sich infektiöses Fieber mit heftigen Magenschmerzen und Ileuserscheinungen ein. Im Urin stets reichlich Porphyrin. Bei einem Fall von Einzig handelte es sich um eine

36jährige Expedientin, die mit Kolikschmerzen der rechten Bauchseite und krampfartigen Unterleibschmerzen erkrankte. Zur Anämie kam es nicht. Urobilin und Urobilinogen waren positiv, im dunkelroten Urin reichlich Uroporphyrin. Nach 4 Wochen schlaffe Lähmung und Muskelatrophie im Gebiete des Deltoideus und Cucullaris beiderseits. Wegen der Zunahme von Erythrocyten und Hämoglobin lehnt Verfasser einen vermehrten Bluterfall ab.

Zwei anscheinend ziemlich typische Fälle beschreiben Mason und Farnham (Los Angeles).

Fall 1 begann mit Nausea, Erbrechen, heftigen Leibschmerzen, hatte vorher keine ähnlichen Zustände. Keine abnorme Pigmentierung. 17 500 Leukocyten, relative Polynukleose. Erweiterung des ganzen Colons, Delirien, Halluzinationen, 8 Tage lang Verwirrungszustand, dann Wiederherstellung. Im dunkeln Urin reichlich Porphyrin und Urobilin.

Auch beim zweiten Fall keine hereditäre Belastung, kein Nachweis einer exogenen Noxe. Beginn mit Klagen über Nervosität und Schmerzen in Armen und Beinen. Dann schwere abdominale Krämpfe mit konstantem Erbrechen. 16000 Leukocyten. Starke Ausdehnung des Colons, besonders Quercolon und Descendens. Leichte Pigmentierung des Gesichtes. Delirien. Im dunkeln Urin reichlich Porphyrin und Urobilin, ferner andere Pigmente, wahrscheinlich Melanin und Urofuscin. Später Ruhelosigkeit und Verwirrung, starke Schmerzen der Extremitäten, schließlich Delirien und Halluzinationen, Koma und Tod unter den Erscheinungen der Bulbärparalyse. Die Sektion ergab abgesehen von brauner Pigmentierung des Gesichtes reichlich Eisenablagerung in den Kupfferschen Sternzellen. Diffuse Degeneration in allen Gebieten des peripheren Nervensystems.

Zu den sogenannten akuten Formen nach Günther dürfte man wohl auch einen von Holland und Schürmeyer (Kl. W. 1932, S. 1221) beobachteten Fall einer nicht hereditären Porphyrie rechnen, der zunächst idiopathisch war, aber auch chronisch verlief, da die Porphyrie schon 8 Jahre zuvor nachgewiesen wurde. Erst nach dieser Zeit traten Erscheinungen sogenannter akuter Porphyrie mit starken Darmkoliken auf, bei denen Spasmen am Ende des Pylorus und nicht wie sonst am Ende des Zwölffingerdarms nachgewiesen wurden. Trotz der Chronizität bestand auch hier keine Lichtempfindlichkeit, wie sie Günther für die chronischen Fälle fordert.

Einen ganz atypischen Fall schildert Becker, aus dem man auch wieder ersehen kann, wie mannigfach die Störungen bei porphyrinurischen Erkrankungen sein können und daß eine sichere Abtrennung zwischen akuten und chronischen Formen doch recht schwer möglich ist. Die von Becker beschriebene Erkrankung begann 8 Jahre vorher. Allmählich wurden die Haare dunkler, die Haut zeigte auffallende Bräune, doch fehlte Photosensibilität. Mehr und mehr stellten sich Zeichen einer Akromegalie ein, die Ohren, Nase und Kinn wurden größer. Es zeigte sich gesteigertes Längenwachstum der Hände und Füße. Dazwischen Anfälle von Cholelithiasis. Schmerzhafte, aber afebrile Schwellungen der Fingergelenke. Innere Organe ohne krankhaften Befund, insbesondere kein Leber- und Milztumor. Röntgenologisch fleckenförmige Atrophie und Sklerosierung der proximalen Gelenkköpfchen, z. T. hochgradige Zerstörung der Gelenkkörper an den Fingergelenken. Schwerste Destruktion beider Ossa multangula majora. Porphyrin konnte merkwürdigerweise zunächst nur im Serum, aber nicht in Urin und Stuhl nachgewiesen werden. Eine toxische Ursache war nicht auffindbar. Da weder charakteristische abdominale Koliken noch auch Photosensibilität vorhanden sind, ist die Einreihung zur akuten bzw. zur kongenitalen Porphyrie nach Günther erschwert. Auffallend ist jedenfalls die Mitteilung, daß im Urin kein Porphyrin, wohl aber wechselnd im Serum vorhanden war. Dieser auffallende Befund befien mir schon gegen das Bestehen einer echten Porphyrie in diesem Fall zu sprechen, bis ich gestern in Nr. 15 der Kl. W.

von einer chronischen Porphyrie las, bei der Hijmans v. d. Bergh ebenfalls nur im Serum und nicht im Urin Koproporphyrin fand. Für künftige Fälle ein sehr beachtenswerter Umstand. Bei einem ebenfalls recht chronisch verlaufenen, von Manke (M. m. W. 1931, S. 255) beschriebenen Fall einer Handarbeitslehrerin, der völlig typische Anfälle aufwies, ist bemerkenswert, daß Funktionsprüfungen deutliche Leberschädigungen ergaben.

Sommerlat beschreibt einen Fall mit Landry'scher Paralyse.

Interessant und wichtig erscheinen mir die Beobachtungen und Folgerungen Eichlers an einem Fall, den er als akute genuine Hämatoporphyrurie bezeichnet, der aber bereits seit 2 Jahren Porphyrin ausschied. Neben schweren Darmkoliken und Verstopfung kam es zunehmend zu einer exogen symptomatischen Psychose mit Erregungszuständen und Depressionen. Eichler vermutet, daß Porphyriker nicht primär Neurastheniker und Psychopathen sind, sondern daß umgekehrt die Porphyrinvergiftung die Patienten neurotisch mache. Der Autor hält für wahrscheinlich, daß unter den zahllosen Nervösen und Psychopathen eine Anzahl latenter Porphyriker sich befinden könnte.

Bei Fällen akuter Porphyrie müßte übrigens auch nachgeprüft werden, ob ein Befund von Devrien und Cristol zu Recht besteht, die bei zwei Fällen Uroporphyrin-Zink im Urin fanden. Der Urin enthielt z. Z. der Anfälle erheblich mehr Zink, so z. B. während der Anfälle 9 mg Zn, in den Intervallen 1 mg.

Wir kommen jetzt zur letzten Gruppe der Porphyrikerkrankheiten, zur sogenannten toxischen Porphyrie, d. h. hervorgerufen durch bekannte Gifte chemischer oder bakterieller Natur. Es scheint sich bei diesen Fällen meist um Koproporphyrin zu handeln, allerdings fand z. B. Boas in fünf Fällen teilweise Lösbarkeit in Chloroform, also wohl Protoporphyrin. Es sei bei dieser Gelegenheit bemerkt, daß die Überführung in Chloroform zur Feststellung, ob Kopro- oder Protoporphyrin auch für den Kliniker eine wichtige Reaktion ist.

Bei Gelegenheit der Duesbergschen Ergebnisse sprach ich schon über das Blei, dessen Bedeutung als Porphyriurie erzeugendes Gift von Günther ursprünglich angezweifelt wurde, neuerdings aber doch mehr und mehr anerkannt wird. Zunächst kann man beim Tier experimentell durch Bleivergiftung vermehrte Porphyrinausscheidung erzielen, ein Nachweis, um den sich schon vor vielen Jahren Stokvis, Götzl und Erlennmeyer bemüht hatten. Neuerdings zeigte Hijmans v. d. Bergh, daß sich bei Darreichung von essigsäurem Blei an Menschen das Porphyrin rasch vermehrt. Es fand sich jedoch fast ausschließlich in den roten Blutkörperchen und nicht im Serum. Allerdings ergaben sich individuelle Verschiedenheiten, was wieder auf die Bedeutung der Konstitution für die Porphyriuriensteherung hinweist. Sehr merkwürdig und bisher ungeklärt ist die Tatsache, daß das Porphyrin auch in solchen Fällen im Urin und Speichel, aber nicht im Serum gefunden wird. Nach Hijmans v. d. Bergh entsteht in diesen Vergiftungsfällen das Porphyrin aus dem Hämoglobin (Koproporphyrin III), wahrscheinlich in der Leber. Neuerdings weist der Autor darauf hin, daß

auch schon bei Bleieingaben in medikamentöser Dosis Porphyrinvermehrung eintritt. Auch H. Liebig konnte durch tägliche Eingabe von 0,1 g kohlensaurem Blei pro 1 kg Körpergewicht per os bei Kaninchen Porphyrinausscheidung im Urin und Kot beobachten. Die Versuche Langeneckers, durch chronische Zufuhr von Bleiverbindungen bei Tieren Porphyrinurie zu erzielen, fielen ebenfalls positiv aus, wobei sich ein interessanter Unterschied zwischen Fleisch- und Pflanzenfresser ergab. Gleiche Bedingungen ergaben bei Kaninchen Porphyrinausscheidung, bei Hunden nichts. Bemerkenswerterweise konnte vor Jahren Neubauer die gleiche Verschiedenheit der Arten bei sulfonalvergifteten Tieren feststellen. Langenecker untersuchte auch andere Metalle (Bi, Ca, Ma, U, Al, As, Hg, Cu). Nur mit Zinn konnte eine längere Zeit andauernde Porphyrinausscheidung erzielt werden. Massa geht sogar soweit, dem Porphyrin bei der Bleikolik des Menschen eine besondere Giftwirkung einzuräumen. Er fand bei der Bleikolik Ausscheidung größerer Mengen von Koproporphyrin und denkt an dessen ausgesprochene Wirkung auf den Darm. Man vergleiche darüber die vorhin erwähnten Untersuchungen Klees. Nach Massa würde die Bleikolik also unmittelbar vom Porphyrin und nicht von der Bleiwirkung abhängen.

Besonders in der älteren Literatur spielte die Porphyrinausscheidung nach Vergiftungen mit Sulfonal und Trional (= Abkömmlingen der Barbitursäure) eine große Rolle. Neuerdings wurde dieser Zusammenhang vielfach angezweifelt, da man meist nach den genannten Vergiftungen keine vermehrte Porphyrinausscheidung feststellen konnte und auch bei der Vergiftung von Versuchstieren, wie Hunden und Kaninchen, das Experiment oft mißlang. Da aber an verschiedenen positiven Ergebnissen nicht zu zweifeln ist, wird man für das Zustandekommen der Sulfonalporphyrie ebenfalls wieder besondere konstitutionelle Verhältnisse postulieren müssen. Hier scheint das weibliche Geschlecht in besonders hohem Maße disponiert zu sein, in den von Günther zusammengestellten Fällen in 92%. Auch dürfte ein chronischer Abusus des Mittels zur Entstehung notwendig sein, so daß vielleicht eine allmähliche Sensibilisierung im Sinne der Allergielehre angenommen werden kann. Akute Vergiftungen veranlassen keine Porphyrie und, wie viele Beobachtungen zeigen, auch lange nicht alle chronischen. Daß noch ganz unbekannte Faktoren eine Rolle spielen, zeigen auch Versuche von Bonanie, der bei konstanter Diät gehaltenen Kaninchen täglich 0,28 g Sulfonal pro Kilogramm Körpergewicht injizierte. Gleichzeitig suchte er durch lebertoxische Substanzen die Leberfunktion zu schädigen. Trotzdem trat bei keinem der Tiere Porphyrin im Harn auf. Carrié dagegen gelang es bei sulfonalvergifteten Kaninchen die vermehrte Porphyrinausscheidung durch rohen Leberbrei zu beseitigen. Wie schon erwähnt, nimmt er an, daß Porphyrin im Darm gebildet und dann von der Leber abgefangen werde.

Duesberg, dessen Anschauung über die Sulfonalanämie uns schon beschäftigt, beschrieb 1932 (Münch. med. Wschr.) einen Fall,

der annähernd wie eine akute Porphyrie verlief, dessen Ätiologie offenbar in starkem Schlafmittelabusus, besonders Phanodorm und Sedormid bestand, bei dem aber auch eine chronische Osteomyelitis vorhanden war. Auch Veronal scheint in Frage zu kommen.

Nikolaaysen beobachtete Porphyrinurie nach Chloroform, Jakoch nach Chlorzink, Roedelins und Schumm nach Novocain, Lesser nach Thiosinamin. Diese akuten Porphyrien bekannter chemischer Noxen gehen ebenfalls in der Regel mit Magen-Darmerscheinungen und Hautpigmentierungen, aber ohne Lichtschädigung einher.

Es ist noch wenig Sicheres darüber bekannt, inwieweit Infektionskrankheiten Porphyrinurie zur Folge haben. Hijmans v. d. Bergh fand mit Hilfe der Lumineszenzanalyse vermehrte Mengen bei Hochfiebernden, Tuberkulose, Typhus, auch Carcinom. Die früher schon beschriebenen Fälle von Porphyrinurie nach Typhus werden neuerdings alle angezweifelt, da bei ihnen die quantitativen Verhältnisse nicht genügend berücksichtigt sind. Es erscheint für die Zukunft dringend notwendig, bei Infektionszuständen mehr als bisher auf Porphyrinausscheidung zu achten, da man durch die Vervollkommnung der Nachweisttechnik, nicht zuletzt durch die Beobachtung im ultravioletten Lumineszenzlicht, jetzt größere Aussicht auf positive Befunde hat. 1922 berichtete Snapper über vermehrte Porphyrinausscheidung in Urin und Kot bei intraperitonealer Lymphdrüsentuberkulose mit mannskopfgroßer, infizierter Hydronephrose. Ich verweise hier auch auf den nachher folgenden Vortrag Herrn Thiels aus meiner Abteilung.

Diese wenigen Beispiele toxischer Porphyrien mögen genügen. Sicher können, wenn erst eifrigst mit quantitativen Methoden gesucht, noch eine Reihe von toxischen und bakteriellen Ursachen gefunden werden, die bei bestimmten Individuen, bzw. bei geeigneter Konstitution zur Porphyrie führen. Auch ich möchte glauben, daß hierbei die Organ-disposition der Leber eine besondere Bedeutung hat.

Da Günther an seiner ursprünglichen Aufstellung eines Krankheitsbildes „chronische Porphyrie“ selbst nicht mehr so recht festhält, haben wir nach den neueren kasuistischen Ergebnissen erst recht keine Veranlassung, uns mit einer solchen Gruppe zu beschäftigen. Wir lernten an den soeben mitgeteilten Beispielen Fälle kennen, die vielfach chronisch verlaufen, aber weder so recht mit der kongenitalen noch der akuten Form nach dem Güntherschen Schema sich völlig decken. Aber sicher sind wohl alle diese chronisch auftretenden Erscheinungen Folgen einer abwegigen Stoffwechselkonstitution, es sind „kongenitale“ Porphyrien, auch wenn einmal Lichtsensibilisierung fehlt und spastische Magen-Darmkoliken auftreten.

Wir sind am Schlusse meines Vortrages angelangt. Ich glaube, Sie werden sich in seinem Verlauf von dem Überreichtum an ungelösten Problemen überzeugt haben, auf den ich schon einleitend hinwies. Aber je mehr Probleme, desto mehr Forschungseifer. Allerdings muß darauf hingewiesen werden, daß auch der Kliniker sich in der Porphyrinfrage



nur exaktester chemischer Methoden bedienen darf. Die Ausschüttelungsverfahren sind gar nicht einfach und die Gefahr der Adsorption des Farbstoffes groß. Allein schon dadurch können quantitative Unterschiede vorgetäuscht werden, kann aber auch vorhandenes Porphyrin sich dem Nachweis entziehen. Andererseits liegt eine Täuschungsgefahr darin, daß durch Stehenlassen und Sauerstoffabschluß reduziertes Hämoglobin verhältnismäßig leicht in Hämatoporphyrin-Nencki übergeht. Die Messung der gewonnenen Extrakte ist ebenfalls exakt quantitativ, am besten photometrisch zu gestalten, wobei ich auf das von Thiel an meiner Abteilung mit dem Absolutcolorimeter ausgearbeitete Verfahren hinweisen möchte.

Für die künftige Porphyrinforschung scheint mir eine der interessantesten Aussichten darin geboten, daß vielleicht manche bisher genetisch ungeklärte, vegetativ-neurotische und auch psychisch-nervöse Störungen als versteckte Porphyrinintoxikationen mit oder ohne Lichtsensibilisierung erkannt werden könnten. Vielleicht erfährt auch die Beurteilung der Leberfunktion durch quantitative Porphyrinbestimmungen eine Förderung. Auf das ganze große Gebiet der Lichtsensibilisierung durch Farbstoffe, auch durch nicht fluoreszierende, ja nicht einmal gefärbte Stoffe möchte ich ausdrücklich noch einmal hinweisen.

Der biologischen und pathologischen Forschung, die interessant ist, wo man sie angreift, wird es also trotz aller Mannigfaltigkeit und Buntheit nichts schaden, wenn noch etwas mehr Farbe und Licht in sie kommt.

#### Literaturverzeichnis.

Abderhalden: Hoppe-Seylers Z. **106** (1919). — Althausen: Klin. Wschr. **1931 I**, 1016. — Anschütz: Münch. med. Wschr. **1925**, 1. — Arzt, L. und Hausmann: Strahlenther. **11**, 444 (1920). — Ascoli: Policlinico **3**, 84 (1908). — Ashby: Quart. J. Med. **19**, 75 (1926).

Barkan: Klin. Wschr. **1932**, 1050. — Barker und Estes: J. amer. med. Assoc. **59**, 718 (1912). — Becker: Med. Klin. **1931 I**, 54. — Beilin: Russk. Klin. **10** (1928). — Zbl. Neur. Ref. **52**, 846 (1929). — Bejul und Gehman: Münch. med. Wschr. **1929 I**, 745. — Berkel: Geneesk. Bl. (holl.) **1/2** (1926). — Bingold: Klin. Wschr. **1932**, 1423. — Boas: Klin. Wschr. **1931**, Nr 50; **1932**, Nr 25 und 36. — Münch. med. Wschr. **1932**, 2101. — Klin. Wschr. **1933**, Nr 15. — Arch. Verdgskrkh. **53** (1932). — Dtsch. med. Wschr. **1933**, 126. — Bommer: Klin. Wschr. **24**, 1142 (1927). — Bonanni: Arch. internat. Pharmacodynamie **38**, 67 (1930). — Borst: 91. Verh. Ges. dtsh. Naturforsch. **1930**. — Borst und Königsdörffer: Untersuchungen über Porphyrie, Leipzig: Hirzel 1929. — Boström: Z. Neur. **56**, 181 (1920). — van Buchhem und Zoo du Jong: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **71** (1927). — Buri: Mh. Dermat. **13**, 181 (1891). — Busck: Biochem. Z. **5/6** (1906).

Call-Anderson M.: siehe bei M. Möller, Der Einfluß des Lichtes auf die Haut, Stuttgart bei E. Nägele 1900. — Campbell und Keith: J. ment. Sci. **44**, Nr 98, 305. — Carrié: Arch. f. Dermat. **163**, 523 (1931). — Courcoux, Lhermitte et Boulanger-Pillet: Presse méd. **1929 II**, 1609. — Zbl. Neur. Ref. **56** (1930).

Devrien und Cristol: C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 126 (1930). — Dhéré: s. Borst und Königsdörffer 1921. — Duesberg: Arch. f. exper. Path. **157**, 109 (1930). — 43. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1931**. — Naunyn-Schmiedeberts Arch. **162**, 296 (1931). — Münch. med. Wschr. **1932**, 1821. — Dues-

berg und Koll: Dtsch. med. Wschr. **1931**, 655. — Arch. f. exper. Path. **1931**, 162, 296.

Ehrenberg: Klin. Wschr. **32**, 1508 (1923). — Ehrmann: Arch. f. Dermat. **77**, 163 (1905). — Eichler: Z. Neur. **141**, 3 (1932). — Einzig: Z. urol. Chir. **22** (1927). — Emminger: Inaugural-Dissert., München 1932. — Enneking: Inaugural-Dissert., Hannover 1930. — Erlenmeyer: Z. exper. Path. u. Ther. **14**, 310.

Fabre et Simonnet: C. r. Acad. Sci. Paris **184**, 707 (1927). — Fikentscher: Biochem. Z. **249**, 4/6 (1932). — Fikentscher, Fink und Emminger: Klin. Wschr. **1931 II**, 2036. — Virchows Arch. **287/3** (1933). — Fink: Naturwiss. **18**, 16. — Biochem. Z. **211** (1929). — Hoppe-Seylers Z. **197**, 5/6 (1931); **202**, 8 (1931); **210**, 5/6 (1932). — Fischer, H.: Die Originalarbeiten erscheinen fast alle in Hoppe-Seylers Z. und können nicht alle einzeln angeführt werden. — Fischer, H. und Schneller: Hoppe-Seylers Z. **130** (1923). — Fischer, H. und Zerweck: Hoppe-Seylers Z. **132** (1924). — Fischer, H. und Hilger: Hoppe-Seylers Z. **133** (1924). — Fischer, H. Kämmerer und Kühner: Hoppe-Seylers Z. **139** (1924). — Fischer, H. und Lindner: Hoppe-Seylers Z. **161** (1926). — Fischer, H. und Hummel: Hoppe-Seylers Z. **181** (1929). — Fischer, H., Platz und Morgenroth: Hoppe-Seylers Z. **182** (1929). — Fischer, H. und Duesberg: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **166**, 95 (1932). — Fraenkel: Virchows Arch. **248**, 125 (1924). — Fraenkel, Hegler und Schumm: Dtsch. med. Wschr. **39**, 842 (1913). — Funfack: Arch. f. Dermat. **146**, 303 (1923).

Gaffron: Biochem. Z. **179**, 157 (1926). — Garrod: J. of Physiol. **13**, 598 (1892). — Lancet **2** (1900). — Gelmann: Münch. med. Wschr. **1929 I**, 532. — Goeckermann, Österberg und Sheard: Arch. f. Dermat. **20**, 501 (1929). — Goetzel: Wien. klin. Wschr. **1911**. — Goiffon und Watz: C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 663 (1931). — Gray: Proc. roy. Soc. Med. **17**, 43 (1924). — Groß: Arch. f. Dermat. **105**, 266 (1910). — Grotepass: Hoppe-Seylers Z. **205**, 193 (1932). — Grund: Zbl. inn. Med. **116**, 810 (1919). — Günther, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. **105** (1911); **134**, 257 (1920). — Dtsch. med. Wschr. **1911**, 1771. — Dermat. Wschr. **68**, 177 (1919). — Virchows Arch. **230**, 146 (1920). — Erg. Path. **20 I** (1922). — Enzyklopädie f. klin. Med. **1925**, 112. — In Schittenhelm. Handb. d. Blutkrankh. **2** (1925). — Gutstein: Z. klin. Med. **84**, 324 (1917).

Hammer, H.: Virchows Arch. **277**, 159 (1930). — Vjschr. Zahnheilk. **1930**, 345. — Hamsik: Univ. Brno (tschech.) **7**, 61/69 (1929). — Haranhy: Zbl. Path. **54**, 161 (1932). — Harbitz: Arch. int. Med. **33**, 632 (1924). — Haurowitz: Arch. Verdgskrkh. **50**, 33 (1931). — Hoppe-Seylers Z. **188**, 161 (1930). — Münch. med. Wschr. **1931**, 982. — Hausmann: Erg. Physiol. **1907**. — Wien. klin. Wschr. **1909**, 1820. — Biochem. Z. **77**, 268 (1916). — Strahlentherap. **9**, 46 (1919). — Sonderdruck Strahlenther. **28**, 81 (1928). — Klin. Wschr. **1930**, 1801. — Hausmann und Sonne: Strahlenther. **25** (1927). — Hausmann und Spiegel: Klin. Wschr. **1927**, 2182. — Hausmann und Haxthausen: Die Lichterkrankung der Haut S. 49, Berlin: Urban-Schwarzenberg 1929. — Haxthausen: Dermat. Wschr. **84**, 827 (1927). — Heilmeyer: Handb. d. biol. Arbeitsmeth. 1929, S. 2337. — Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 123 (1931). — Z. exper. Med. **76**, 220 (1931). — Mediz. Spektrophotometrie, Jena: G. Fischer 1933. — Herting: Z. f. Psychiatr. **51** (1895). — Herxheimer und Hofmann: Die Hautkrankheiten, S. Karger 1929. — Heß, L. und Saxl: Biochem. Z. **19**, 274 (1909). — Hijmans van den Bergh: Dtsch. med. Wschr. **1928**, Nr 36. — Nederl. Tijdschr. Geneesk. **15** (1929). — Klin. Wschr. **1932**, 1534. — Hijmans van den Bergh, A. und Müller: Versl. Akad. Wetensch. Amsterd., Wis- en natuurkd. Afd. **38**, 15 (1929). — Hijmans van den Bergh und Grotepass: Klin. Wschr. **1933** Nr 15. — Hill und Holden: Biochemic. J. **20**, 1331 (1926). — Hill und Keilin: Proc. roy. Soc. Lond. **107**, 286 (1930). — Hofmann, E.: Dermat. Z. **53**, 301 (1928). — Holland und Schürmeyer: Klin. Wschr. **1932**, 1221. —

Hoppe-Seyler: *Mediz.-chem. Untersuchungen* H. 1 (1871). — Hutchinson: *Arch. f. Dermat.* **1892**, 1020.

Jesionek: *Handb. d. ges. Strahlenk.* 1, S. 659 (1928). — Jaksch: *Notnagels spez. Path.* **1**, (1891).

Kalk, Heinz: *Das Geschwür des Magens und Zwölffingerdarms*, Berlin 1931. — Kämmerer: *Münch. med. Wschr.* **36** (1923). — *Dtsch. Arch. klin. Med.* **145**, 257 (1924). — *Klin. Wschr.* **1930 II**, 1658. — Kämmerer und Weisbecker: *Arch. f. exper. Path.* **111** (1925). — Kämmerer und Gürsching: *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1929**. — Kawai: *J. of Biochem.* **10**, 325 (1929). — Klee und Reitlinger: *Arch. f. exper. Path.* **127** (1928). — Körbler: *Strahlenther.* **41**, 510 (1931). — Krumbiegel: *Dtsch. med. Wschr.* **1926**, Nr 48. — Küntzen und Becker: *Dtsch. Z. Chir.* **206**, 332 (1927). — Küster: *Abderhaldens Handb. d. biolog. Arbeitsmeth.*, Abtlg. I, Teil 8 (1922). — Küster und Schlayer: *Hoppe-Seylers Z.* **180**, 270 (1929).

Langenecker: *Z. exper. Med.* **68**, 258 (1929). — van Leersums: *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **2**, 1931 (1923). — *J. of Biochem.* **Jan. 1924**. — Langenskiöld, Leikola und Vartiainen: *Acta med. scand.* (Stockh.) *Suppl.* **34**, 139 (1930). — Lesser: *Mschr. f. prakt. Med.* **43**, 13 (1906). — Lichtwitz: In v. Bergmann-Stähelin, *Handb. d. inn. Med.* IV, 1926, S. 978. — Liebig, H.: *Arch. f. exper. Path.* **125** (1927). — Linser: *Handb. d. Pflanzenanalyse* 1, 397 (1931). — *Arch. f. Dermat.* **79**, 251 (1906). — Löffler: *Korresp.bl. Schweiz. Ärzte* **2** (1919). — Loos: *Z. Stomat.* **29**, H. 11 (1931).

Maase: *Z. klin. Med.* **99**, 270 (1924). — Manke: *Münch. med. Wschr.* **1931**, 255. — Martenstein: *Arch. f. Dermat.* **140**, 300 (1922). — Mason und Farnham: *Arch. int. Med.* **47**, 467 (1931). — Massa: *Giorn. Clin. med.* **10** (1929). — Mauke: *Münch. med. Wschr.* **1931**, 255. — Mayer, R. M.: *Hoppe-Seylers Z.* **177**, 48 (1928). — Melkerson: *Acta med. scand.* (Stockh.) **63** (1925). — *Presse méd.* **34**, 1061 (1926). — Meyer-Betz: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **112** (1913). — Mibelli: *Mh. Dermat.* **24**, 87 (1897). — Micheli und Dominici: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **171**, 2 (1931). — Minerva-Z. **1930 I**, Nr 40/41, 21; **1930 II**, 469/505. — Miescher: *Strahlenther.* **35**, 403 (1930). — Moen, Einar: *Norsk Mag. Laegevidensk.* **89** (1928). — Möller: *Der Einfluß des Lichtes auf die Haut*, S. 58, Stuttgart 1900. — Monasterio: *Biochem. Z.* **212**, 71 (1929). — von Monakow: *Arch. f. Psychiatr.* **10** (1880). — Müller: *Münch. med. Wschr.* **1894**, 63.

Nägeli: *Handb. d. Blutkrankh.* — Negelein: *Biochem. Z.* **250**, 577 (1932). — Nenckis: *Ber. dtsh. chem. Ges.* **34**, 997 (1901). — Neubauer: *Arch. f. exper. Path.* **43**, 456 (1900). — Nicoas und Mitarbeiter: *J. Méd. Lyon* **1926**, 273. — Nikolaysen: *Zbl. inn. Med.* **1901**, 379.

Papendieck: *Hoppe-Seylers Z.* **134** (1924); **136**, 298. — Paulay: *Stoffwechsel und Haut*, Urban-Schwarzenberg 1923. — Perutz: *Arch. f. Dermat.* **124**, 531. — Pflüger: *Vjschr. Zahnheilk.* **1931**, H. 2. — *Klin. Wschr.* **1931**, 572. — Podkaminsky: *Strahlenther.* **38**, 98 (1930).

Radaeli: *Giorn. ital. Dermat.* **46**, 93 (1911). — Regnier und Müller: *Arch. Verdgskrkh.* **42** (1928). — Reitlinger und Klee: *Naunyn-Schmiedeberts Arch.* **127**, 277 (1928). — Robitschek: *Z. klin. Med.* **101**, 540 (1925). — Roedelins-Schumm: *Z. urol. Chir.* **3**, 112 (1904). — Rothman: *Amer. J. Dis. Childr.* **32**, 219 (1926).

Sachs, P.: *Klin. Wschr.* **1931 I**, 1123. — Sato und Takahashi: *Amer. J. Dis. Childr.* **32** (1926). — Sauer: *Z. techn. Physik* **1931**, Nr 3. — Schittenhelm: *Handb. d. Krankh. d. Blutes* 2 (1925). — Schmidt-La Baume: *Arch. f. Dermat.* **153**, 368 (1927). — Schmorl: *Virchows Arch.* **275** (1929). — Scholtz: *Arch. f. Dermat.* **85**, 95 (1907). — Schreus und Carrié: *Klin. Wschr.* **1931**, 1017. — *Strahlenther.* **40**, 340 (1931). — *Dermat. Z.* **62**, 347 (1931). — Schumm: *Die spektrochemische Analyse natürl. organ. Farbstoffe*, Jena 1927. — *Hoppe-Seylers Z.* **90**, 1 (1914);

96, 183; 98 (1916); 105 (1919); 129 (1923); 139 (1924); 142 (1925); 143 (1925); 156, 61; 185, 81 (1929). — Handb. d. allg. Hämatologie 1932. — Z. physiol. Chem. 126, 169. — Münch. med. Wschr. 40, 1853 (1913). — Strahlenther. 28, 142 (1928). — Klin. Wschr. 52, 1574 (1926). — Schumm und Papendieck: Hoppe-Seylers Z. 137, 103 (1924). — Seyderhelm, Tammann und Baumann: Z. exper. Med. 75, 401 (1931). — Shibuya: Strahlenther. 18, 710 (1924). — Siedel und H. Fischer: Hoppe-Seylers Z. 214, 145 (1933). — Siemens: Arch. f. Dermat. 139, 80; 140, 314 (1922). — Simons: Diskussionsbemerkungen zu Thiele, Zbl. Neur. 3, 170 (1923). — Sioli: In Hinselmann: Die Eklampsie, Bonn 1924. — Smetana: J. of exper. Med. 47 (1928). — Snapper: Arch. Verdgskrkh. 25, 230 (1919). — Berl. klin. Wschr. 1921, 800. — Dtsch. med. Wschr. 1922, Nr 19. — Sommerlad: Klin. Wschr. 1932, 1324. — Spiegel-Adolf: Biochem. Z. 186, 181 (1927). — Spiegel-Adolf und Krumpel: Biochem. Z. — Stockvis: Z. klin. Med. 1895.

Tappeiner und Jodlbauer: Monographie, Leipzig: F. C. W. Vogel 1907. — Thannhauser: Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheit, München: J. F. Bergmann 1929. — Klin. Wschr. 1933, Nr 2. — Thiele: Mschr. Psychiatr. 55 (1924). — Thiel, A. und W. Thiel: Über Messungen mit dem Absolutcolorimeter, Dtsch. chem. Fabrik 44 (1929). — Toyama: Jap. J. of Dermat. 23, 440 (1923). — Treibs: Liebigs Ann. 476, 1 (1929).

Veil und Weiß: Dtsch. Arch. klin. Med. 149 (1925). — Monographien inn. Med. 1923. — Verzar und Zih: Klin. Wschr. 1928, 1031. — Vollmer: Arch. f. Dermat. 65, 221 (1903).

Warburg, Watson: Hoppe-Seylers Z. 204, 57 (1932). — Weiß, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. 149, 255 (1925). — Weiß, M.: Biochem. Z. 233, 354 (1931). — Willstätter, Miegl und Stoll: Untersuchungen über Chlorophyll, Berlin 1913. — Wucherpfennig: Arch. f. Dermat. 156, 520 (1928).

Zaleski: Hoppe-Seylers Z. 37, 54 (1902). — Zoja: Haematologica (Palermo) 1 (1930). — Zoo du Jong: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1928, 165; 1925, 598.

### III.

## Funktionelle Pathologie der Erythrocyten.

Von

Richard Seyderhelm (Frankfurt a. M.).

Mit 3 Abbildungen.

Referat.

V. Schilling hat an dieser Stelle vor wenigen Jahren einen Überblick über die Bedeutung der morphologischen Blutuntersuchung für die Erkennung somatischer Vorgänge gegeben. Ich betrachte es als Aufgabe dieses Referates, über die funktionelle Pathologie der Erythrocyten, d. h. über die mannigfaltigen Störungen der funktionellen Beziehungen des in Dauerbewegung befindlichen roten Zellsystems zum Gesamtorganismus zu berichten.

Ihre Analyse umfaßt die Gesamtheit der dynamischen Betriebsstörungen — im Sinne von Bergmannscher Betrachtungsweise — ihre Abhängigkeit von centraler Steuerung einerseits,

ihre Korrelation zu den verschiedensten Organen und zur Umwelt andererseits.

Wichtigste Funktionen der Erythrocyten bzw. des Hämoglobins sind: der Transport des Sauerstoffes sowie die Regulation der „Alkalescenz“ des Blutes.

Die Transportfunktion ist an eine gesetzmäßige Beziehung zwischen Gesamtoberfläche und Gesamthämoglobingehalt der Erythrocyten einerseits und Gesamtoberfläche der sauerstoffaufnehmenden Capillaren sowie der respiratorischen Oberfläche der Lungen andererseits gebunden.

Es ist das Verdienst des Physiologen Bürker und seiner Mitarbeiter, auf die korrelative Koppelung der Gesamtoberfläche der Lungencapillaren zur Gesamtoberfläche der Capillaren des großen Kreislaufs zur Gesamtoberfläche der diese Capillargebiete ausfüllenden Erythrocyten hingewiesen zu haben.

Der Wegfall großer Bezirke respiratorischer Oberfläche führt zur Erschwerung der Sauerstoffaufnahme bzw. Kohlensäureabgabe, bei längerem Fortbestehen zu vermehrter Ausschwemmung von Erythrocyten in die Blutbahn, zu sekundärer Polyglobulie. Beispiele einer solchen sind chronische pulmonale Stauungszustände bei dekompensiertem Kreislauf. Prinzipiell nach gleichem Modus entsteht die Polyglobulie im Hochgebirge, bzw. die des Neugeborenen.

Solche Vermehrungen der Erythrocyten im Kubikmillimeter gehen fast immer mit einer Vermehrung der Gesamtmasse der Erythrocyten im Blute einher, bedeuten also Mehrproduktion in den Blutbildungsstätten. Ihr liegt ein Vorgang centraler Steuerung zugrunde. Die relative Konstanz des Erythrocytenniveaus in der peripheren Blutbahn unter physiologischen Verhältnissen ist Ausdruck einer central-medullären Regulation, wobei die  $p_{\text{H}}$ -Reaktion bzw. der Kohlensäuregehalt des Blutes als Normalreiz wirken.

Zu unterscheiden von echter Polyglobulie im Sinne wahrer Vermehrung der Gesamtblutmenge ist die vorübergehende Vermehrung der zirkulierenden Gesamterythrocytenmenge als Folge einer Ausschwemmung aus Depots.

Es würde zu weit führen, auf die Bedeutung dieser Blutdepots, wie Milz (Barcroft), Pfortadergebiet, Hautplexus usw. unter physiologischen und pathologischen Bedingungen hier näher einzugehen. Eppinger, Schürmeyer, Wollheim u. a. haben an dieser Stelle darüber berichtet.

Hier sei vielmehr darauf hingewiesen, daß auch das Knochenmark auf besonderen Reiz hin Erythrocyten in gesteigertem Ausmaß ausschwemmen kann, ein Vorgang, der mit Mehrbildung zunächst nichts zu tun hat. Daß eine solche plötzlich einsetzende Ausschwemmung von jugendlichen Erythrocyten, Reticulocyten aus dem Knochenmark als direkte Folge centraler bulbärer Reizung auftreten kann, ergibt sich aus Versuchen, die Grebe auf meine Veranlassung durchgeführt hat.

Die Injektion einer Natriumcarbonatlösung in die Vene ist, wie Gollwitzer-Meyer gezeigt hat, ohne wesentlichen Einfluß auf Schlagvolumen, Minutenvolumen und Atemfrequenz. Im Gegensatz hierzu

führt die Injektion der gleichen Lösung in die Carotis nach Gollwitzer-Meyer zu momentaner Reizung der bulbären Centren, zu tiefgreifenden Veränderungen der Atmung und der Hämodynamik. Bei analoger Versuchsanordnung fand Grebe nach intravenöser Injektion von Natriumcarbonatlösung eine geringgradige, relativ spät einsetzende Vermehrung der Reticulocyten. Nach Injektion von gleicher Lösung in die Carotis setzt sofort eine Ausschwemmung von großen Mengen von Reticulocyten aus dem Knochenmark in die Blutbahn ein (s. Abb. 1).

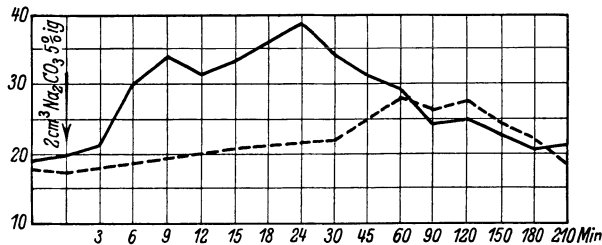


Abb. 1.

— Reticulocyten nach Injektion in die A. carotis.  
 - - - Reticulocyten nach Injektion in die V. jugularis.

Diese Versuche demonstrieren das Bestehen einer centralen Steuerung der Mobilisierung von Erythrocyten aus den Blutbildungsstätten.

Es bedeutet nur einen Schritt weiter, wenn Kontinuität solcher Reize zur Mehrproduktion der Blutbildungsstätten führt, d. h. zu echter Gesamterythrocytenzunahme des Blutes.

Ob gleichzeitig eine Vermehrung der Gesamtblutmenge resultiert, entscheidet das Verhalten des Plasmas, das unter Umständen relative Verminderung zeigen, sowie das Einzelvolumen der Erythrocyten, das zu- oder abnehmen kann. So ausführlich die Literatur ist — ich verweise hier auf meine monographische Darstellung mit Lampe — so verschieden sind im einzelnen die Ergebnisse.

Farbstoff- und Kohlenoxydinhalationsmethode, am besten kombiniert, erfassen nur zirkulierende Blutmengen.

Trotzdem lassen sich zwei Typen von Vermehrung der Gesamtblutmenge unterscheiden:

1. Die Polycythaemia vera Vaquez: hier ist ausschließlich die Gesamtmenge der Erythrocyten beträchtlich vermehrt,

2. die Polyämie: hier sind Gesamterythrocytenvolumen und Gesamtplasmanmenge in nahezu gleichem Ausmaß vermehrt.

Dem ersten Typus entspricht pathologisch gesteigerte Mehrproduktion des Knochenmarks, dem letzteren Störung der Hämodynamik, Dekompensation, evtl. roter Hochdruck, ferner Gaisböcksche Form der Polycythämie.

Schwankungen des Einzelvolumens, Makrocytose wie Mikrocytose können die Blutmenge nach beiden Seiten entscheidend beeinflussen. Die Analyse der Polycythaemia vera zeigt, zumal im Anfangsstadium, daß nicht nur die Zahl der Erythrocyten pro Kubikmillimeter sondern

vor allem auch das Einzelvolumen des Erythrocyten das Ausmaß der Blutmengenvermehrung mitbestimmt.

Wie wenig die Bestimmung von Hämoglobin und Erythrocyten an sich über eigentlichen Strukturaufbau und Menge des Gesamtblutes aussagt, mag ein Beispiel erörtern.

Sie sehen hier in Gegenüberstellung einen Plethoriker und einen Pseudoanämischen, deren Hämoglobin- und Erythrocytenwerte nahezu normal befunden wurden.

Erst die eingehende Analyse ergibt hier eine Verschiedenheit von Hämatokritwert, Einzelvolumen und Blutmenge (s. Abb. 2).

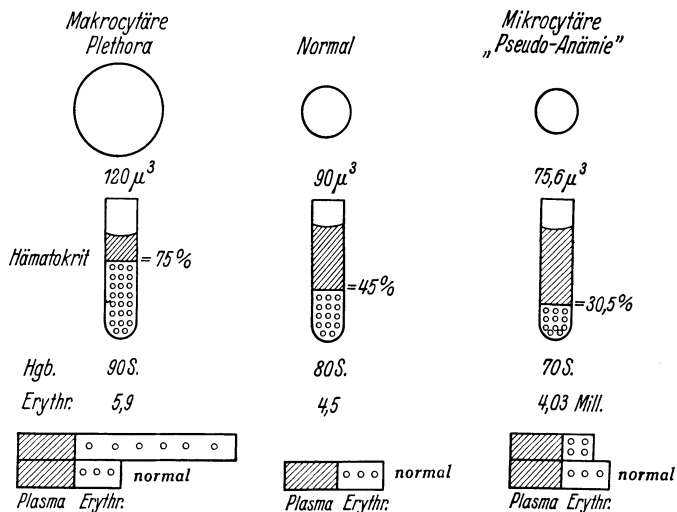


Abb. 2.

In beiden Fällen ist es die Abweichung des Erythrocyteneinzelvolumens von der Norm — Makrocytose, Mikrocytose — die die Vermehrung bzw. Verminderung der Blutmenge bedingt.

Bei dem Pseudoanämischen handelt es sich in Wirklichkeit um echte Anämie. Auch das blasse Aussehen Kachektischer und Tuberkulosekranker mit normalem Hämoglobingehalt und Erythrocytengehalt, bei denen Bönninger u. a. das häufige Bestehen einer Mikrocytose gefunden haben, ist wohl nicht als Pseudoanämie sondern als echte Anämie bezüglich der Gesamtmenge des roten Zellanteiles aufzufassen.

Makrocytose und Mikrocytose sind in bisher besprochenem Sinne Veränderungen, die die Totalität der roten Zellen betreffen. Es bedeutet tiefgreifende Störung im Erythrocytenaufbau, wenn qualitativ ungleich großes Zellmaterial gebildet wird (Anisocytose), noch tieferreichende, wenn dabei Makrocyten, Megalocyten auftreten.

Mangel an Aufbaumaterial (Leberstoff) bzw. Gifteinwirkung sind hier die häufigsten Ursachen.

Daß aber auch plötzlich entstandene stärkste Dekompensation zum Auftreten von zahlreichen Makrocyten führen kann, zeigten kürzlich E. Frank und Hartmann. Ebenso wie bei chronischer Kreislaufinsuffizienz (Morbus cöruleus) eine sekundäre Polyglobulie entstehen kann, bedeutet Ausschwemmung von Makrocyten und reichlichen Normoblasten bei akutem Versagen des rechten Herzens, z. B. nach Coronarthrombose, eine gegen die drohende Suffokation gerichtete Regulation.

Scharf zu trennen von den erwähnten, durch Schädigungen verschiedenster Art bedingten Aufbau- und Gestaltsveränderungen der Erythrocyten ist die konstitutionell bedingte Abart, die Kugelform, der Sphärocyt des hämolytischen Ikterus (Nägeli), gekennzeichnet durch seine verminderte osmotische Resistenz.

So eigenartig wie überhaupt die mit keiner anderen Zellart zu vergleichende Struktur der Erythrocyten und das spezifische Verhalten der Erythrocytenoberfläche gegenüber den gelösten Stoffen des Milieus ist, ebenso mannigfaltig sind Abweichungen von der Norm. Dies gilt besonders von dem Verhalten der äußeren Grenzschicht, deren Protein- und Lipoidsubstanz mosaikartig angeordnet ist, und semipermeable Lücken freiläßt (Höber, Bechhold). Auch unter pathologischen Verhältnissen bleibt die elektrische Ladung der Oberflächenschicht positiv und ist nur für Anionen durchlässig, nicht für Kationen, nicht für Neutralsalze. Dies ist eine Voraussetzung u. a. für die Pufferwirkung der Erythrocyten, auch unter pathologischen Verhältnissen. Störungen des osmotischen Gleichgewichtes durch permeierende Ionen, wie Cl,  $\text{HCO}_3$ ,  $\text{HPO}_4$  usw. bedingen unter Volumenvergrößerung Wassereintritt, unter Umständen die osmotische Hämolyse.

Die Tatsache, daß die osmotische Resistenz des einzelnen Erythrocyten gegenüber hypotonischen Salzlösungen mit dem Altern der Zellen abnimmt, läßt Störungen der Blutmauserung unter mancherlei pathologischen Verhältnissen erkennen. Während es für die Praxis zur Unterscheidung eines hämolytischen Ikterus von einem Stauungsikterus genügen mag, die maximale bzw. minimale Resistenz der Erythrocyten im Reagensglas zu bestimmen, ergibt die quantitative Pipettenauszählung der nicht hämolysierten Erythrocyten in den absteigenden Salz- bzw. Tyrodellösungen (Chanel, Hamburger, Snapper, Simmel) eine Kurve, die die quantitative Zusammensetzung der einzelnen Altersgruppen widerspiegelt. Noch anschaulicher ist es für manche Fälle, wenn in der Ordinate nicht die absoluten Hämolyseprozentzahlen, sondern der von einer Konzentration zur nächsten erfolgende Hämolysezuwachs in absoluten Zahlen aufgezeichnet wird (s. Abb. 3).

Bei dieser Art der Darstellung erkennt man anschaulich am symmetrischen Verlauf das Gleichgewicht des Entstehens und Vergehens der Erythrocyten.

So beobachtet man weiterhin nach einmaligem Blutverlust das Ansteigen der jugendlichen, vermehrt resistenten, hingegen bei Insuffizienz der Blutbildungsstätten durch langdauernde Blutungen eine deutliche Zunahme der minder resistenten Erythrocyten.



Die Störungen der eigentlichen Hämoglobinfunktion betreffen einerseits seine Aufgabe des Sauerstofftransportes und andererseits die als Puffer.

Die physiologischen Grundlagen der Transportfunktion und ihre Störungen durch Änderungen des Plasmas sind weitgehend analysiert. Im Rahmen dieses Referates interessieren aber Veränderungen der Sauerstoffbindung infolge stoffwechselbedingter oder hämodynamisch gegebener Veränderungen des Milieus nicht. In Frage stehen hier zunächst Abweichungen von der normalen Sauerstoffbindung infolge Veränderungen des Hämoglobins selbst.

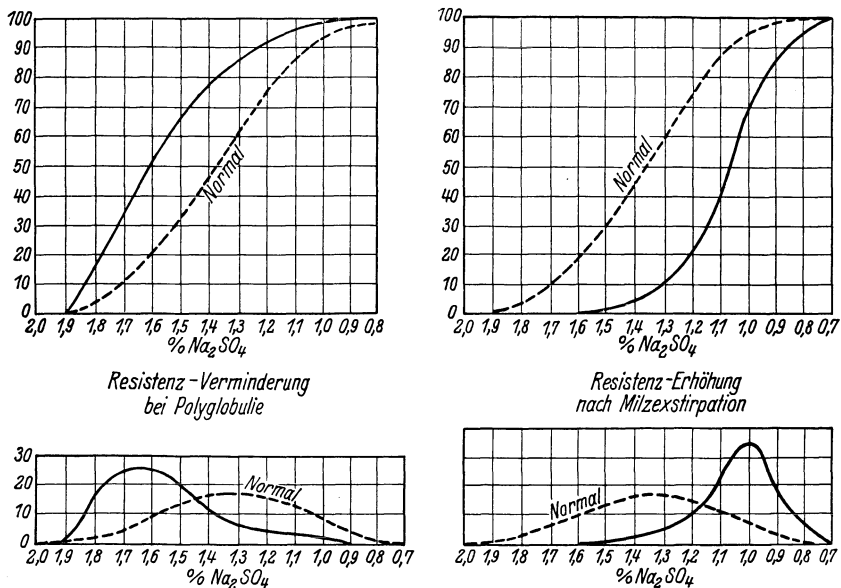


Abb. 3 (nach Lichtwitz).

Gegenüber der früher häufig vertretenen Ansicht, daß die Sauerstoffkapazität des Hämoglobins bei Anämien kompensatorisch vermehrt, bei Polyglobulien vermindert sei, haben Masing und Siebeck, Morawitz und Römer und Butterfield festgestellt, daß die Maximalkapazität unter den verschiedensten Bedingungen konstant ist.

Ein Blut, in dem man mit colorimetrischer Methodik 100% Hämoglobin mißt, enthält 14,4 g Hämoglobin in 100 ccm, bindet also rund 19,3 Vol. % Sauerstoff. Die Bestimmung der Sauerstoffkapazität des Blutes ist eine bekannte Methode, die colorimetrische Analyse zu kontrollieren. Ergänzt man diese beiden Methoden durch eine analytisch-chemische, nämlich durch die Bestimmung des Hämoglobineisens (1 g Hämoglobin = 3,35 mg Eisen), so gestattet diese Methodenkombination nachzuprüfen, ob tatsächlich das gesamte Hämoglobin des umlaufenden Blutes funktionstüchtig, d. h. in der Lage ist, mit Sauerstoff eine reversible Bindung einzugehen. Derartige Doppelbestimmungen in der

gleichen Blutprobe ergaben bei den verschiedensten Blutkrankheiten Übereinstimmung von Eisen- und Sauerstoffgehalt, eine Einheitlichkeit des Hämoglobins (Leschke und Neufeld).

Allerdings sprechen Einzelbeobachtungen in jüngster Zeit dafür, daß im Blut von Polyglobulien sowie nach Milzexstirpation ein kleiner Teil des Hämoglobins inaktiv werden, d. h. seine Sauerstoffbindungsfähigkeit einbüßen kann (B. Stimson, P. Meyer, R. A. Peters). Nach Martini und Mitarbeitern ist auch das spektroskopische Verhalten des Hämoglobins bei einzelnen Krankheiten verschieden und auch Veränderungen des isoelektrischen Punktes sind gelegentlich beobachtet (Giannini, Glass, Peters). So erscheint vielleicht das Vorkommen verschiedener Hämoglobinformen nicht mehr unmöglich.

Im Gegensatz zum Sauerstofftransport wird der Kohlensäuretransport nicht vom Hämoglobin besorgt. Er wird aber von der Menge und dem Zustand des anwesenden Hämoglobins stark beeinflusst.

Das Hämoglobin ist eine, wenn auch schwache, Säure. Infolgedessen wird bei dem gegebenen Alkaligehalt und gleichem Kohlensäuredruck das Blut um so weniger Kohlensäure aufnehmen können, je mehr Hämoglobin es enthält. Immerhin ist das Hämoglobin eine so schwache Säure, daß es von einem Kohlensäureüberschuß oder dem pathologischen Auftreten einer noch stärkeren Säure aus seiner Bindung mit dem Alkali verdrängt wird, welches dann zur Neutralisation der stärkeren Säure zur Verfügung steht. So werden Verschiebungen der Reaktion des Blutes durch das Hämoglobin in ihren Ausmaßen weitgehend eingengt: das Hämoglobin wirkt als Puffer.

Diese Puffereigenschaft ist schon unter physiologischen Bedingungen von größter Bedeutung, besonders da Sauerstoff-Hämoglobin stärker sauer ist als Hämoglobin. Deshalb erfährt die Reaktion des Blutes beim Durchgang durch die Capillaren des Gewebes trotz der Aufnahme erheblicher Kohlensäuremengen infolge der gleichzeitigen Umwandlung von Oxy-Hämoglobin in reduziertes Hämoglobin praktisch keine Veränderung.

Unter pathologischen Verhältnissen wird die Pufferwirkung des Hämoglobins in weit stärkerem Maße in Anspruch genommen: So ist bei allen Zuständen, die mit Azidose einhergehen, die Säuerung des Blutes unvergleichlich viel geringer, als sie etwa in erythrocytenfreier Blutflüssigkeit sein würde. Die bei solchen Zuständen, besonders bei der experimentellen Salmiakazidose zu beobachtende Bluteindickung ist geradezu als kompensatorischer Vorgang gegen die Verschiebung der Reaktion anzusehen.

Diese Bedeutung des Hämoglobins als Puffer gegen Säuerung des Organismus ist lange bekannt und vor allem von den Schulen Barcrofts, van Slykes, Hendersons und H. Straubs eingehend untersucht.

Daß Hämoglobinvermehrung auch als Schutzmechanismus gegenüber einer drohenden Alkalose in Erscheinung treten kann, wurde am Beispiel der Polyglobulie des kongenitalen Vitiums mit gleichzeitigem

Septumdefekt analytisch erwiesen (P. Meyer). In derartigen Fällen ist die flächenhafte Cyanose — Cardiaque noire — so hochgradig ausgesprochen, wie niemals bei der idiopathischen Polycythämie vom Typus Vaquez-Osler. Die Cyanose ist der sichtbare Ausdruck dafür, daß trotz der Hämoglobin- und Erythrocytenvermehrung aufs Doppelte die Sauerstoffsättigung gegenüber der Norm herabgesetzt sein kann. Die primär als Folge der Kohlensäureüberladung des Blutes reaktionsmäßig entstandene hochgradige Polyglobulie führt durch gleichzeitige u. U. dreifache Steigerung der Viscosität dieses polyglobulischen Blutes zu einer Verzögerung der Umlaufzeit ums Doppelte. Der Sauerstoffmangel der Gewebe bleibt bestehen. Dieser führt in einem solchen Falle durch die sekundäre Beschleunigung der Atmung — oft jahrelang bestehende Überventilation — zur Gefährdung des Säurebasengleichgewichtes. In dieser, man darf wohl sagen paradoxen Situation bedeutet Hämoglobinvermehrung nicht Verbesserung des Sauerstofftransportes, sondern Pufferung gegenüber der Gefahr des Absinkens der Blutreaktion in alkalotische Werte.

Diese kurzen Ausführungen über die Bedeutung der Erythrocyten und des Hämoglobins für den Gastransport sowie für die Pufferung unter normalen und pathologischen Bedingungen veranschaulichen gleichzeitig den feingegliederten Regulationsmechanismus, der die Funktion der gesamten roten Blutbildungsstätten in direkte und indirekte Beziehung zum Gasstoffwechsel sowie zur physikalisch-chemischen Beschaffenheit des Blutes selbst bringt. Dieses reziproke Funktionsverhältnis im Dreieck Knochenmark-Hämodynamik-humorale Faktoren kann nur dann den mannigfachen Anforderungen des Ausgleichs gerecht werden, wenn die Bildungsstätten in bezug auf Aufbaumaterial, Zellbildungstempo und Emissionsbereitschaft intakt sind.

Daneben ist die hormonale Steuerung — sei sie hemmend oder aktivierend — weitere Grundbedingung für die Funktionstüchtigkeit des Betriebes, eine Disharmonie solcher endokriner Korrelationen u. U. Ursache für Störung in der Quantität oder in der Qualität der Zellprodukte. Die Vielheit dieser Faktoren verbürgt die relative Konstanz der Zusammensetzung des strömenden Blutes nur dann, wenn gleichzeitig das Ausmaß des täglichen Zerfalls dem der täglichen Bildung von Erythrocyten quantitativ entspricht. Nur bei intakter Steuerung des Gleichmaßes von Bildung und Zerstörung wird ein Absinken oder ein Ansteigen der Zellwerte in der Blutbahn verhütet.

Gleichem Status der Peripherie können Steigerung oder Minderung der Dynamik der Blutbildung bzw. der Blutzerstörung entsprechen. Variable Lebensdauer der Erythrocyten schafft hier den Ausgleich. So kann eine Verlängerung der Lebensdauer von 50 auf 100 Tage durch eine 50%ige Verminderung der täglichen Aufbau- und Abbaquote ausgeglichen werden, und andererseits braucht eine Verminderung der Lebensdauer der Erythrocyten von 50 auf 10 Tage nicht zum Fortschreiten einer Anämie zu führen, wenn die tägliche Aufbau- und Abbaquote gleichzeitig um ein Fünffaches vermehrt ist.

Die Methodik der Messung des Blutumsatzes führt trotz zahlreicher Arbeiten gerade der letzten Zeit lediglich zu approximativen Schätzwerten. Dies gilt vor allem von der Analytik der Blutbildungsquote. Abgesehen von den bekannten morphologischen Erscheinungen gesteigerter Hämatopoese, wie Polychromasie und Reticulocytose, läßt die Beobachtung der Vermehrung der Sauerstoffzehrung des Blutes (Morawitz) Rückschlüsse auf quantitative Vermehrung jugendlicher Erythrocyten im Blute zu. Die fortgeschrittene Darstellungstechnik der Reticulocyten, ihre Einteilung in vier bzw. fünf Gruppen (Engel, Seyfarth, Schilling, Heilmeyer), hat eine feinere Analyse des Ausmaßes der Hämatopoese vor allem z. B. für die Beurteilung therapeutischer Effekte, wie Lebertherapie, Eisentherapie (Minot) ermöglicht. Es darf aber nicht übersehen werden, daß Reticulocytose für sich nicht immer wahre Mehrproduktion des Knochenmarkes, sondern häufig nur vermehrte Ausschwemmung als Reizfolge darstellt.

Die Schätzung des täglichen Erythrocytenabbaues aus der Analyse der bestimmbareren Abbauprodukte des Hämoglobins in Plasma, Urin und Faeces ist ebenfalls nur annähernd. Morawitz hat auf die Ungewißheit hingewiesen, ob wirklich die Gallenfarbstoffe ausschließlich aus dem Blutfarbstoff entstehen. Whipple nimmt einen hypothetischen Pigmentkomplex an, der nicht allein aus Hämoglobin, sondern aus Eiweißkörpern der Nahrung oder zerfallener Körperzellen entstehen könnte. Seine Experimente sind m. E. nicht beweiskräftig und ich schließe mich der von anderer Seite geübten Kritik auf Grund eigener experimenteller Untersuchungen am Gallenfistelhund an, ohne leider hier auf Einzelheiten eingehen zu können. Es muß Whipple vor allem darin widersprochen werden, daß er die von Fr. Müller zum ersten Male nachgewiesene Rückresorption des Urobilins bestreitet, eine Tatsache, die durch tausendfache klinische Erfahrung bestätigt ist. Gerade das im Einzelfalle unsichere Ausmaß der Rückresorption von Urobilinstoffen schränkt allerdings den Wert kurzfristiger Bilanzbestimmung ein. Die Verhältnisse liegen hier ähnlich wie bei der Eisenstoffbilanz, wo gleichfalls die Rückresorption, daneben vor allem auch eine Depotbildung, die Rechnung nicht aufgehen läßt.

Neuere Untersuchungen von Heilmeyer in Gemeinschaft mit Oetzel, Otto und Gitter haben ergeben, daß neben dem Urobilin noch die Anwesenheit anderer Harnfarbstoffe, wie des Uroerythrins und urochromähnlicher Farbstoffe, Urochrom A und B, berücksichtigt werden muß. Über weitere farblose Abbaustoffe des Hämoglobins wird Bingold noch referieren. Eine gewisse Unsicherheit der Analytik bedeutet ferner evtl. gleichzeitige Störung der Leberfunktion, die zu hepatotoxischer Bilirubin- bzw. Urobilinvermehrung führen kann. Besondere Wege des Blutfarbstoffabbaues in qualitativer Beziehung sind bei toxisch-hämo-lytischen Anämien in Rechnung zu setzen. Nur bei vorsichtiger Betrachtung aller dieser Fehlerquellen darf man es unternehmen, die bisher vorliegenden experimentellen und klinischen Untersuchungen über die Abhängigkeit des Blutstoffwechsels von endogenen und exogenen Faktoren

bei den verschiedenen Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe synoptisch zu betrachten. Das Verhältnis von Gesamtmenge des Hämoglobins im Blut, errechnet aus Gesamtblutmenge und Hämoglobin-gehalt, zur Gesamturobilinausscheidung in Stuhl und Urin bezeichnet Heilmeyer als den Urobilinausscheidungsindex, normal 10—20 mg Urobilin auf 100 g Hämoglobin.

Gewissermaßen Schulbeispiel für die Durchführung solcher Bilanzanalyse des Blutstoffwechsels ist der vor allem von Eppinger in seinen Studien über die Blutmauserung nach dieser Richtung hin analysierte hämolytische Ikterus: auf der einen Seite Erhöhung der Erythrocytenproduktion, Steigerung der Sauerstoffzehrung und gewaltige Vermehrung der Reticulocyten, auf der anderen Seite Vermehrung der Gesamtfarbstoffausscheidung beide in relativ guter Übereinstimmung in einzelnen Fällen auf das 10—15fache erhöht. Ebenso eindeutig sind analoge Analysenresultate im entgegengesetzten Fall, d. h. bei allen jenen Anämieformen, bei denen primärer Rückgang der Produktion mit entsprechender Einschränkung des Erythrocytenabbaues Hand in Hand verlaufen. Dies gilt von allen Anämien, bei denen die Produktionsstätten primär in ihrer Funktion beeinträchtigt sind, sei es durch Tumor metastasen oder Umwandlung in Granulom bzw. leukämische Proliferation. Und hierher gehört auch die aus Dauerblutung resultierende Aufbauschwäche des Knochenmarks. Allerdings bedeutet Normoblastose bzw. Reticulocytose, im Einzelfalle auftretend, hier nicht Mehrproduktion, sondern Überstürzung der Emission, gewissermaßen Notsignal. Der Abbau der Erythrocyten ist der Minderproduktion entsprechend quantitativ eingeschränkt. Störung dieser Regulation, Progredienz der Anämie bedeutet in diesen Fällen nicht Steigerung des Abbaues, sondern weitere Einschränkung der Produktion.

Man hat immer wieder mit Recht die Frage aufgeworfen, ob unter normalen Bedingungen die Konstanz des Zellgehaltes des Blutes, d. h. die Bilanz zwischen Aufbau und Abbau der Erythrocyten ausschließlich durch die vorhin erwähnte centrale und humorale Steuerung aufrecht erhalten wird.

Versuche am Gallenfistelhund sprechen dafür, daß dieses Gleichgewicht zwischen Auf- und Abbau auch durch spezifische Produkte des Abbaues bis zu einem gewissen Grade gesteuert wird und zwar in dem Sinne, daß Substanzen des Blutabbaues mit der Galle in den Darm gelangen und von hier aus obligat rückresorbiert werden müssen. Nur die Intaktheit eines solchen hepatoenteralen Kreislaufs von Blutabbaustoffen verhütet die Entstehung einer Minusbilanz, einer Anämie.

Die Anämie des Gallenfistelhundes, gepaart mit progredienter Osteoporose wurde von Tammann und mir als Ausdruck für den Fortfall einer solchen stofflichen Koppelung gedeutet. Mit der Galle gelangt in den Darm eine Substanz, deren Rückresorption die Verhütung einer Anämie gewährleistet. Dieser Stoff ist das Vitamin D, durch dessen Zufuhr es gelingt, die Anämie sowie die Osteoporose zu heilen. Eine Be-

stätigung fand diese Auffassung durch den biologischen Nachweis von Vitamin D in frischer Galle (Hiroshi Makimura).

Diese Beobachtungen am Gallenfistelhund spiegeln sich in der Pathologie des Menschen wider in dem Auftreten einer meist nur geringgradigen isochromen Anämie, die gleichzeitig mit Osteoporose leichten oder ausgesprochenen Grades und mit Fettresorptionsstörungen vergesellschaftet ist. Hierher gehören anämische Zustände bei hepatischen Erkrankungen mit oder ohne Ikterus, die zu verminderter Gallenbildung führen. Die Reparation sowohl der Anämie wie der Osteoporose durch Zufuhr von Vitamin D ist stets eine unmittelbare und erfolgt in wenigen Tagen. Eine besondere Gruppe von Fällen, bei denen die Resorption des Fettes und Hand in Hand hiermit die enterale Resorption des Vitamin D gestört ist, wird nicht durch perorale Vitamin D-Zufuhr repariert. Hier heilt die intramuskuläre Injektion von Vigantol sowohl die Anämie wie auch die Osteoporose. Ebenso wie die Gallenfistelanämie des Hundes ist die Anämie des Menschen, verursacht durch Störung der enteralen Fett- und Vitamin D-Resorption, stets eine geringgradige; man findet niemals Werte unter 3 Millionen pro Kubikmillimeter, meistens 3,5—3,7 Millionen Erythrocyten. Ob auch schwere Anämien mit hochgradiger Fettresorptionsstörung, wie die Sprue, hierher gehören, muß offenbleiben.

Wenn derartige Beobachtungen dafür zu sprechen scheinen, daß eine Beeinträchtigung des Blutabbaues nicht nur durch das Fehlen eines gewissen Faktors der Nahrung, sondern durch die Störung seiner Resorption im Darm bedingt sein kann, so weisen allerjüngste Untersuchungen darauf hin, daß die Umwandlung eines anderen Nahrungsfaktors („Extrinsic“-Faktor) durch eine von der normalen Magenschleimhaut gebildete Substanz („Intrinsic“-Faktor) letzten Endes ebenfalls für den Erythrocytenaufbau von Bedeutung ist (Strauss und Castle). Ob es sich bei diesem Nahrungsfaktor wirklich um das Vitamin B<sub>2</sub> (Pellagra) handelt, muß noch dahingestellt bleiben; sicher ist jedenfalls, daß die perniciöse Anämie durch perorale Zufuhr von Muskelfleisch, das der Verdauung durch normalen Magensaft ausgesetzt war, gebessert werden kann. Im Magensaft des Perniziös-Anämischen fehlt der Intrinsic-Faktor. Gewisse tropische megalocytäre Anämien können durch Vitamin B<sub>2</sub> geheilt werden. Bei ihnen besteht keine Achylie. Diese neuen Befunde sprechen für eine Abhängigkeit der Blutkörperchenbildung von einem Vitamin-Hormon-Synergismus, wie er kürzlich von Stepp und Kühnau als allgemein biologisches Prinzip geschildert worden ist.

Die verschiedenen alimentären Anämien, wie die Ziegenmilchanämie, Anämie bei Herterschm Infantilisimus, die Skorbutanämie u. a. sind Beispiele für die Abhängigkeit der Blutbildung von der Qualität der Nahrung, am ausgesprochensten naturgemäß beim heranwachsenden Kind. Daß andererseits der erwachsene Organismus trotz langdauernden Hungers nicht anämisch wird, rückt in diesem Zusammenhang die im Ernstfalle ökonomische Regulation der Bilanz zwischen Aufbau und Abbau der Erythrocyten in ein besonderes Licht.

Die Bedeutung des Fortfalles exogener Aufbaufaktoren tritt beim Erwachsenen zurück gegenüber Gleichgewichtsstörungen des Blutstoffwechsels infolge Versagens endogener stofflicher Regulatoren, nämlich der Hormone.

Klar zu Tage liegen die korrelativen Beziehungen des endokrinen Drüsensystemes zu Zustandsänderungen des weißen Blutbildes, das empfindlichere Ausschläge zeigt (Hoff). Die Hämatopoese des roten Zellanteiles ist durch ihre centrale Steuerung, ihrer vitalen Funktion entsprechend, straffer gezügelt. Zahlreiche Beobachtungen der Literatur über endokrine Polyglobulie bzw. Anämie sind nicht Störungen des Blutstoffwechsels, sondern des Wasserhaushaltes, Eindickung bzw. Plasmaplethora. Vieles andere, was sich in der Literatur findet, ist Kasuistik, die auch weiterhin, vor allem mit der erwähnten Methodik der Blutmauserungsanalyse, gesammelt werden muß.

Nur auf diese Weise werden Störungen des gesamten Blutumsatzes erkannt, ohne daß eine Veränderung von Hämoglobin und Erythrocytenzahl im Blut sie hat vermuten lassen. Ich erwähne hier die Feststellung einer Steigerung des gesamten Blutumsatzes beim Morbus Basedow (Heilmeyer). Gegenstück ist die Myxödemanämie, die durch Thyreoidingaben geheilt wird (Unverricht, Lichtwitz). Ankurbelung im gleichen Sinne bedeutet die Kombination der Lebertherapie mit Thyroxin bei Trägheit des Knochenmarks bei der perniziösen Anämie (Dambélé).

Der hemmende Einfluß der Milz auf das Knochenmark ist sicher hormonal (Asher und Mitarbeiter), ihre operative Entfernung bedeutet aber gleichzeitig Wegfall des Organs mit normaler oder gesteigerter Hämolyse (hämolytischer Ikterus).

Eine Sonderstellung nimmt die Hypophyse ein. Bei Akromegalie wurde Vermehrung und Verminderung der Erythrocyten gefunden, ebenso auch bei der Dystrophia adiposogenitalis, hier häufiger als Anämie die von H. Günther so bezeichnete „cerebrale Polyglobulie“.

Manche Fälle von Polyglobulie bei Parkinsonismus nach Encephalitis, sowie Reticulocytose nach plötzlich gesetzten Hirndruckschwankungen, sprechen dafür, daß auch vom Zwischenhirn, Corpus striatum usw., eine pathologische Steigerung der Hämatopoese gelöst wird, ebenfalls Beispiele einer central-nervösen Regulation der Erythropoese (Ginzberg und Heilmeyer).

Während die bisher angedeuteten Beziehungen zwischen endokrinem Drüsensystem und Blutbildung gewissermaßen eine Übersetzung experimenteller Erfahrungen der Physiologen ins Klinische bedeuten, ist die Stellung des blutbildenden Hormons der Leber als idiopathische Ausfallserscheinung im speziellen pathologischen Beispiel der perniziösen Anämie des Menschen aufzufassen. Vor 5 Jahren habe ich hier an gleicher Stelle anläßlich meines Referates über die Lebertherapie den Stand damaliger Kenntnis umrissen und mich bemüht, die verschiedenen Theorien der Leberwirkung einander gegenüberzustellen. Wenn ich damals gesagt habe: die Ursache der perniziösen

Anämie ist durch die Einführung der Lebertherapie leider nicht geklärt worden, so gilt das auch noch heute. Durch die weitere Entdeckung der Bedeutung gastrischer Substanzen (Intrinsic-Faktor) für die Genese bzw. für die Therapie der perniziösen Anämie ist die Bedeutung der Pathogenese dieser Krankheit eher noch unübersichtlicher geworden. Ich gehe hier nicht auf die Frage ein, ob der Leberstoff ein Hormon oder ein Vitamin ist. Auf jeden Fall ist er Substitutionsfaktor, dessen Wegfall mit für den megalocytären Erythrocytenaufbau verantwortlich zu machen ist. Seine Zufuhr — sei es in großen Mengen peroral (Minot und Murphy), sei es in kleinsten Mengen parenteral (Gaensslen) — führt zur Wiedenumkehr des megaloblastischen zum normoblastischen Typus der Erythrocytenbildung. Wenn auch die 100% und mehr vermehrte Ausdehnung des roten Markes absolute Mehrleistung der Zellbildung veranschaulicht, stellt doch der megaloblastische Bildungstypus eine ausgesprochene Reifungsstörung dar (Peabody). Dem entspricht die Tatsache, daß trotz Mehrleistung im Blut eine Vermehrung der Sauerstoffzehrung der Erythrocyten vermißt wird (Morawitz, Schulten, Derra). Diese Knochenmarkssperre (Morawitz, Denecke) bzw. Knochenmarksblockade (Ucko) wird durch das Leberprinzip aufgehoben; der Reifungsprozeß erfolgt jetzt wieder bis zur physiologischen Endstruktur des Normoblasten, des Normocyten. Die meist plötzlich einsetzende Ausschwemmung von massenhaft gereiften Reticulocyten kündigt diesen Umschwung an. Gleichzeitig veröden die nur im anämischen Stadium akzessorisch umgebildeten roten Diaphysenbezirke zu Fettmark. Daß Hand in Hand hiermit die hochgradige Steigerung des Erythrocytenabbaues zur Norm zurückkehrt, wird am sinnfälligsten dadurch erklärt, daß Rückkehr des normalen Strukturaufbaues der Erythrocyten unter Lebertherapie gleichzeitig Verlängerung der Lebensdauer des einzelnen Erythrocyten bedeutet. Daß in Wirklichkeit die Verhältnisse weit komplizierter liegen, geht daraus hervor, daß der Hämoglobinabbau bei der perniziösen Anämie qualitativ geschädigt ist, d. h. daß es neben der Bilirubinämie zum Auftreten von Hämatin, in einzelnen Fällen von Hämatoporphyrin kommt. Hierin erblicken zahlreiche Autoren einen Beweis dafür, daß eine toxische Störung des Erythrocytenauf- und -abbaues primäres Geschehen in der Entstehung dieser Krankheit darstellt.

In welcher Beziehung der Leberstoff zum genannten Magenfaktor steht, ist völlig ungeklärt und somit auch ungewiß, wenn auch wahrscheinlich, daß der Magenfaktor via Leber zum Knochenmark in Beziehung steht. Der Magen stellt, wenn ich so sagen darf, in der Genese der Biermerschen Anämie primäres Moment konstitutioneller Minderwertigkeit dar (Knud Faber, Martius u. a.). Dies demonstrieren vor allem die relativ zahlreichen Familien, in denen neben echter Biermerscher Anämie Fälle von Achylie ohne Anämie und Fälle von Achylie mit latenter perniziöser Anämie vorkommen. Als eine Gruppe für sich möchte ich von dieser immer auf dem Boden der Achylia gastrica entstehenden konstitutionellen perniziösen Anämie die erworbene, besser gesagt,



konditionelle perniziöse Anämie abgrenzen, die durch den Bothrioccephalus latus, bzw. durch Dünndarm- oder Dickdarmentenose hervorgerufen wird. Bei dieser zweiten Gruppe findet sich Achylia gastrica nur in einem gewissen Prozentsatz der Fälle. Die Beziehung des Magens zur Blutbildung ist wichtiges Arbeitsgebiet der Zukunft. Perniziöse Anämie kann sich nach totaler Magenresektion entwickeln — sowohl beim Menschen wie auch im Experiment (Gutzeit). Ein Kapitel für sich ist die bei Achylia gastrica, häufiger bei Frauen als bei Männern auftretende Chloroanämie, gekennzeichnet durch den ausgesprochenen hypochromen Typus (Knud Faber, Einhorn, Kaznelson, Schulten, Meulengracht u. a.). Ob durch das Fehlen der Salzsäure die Eisensorption spezifisch gehindert ist, sei dahingestellt. Diese Anämieform ist jedenfalls die Domäne der Therapie mit ganz großen Eisendosen, so wie dies früher die Chlorose als Prototyp hypochromer Anämie gewesen ist. Die Frage, warum die Chlorose nahezu verschwunden ist, steht nur in lockerer Bindung zum vorliegenden Thema. Vielleicht ist ihr Verschwinden der Ausdruck einer konstitutionellen Typenwandlung, die in einer Zunahme des Längenwachstumes ihren Ausdruck findet und in unmittelbarer Beziehung zur Hypophyse steht (Lichtwitz), nur in mittelbarer Beziehung zum Ovarium (v. Noorden, Nägeli).

Am Schluß meiner Ausführungen angelangt, möchte ich mit Bedauern die Feststellung machen, daß die Fülle des Stoffes mir Beschränkungen in der Darstellung auferlegte, die zahlreiche wichtige Einzelprobleme betrifft. Es lag ferner nicht im Sinne des Referates, auf die spezielle Pathologie der Blutkrankheiten näher einzugehen, als sich durch die funktionelle Pathologie der Erythrocyten in weit gespanntem Rahmen Berührungspunkte boten. Stoffbegrenzendes Leitmotiv war vielmehr — unter Ausschaltung morphologischer Betrachtungsweise — den Aufbau der Struktur der Erythrocyten als Einzelzelle und im Zellverband sowie die funktionelle Dynamik der Erythrocyten in ihrer Anpassung an mannigfaltiges Krankheitsgeschehen in ihren Grundlagen zu analysieren. Diese noch in Entwicklung begriffene Analytik durch die physikalisch-chemischen Untersuchungsmethoden gewährt bereits Einblick in die Fein- und Vielgliedrigkeit eines Regulationsmechanismus, der in der centralen und humoralen Steuerung sowie hormonalen Korrelation seinen Ausdruck findet. Letzten Endes bedeutet Anpassung der Bilanz des Blutstoffwechsels gegenüber endogenen oder exogenen Schädigungen Aufrechterhaltung der wichtigsten Erythrocytenfunktionen, des Sauerstofftransportes und der Pufferung und somit Existenzerhaltung des gesamten Organismus.

#### Literaturverzeichnis.

Barcroft: Atmungsfunktion des Blutes, Berlin: Julius Springer 1927. — Bechhold, H.: Münch. med. Wschr. 68, 127 (1921). — Die Kolloide in Biologie und Medizin, Dresden-Leipzig 1929. — v. Bergmann, G.: Funktionelle Pathologie, Berlin: Julius Springer 1932. — Bingold: Klin. Wschr. 1932, 1423/24. — Fol. haemat (Lpz.) 42, Nr 2 (1930). — Klinische Chemie. Monographie im Handb. d. allg. Hämatol., Bd. I, 1, S. 601, 1932. — Bönninger:

Berl. klin. Wschr. **1909**, 161. — Z. klin. Med. **87**, 195, 450 (1919). — Bürker: Handb. d. norm. u. pathol. Physiol., Bd. VI, 1, S. 3, 1928. — Butterfield: Z. physiol. Chem. **62**, 173 (1909); **79**, 439 (1912).

Castle, W. B. und E. A. Locke: J. clin. Invest. **6**, 2 (1928). — Castle, W. B.: Amer. J. med. Sci. **178**, 748 (1929). — Castle and W. C. Townsend: Amer. J. med. Sci. **178**, 764 (1929). — Castle, Townsend and Heath: Amer. J. med. Sci. **180**, 305 (1930). — Chanel, L.: Thèse de Lyon, 1880.

Denecke: Z. exper. Med. **36**, 177 (1923). — Handb. d. allg. Hämatol. Bd. I, S. 223, 1932.

Einhorn: Med. Rec. **53**, 321 (1903). — Engel: Fol. haemat. (Lpz.) **33**, 23 (1926). — Eppinger: Hepatolineale Erkrankungen, Berlin 1920. — Eppinger, Kisch und Schwarz: Versagen des Kreislaufes, Berlin 1927. — Eppinger und Schürmeyer: Klin. Wschr. **1928**, 777. — Eppinger, H., Daniel Laszlo und A. Schürmeyer: Klin. Wschr. **1928**, 2231.

Faber, Knud: Med. Klin. **1909**, 1310. — Berl. klin. Wschr. **1913**, 958. — Kraus und Brugsch: Spez. Pathol. u. Ther. innerer Krankh. 1915 u. 1. Ergeb. Band, S. 273, Berlin u. Wien 1928. — Faber, Knud und H. C. Fram: Arch. int. Med. **34**, 658, 827 (1924). — Frank, E. und E. Hartmann: Klin. Wschr. **10**, 195.

Gänsslen: Dtsch. med. Wschr. **1931**, Nr 46. — Dtsch. Arch. klin. Med. **140**, 214 (1922). — Giannini, O.: Z. exper. Med. **64**, 431 (1929). — Ginzberg, R. und L. Heilmeyer: Arch. f. Psychiatr. **97**, 719 (1932). — Klin. Wschr. **1932**, 1991. — Ginzberg: s. Heilmeyer. — Glass, J.: Z. klin. Med. **116** (1931). — Gollwitzer-Meier, H.: Pflügers Arch. **222**, 104, 124 (1929). — Günther, H.: Endokrinol. **4**, 96 (1929). — Dtsch. Arch. klin. Med. **1929**, 165. — Handb. d. allg. Hämatol., Berlin-Wien 1932. — Gutzeit, K.: Klin. Wschr. **1932**, 376/77.

Hamburger, J. H.: Osmotischer Druck und Ionenlehre, Wiesbaden 1902. — Handb. d. biol. Arbeitsmethoden Bd. IV, 3, H. 2, 1924. — Heath, C. W., M. B. Strauss und W. B. Castle: J. clin. Invest. **11**, 1293 (1932). — Heilmeyer, L.: Z. exper. Med. **58**, 532 (1927); **59**, 283, 573 (1928); **60**, 626, 648 (1928); **67**, 111 (1929); **72**, 545 (1930); **74**, 490 (1930); **77**, 144, 594 (1931). — Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 123, 365, 515 (1931); **172**, 341, 628 (1932). — Münch. med. Wschr. **1928**, 2092. — Ärztl. Rdsch. **1931**, Nr 21. — Heilmeyer und R. Westhäuser: Z. klin. Med. **121**, 131 (1932). — Henderson, L. J.: Blut. Seine Pathologie und Physiologie, Dresden-Leipzig 1932. — Hirschfeld und Weinert: Berl. klin. Wschr. **1914**, 1026. — Hirschfeld, H. und W. Fabisch: Fol. haemat. (Lpz.) **37**, 262 (1928). — Hoewer, R.: Physikalische Chemie der Zelle, Leipzig u. Berlin 1926. — Hoff, F.: Erg. inn. Med. **33**, 195 (1928). — Klin. Wschr. **1932**, 1751/55.

Kaznelson, P., F. Reimann und W. Weiner: Klin. Wschr. **1929**, 1071.

Leschke, E. und K. Neufeld: Z. klin. Med. **94**, 224 (1922). — Lichtwitz, L.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **42**, 35 (1930). — Klinische Chemie, Berlin 1930.

Makimura, Hiroshi: Acta medicin. Keijo **12**, 147—191 (1929). — Zbl. ges. inn. Med. Ref. **58**, H. 4, 193—194, vgl. auch Misao Takasu: Dtsch. Z. Chir. **224**, 240—265 (1930). — Martini, P. und G. Loewe: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **40**, 374 (1928). — Martini, P.: Dtsch. Arch. klin. Med. **170**, 72 (1931). — Martini, P. und V. Schuler: Z. exper. Med. **83**, 211 (1932). — Masing, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **98**, 122 (1910). — Masing und Siebeck: Dtsch. Arch. klin. Med. **99**, 130 (1910). — Meulengracht: Ugeskr. Laeg. (dän.) **1932**, zitiert nach Zbl. inn. Med. **69**, 383. — Acta med. scand. (Stockh.) **72**, 231 (1929); **78**, 387 (1932). — Meyer, Paul: Z. klin. Med. **120**, 341 (1932). — Klin. Wschr. **11**, 69 (1932). — Verh. Nordwestdtsh. Ges. inn. Med. **1931**. — Minot, Murphy und Reginald: Fr. A. Am. Phys. **41**, 72 (1926). — Minot, G. R. und W. P. Murphy: J. amer. med. Assoc. **87**,

740 (1926). — Boston med. J. **195**, 410 (1926). — J. amer. med. Assoc. **89**, 759 (1927). — Brit. med. J. **1927**, 3484. — J. of biol. Chem. **74**, 69 (1927). — Brit. med. J. **1927**, 3482. — Minot, Murphy, Cohn, Stetson and Lawson: Trans. Assoc. amer. Physicians **42**, 83 (1927). — Minot, Murphy und Stetson: Amer. J. med. Sci. **175**, 581 (1928). — Minot, Cohn, Murphy and Lawson: Amer. J. med. Sci. **175**, 599 (1928). — Minot, G. R. and W. B. Castle: Ann. int. Med. **5**, 159 (1931). — Morawitz und Pratt: Münch. med. Wschr. **1908**, Nr 35. — Morawitz, P. und Römer: Dtsch. Arch. klin. Med. **94**, 529 (1908). — Morawitz, P.: Handb. d. norm. u. pathol. Physiol., Bd. VI, 1, S. 203, 1928. — Arch. f. exper. Pathol. **60**, 298 (1909). — Morawitz und Itami: Dtsch. Arch. klin. Med. **100**, 91 (1910).

Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Berlin 1931.

Peters, R. A.: J. of Physiol. **44**, 131 (1912).

Schilling, V.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **38**, 160 (1926). — Anleitung zur Diagnose im dicken Blut tropfen, Jena 1924. — Das Blutbild und seine klinische Verwertung, Jena 1929. — Praktische Blutlehre, Jena 1931. — Blut und Trauma, Jena 1932. — Schulten: Münch. med. Wschr. **77**, 355 (1930). — Seyderhelm und Lampe: Erg. inn. Med. **27**, 245 (1925). — Handb. d. allg. Hämatol., Bd. I, 1, S. 647 (1932). — Erg. Med. **13**, H. 3/4, 521 (1929). — Seyderhelm und Tammann: Klin. Wschr. **1927**, 1177. — Z. exper. Med. **57**, 641–656 (1927); **66**, 539–556, 557 (1929). — Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **39**, 321 (1927). — Seyfarth, C.: Fol. haemat. (Lpz.) **34**, 7 (1927). — Simmel, H.: Erg. inn. Med. **27**, 507 (1925). — Snapper, J.: Biochem. Z. **43**, 256, 266 (1922). — Stepp und Kühnau: s. Kühnau. — Stimson: Zitiert nach Paul Meyer. — Straub, H.: Erg. inn. Med. **25**, 9 (1924). — Strauss, M. B. and W. B. Castle: New England J. Med. **207**, 55 (1932). — Lancet **1**, 1198 (1932).

Unverricht: Klin. Wschr. **2**, 166 (1923).

Whipple und Hooper: Amer. J. Physiol. **43**, 258 (1917); **40**, 349 (1916); **45**, 576 (1918). — Whipple, Robscheidt und Hooper: Amer. J. Physiol. **53**, 236 (1920). — Whipple: Arch. int. Med. **29**, 711 (1929). — Wollheim: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1929**, 352. — Klin. Wschr. **1927**, 2134; **1928**, 1261; **1930**, 556. — Z. klin. Med. **108**, 248, 463 (1928).

#### IV.

### Diskussionsvortrag.

Von

K. Bingold (Nürnberg).

#### Die Niere als blutzerstörendes Organ.

Wir haben aus den Referaten entnommen, wie weit die Kenntnisse vom stufenweisen chemischen Auf- und Abbau des Blutfarbstoffes gediehen sind, und daß es die Porphyrinkörper vor allem waren, die der Forschung von Fischer, Küster, Schumm und der Autoren, die die Herren Referenten namentlich näher aufgeführt haben, zum Ausgangsmaterial gedient haben.

Es fragt sich aber für den Kliniker und für den Physiologen: Geht auch der natürliche Abbau im Organismus solche Wege oder sind wir bei der Begegnung mit dem Hämatin und den Porphyrinkörpern zu Stoffen gelangt, die im Organismus doch mehr eine untergeordnete Bedeutung haben?

Gewiß ist das Porphyrin ein Farbstoff, der auch normalerweise in Spuren im Körper vorkommt. Unter pathologischer Voraussetzung beschränkt sich sein Vorkommen aber doch nur auf wenige Fälle. Ähnliches ist vom Hämatin zu sagen, das wohl bei der perniziösen Anämie und bei der Gasbacillensepsis, weiterhin bei gewissen endogenen und exogenen Vergiftungen nachzuweisen ist und hier eine nicht zu unterschätzende diagnostische Rolle spielt, das aber physiologischerweise nur bei bestimmten Tierarten, insbesondere bei Vögeln, im Blutserum angetroffen wird. Die Methämoglobinämie tritt noch seltener in Erscheinung.

Wie es sich mit dem Bilirubin verhält, seine direkte oder indirekte Ableitung vom Blutfarbstoff, sei hier nicht näher erörtert.

Der physiologische Blutfarbstoffabbau muß auf Grund meiner eigenen Beobachtungen und Untersuchungen eine ganz andere Richtung nehmen. An dieser Stelle habe ich mehrmals auf die von mir festgestellte Tatsache hingewiesen, daß der spektroskopisch unveränderte Blutfarbstoff unter der Einwirkung von Peroxyden in ungeahnt schneller Weise in farblose Körper zerfällt, die auch chemisch kaum mehr ihre Herkunft vom Hämoglobinmolekül ahnen lassen.

Für diese Reaktion sind einige Faktoren maßgebend: Erstens einmal muß die Katalase unwirksam geworden sein. Daß die Katalase die Aufgabe hat,  $H_2O_2$  unter Abspaltung molekularen Sauerstoffes zu zersetzen, ist uns schon über 100 Jahre bekannt. Man ist aber merkwürdigerweise an der Beobachtung vorbeigegangen, daß Blutfarbstoff, seiner Katalase beraubt, durch  $H_2O_2$  in ein farbloses Etwas zerfällt. Immer wieder hat man sich gewundert, daß der Blutfarbstoff von der Natur in so außerordentlich verschwenderischer Weise mit Katalase bedacht ist, aber man hat nicht den Schluß gezogen: Wenn die Natur so reichlich dieses Ferment dem Hämoglobin zur Verfügung stellt, so muß dies darin seinen Grund haben, daß dieses Ferment ihm einen Gegenspieler entgegenzustellen hat und daß dieser Gegenspieler bei der Katalase niemals etwas anderes sein kann als  $H_2O_2$ .

Wenn meine Behauptung stimmt, so muß also bewiesen werden:

Kann dieser Schutzkörper — das Katalaseferment — irgendwo im Körper selbst vom Blute abgetrennt werden?

Dieser Beweis ist heute schon zu erbringen: Es ist mir schon immer aufgefallen, daß bestimmte Blutharne, auch wenn sie spektroskopisch reines Oxyhämoglobin darboten, keine oder nur geringe Katalase enthielten.

Solche Blutharne stammten von einigen paroxysmalen Hämoglobinurien, von Bluttransfusionen mit ungeeignetem Blut — also von hämolytischen Ereignissen — und von mehreren Gasbacillensepsisfällen, die, ähnlich wie Schwarzwasserfieber, durch Ausscheidung von fast reinem Blut durch die Niere gekennzeichnet sind. Es zeigt sich dabei folgendes:

Wenn ich einen solchen Blutharn mit Wasserstoffsuperoxyd versetze, so schäumt er erstens nicht mehr auf und zweitens tritt eine völlige — fast milchweiße — Entfärbung ein. Spektroskopisch und auch

chemisch ist dann mit Ausnahme der positiven starken Eisenreaktion keine Reaktion mehr vorhanden, die auf einen Zusammenhang mit dem ehemaligen Oxyhämoglobin hinweist.

Diese Lostrennung der Katalase vom Blutfarbstoff muß im Nierenparenchym vor sich gehen.

Zum Beweise kann folgendes Experiment angeführt werden:

Wenn man Aqua dest. intravenös einer Katze oder einem Kaninchen einspritzt, so kommt es bekanntlich zu einer Hämolyse. Hämolyse ist aber nicht gleichbedeutend mit Verminderung von Katalase, d. h.: Das arterielle Blut während der Hämolyse hat noch seinen Schutz; es weist noch unveränderte Mengen von Katalase auf.

Das Blut aber, das durch die Niere hindurchgegangen ist, das also mit dem Urin ausgeschieden wird, hat seinen Blutfarbstoffschutz verloren. Es kann nicht die Einwirkung eines veränderten  $p_H$  im Urin oder irgendeine bereits bekannte physikalische oder chemische Einwirkung sein, die das Blut auf dem Wege von der Nierenarterie bis zur Ausscheidung ins Nierenbecken schutzlos macht, lediglich eine celluläre vielleicht antifermmentative Einwirkung muß es sein, die die Katalase vom Blutfarbstoff abgetrennt hat. Hier eine Zwischenbemerkung:

Es ist nicht jedes Tier für das Experiment geeignet. In jahrelangen Untersuchungen konnten wir die sogenannte Zerstörungstemperatur der verschiedenen Tierarten feststellen. Die höchste Zerstörungstemperatur, d. h. die Temperatur, die nötig ist, um gerade vom Blute die Katalase in der Weise abzutrennen, daß  $H_2O_2$  in 3%iger Lösung das Blut restlos entfärbt, beträgt beim Menschen rund  $73^\circ$ . Diese Zerstörungstemperatur ist spezifisch für die entsprechende Tierart: Beim Pferd ist sie  $69^\circ$ , beim Hund ist sie  $50^\circ$  und, wie die Tabelle (S. 78) zeigt; bei der Taube, Ente, Gans ist sie schon bei Körpertemperatur vorhanden.

Wenn wir den Hund als Versuchstier nehmen würden, so würden sich unter Umständen schon Fehlerquellen ergeben, denn die Zerstörungstemperatur beim Hund ist auffallenderweise sehr niedrig, um  $23^\circ$  niedriger wie beim Menschen; sein Blut ist also leichter entfärbbar. Das „Warum“ ist mir heute noch nicht ganz klar, genau so wenig wie die von uns festgestellte Beobachtung, daß die makroskopische Eisenreaktion derselben Organe von verschiedenen Tierarten (z. B. Taube, Schwein, Katze, Rind) ganz auffallende Unterschiede zeigt.

Wir müssen uns vorläufig mit diesen Tatsachen abfinden. Um so erstaunlicher ist es, daß das so außerordentlich geschützte Menschenblut beim Durchtritt durch die Niere die Katalase verliert, so daß es mit  $H_2O_2$  entfärbbar werden kann, genau so, wie wenn wir vorher eine Temperatur von  $73^\circ$  hätten einwirken lassen. Meine Versuche beschränkten sich daher auf Katzen und Kaninchen, deren Blut entsprechend ihrer niedrigeren Zerstörungstemperatur leicht durch  $H_2O_2$  greifbar ist. Sie haben erkennen lassen:

In der Niere finden sich Voraussetzungen, unter denen der Blutfarbstoffschutz — die Katalase — leicht ausgeschaltet werden kann.

Als weitere wichtige Fragen tauchen auf:

1. Steht der Niere zum restlosen Abbau des schutzlosen Hämoglobins biologisch  $H_2O_2$  zur Verfügung?

Denn nur das  $H_2O_2$  ist fähig, restlos Hämoglobin zu zerstören. Kein anderes noch so starkes Oxydationsmittel kann nach unserer Erfahrung auch nur entfernt eine solch starke Wirkung auf Hämoglobin ausüben.

Tabelle.

Temperaturen, bei denen die verschiedenen Tierblutarten durch 3%iges  $H_2O_2$  zerstört werden:

Taube . . . . .	} Bei Körperwärme. (Huhn 65°!!)
Sperling . . . . .	
Ente . . . . .	
Gans . . . . .	
Dachs <sup>1</sup> . . . . .	
Frosch . . . . .	38°
Fische . . . . .	45—50°
<b>Hund</b> . . . . .	50°
Kaninchen . . . . .	58°
Ratte . . . . .	59°
Amsel . . . . .	60° (Sperling bei Körperwärme!)
<b>Katze</b> . . . . .	60°
Meerschwein . . . . .	60°
Löwe <sup>1</sup> . . . . .	61°
Kreuzotter <sup>1</sup> . . . . .	62°
Maultier . . . . .	62° (Pferd 69°!)
Schwein . . . . .	64°
Hirsch . . . . .	64° (Reh 68°!)
Renntier <sup>1</sup> . . . . .	64°
Kupfernatter <sup>1</sup> . . . . .	64°
<b>Huhn</b> . . . . .	65°
Esel . . . . .	65° (Pferd 69°!, Maultier 62°!)
Ringelnatter <sup>1</sup> . . . . .	65°
Krähe . . . . .	65°
Hammel . . . . .	67°
Mufflon <sup>1</sup> . . . . .	67°
Ziege . . . . .	68°
Gemse . . . . .	68°
Reh . . . . .	68°
Truthahn . . . . .	68°
Pferd . . . . .	69° (Maultier 62°!)
Rind . . . . .	70°
<b>Mensch</b> . . . . .	73°

Der indirekte Beweis, daß cellulär im Organismus  $H_2O_2$  gebildet wird, drängt sich einem unwillkürlich entgegen, wenn man die ungeheure Menge von Katalase in Betracht zieht, die dem menschlichen Blutfarbstoff anhaftet.

Schönbein hat dies schon 1863 zum Ausdruck gebracht: „Entstünde bei der Respiration im Blute kein Wasserstoffsperoxyd, so sieht man in der Tat nicht ein, wozu die Blutkörperchen das Vermögen besitzen sollen, jene Verbindung zu zerlegen.“

Inzwischen wissen wir durch Wieland, daß  $H_2O_2$  zwar nicht im Blute, aber beim Oxydationsprozeß im Gewebe entstehen muß. Nach seiner Dehydratationstheorie wird bekanntlich unter dem Einfluß von Dehydrasen Wasserstoff labil gemacht und an Sauerstoff in der Zelle als  $H_2O_2$  herangebracht. Durch Spiel und Gegenspiel von Körperkatalase und gebildetem  $H_2O_2$  wird wiederum der Sauerstoff frei und der Prozeß wiederholt sich von

<sup>1</sup> Einmal untersucht.

neuem. Es wäre natürlich noch zu beweisen, daß dieses  $H_2O_2$  auch an das in der Niere schutzlos gemachte Blut wirksam herangebracht werden kann. Heute schon wissen wir, daß die Niere unzweifelhaft besonders stark oxydierende Kräfte gegenüber Farbstoffen besitzt.

Ein jeder, der die Chromocystoskopie ausgeführt hat, weiß, daß eingespritztes Methylenblau im Körper farblos, also zur Leucobase reduziert wird. Es wird erst wieder zurückoxydiert, sobald es die farblos bleibende Niere passiert, denn dann erst erscheint es blau im Harn. Solche „Sauerstofforte“ sind mit der Unnaschen Rongalitweißmethode auffindbar in den Endothelien der Glomeruli und in den geraden Harn- und Sammelkanälchen, in den Tubuli contorti fehlen sie.

Gewiß findet diese Oxydation zu Methylenblau relativ leicht schon durch Zutritt von atmosphärischem  $O_2$  statt, aber damit ist natürlich in der Niere nicht zu rechnen. Den Oxydationsprozeß muß die Niere selbst aus sich heraus bewältigen. Er scheint ein besonders gesteigerter zu sein und man muß daran denken, daß diese Steigerung durch Peroxyde bedingt ist.

2. Ist überhaupt cellulär gebildetes Peroxyd in der Lage, ungeschützten Blutfarbstoff zu zerlegen?

Meine eigene, direkte Beweisführung hierfür gründet sich auf das bakteriologische Experiment.

Ich konnte früher schon feststellen, daß Bakterienzellen — Pneumokokken — nicht nur  $H_2O_2$  bilden, sondern daß sie mit dieser Produktion zugleich die Fähigkeit haben, ungeschützten Blutfarbstoff in gleicher Weise restlos zu zerstören, wie wir es mit Hilfe des chemischen Reagens  $H_2O_2$  vollziehen können.

Zwei Versuche<sup>1</sup> beweisen dies:

Menschenblut, das über  $73^\circ$  erhitzt ist und normales, reines Oxy-Hgb-Gänseblut, so wie es aus der Vene fließt, wird zu Agar zugesetzt und mit Pneumokokken beimpft. Auf beiden Platten findet sich deswegen eine gleichartige Entfärbung, weil die beiden Blutarten (das Menschenblut, weil es auf seine Zerstörungstemperatur gebracht war, das Gänseblut, weil es natürlicherweise (s. o.) durch  $H_2O_2$  zerstört wird!) zu wenig Schutz den  $H_2O_2$ -produzierenden Pneumokokken entgegensetzen konnten.

Meine Ansichten über den physiologischen Hämoglobinstoffwechsel, die durch manche Beweisführungen aus dem Stadium der Hypothese immer mehr heraustreten, sind folgende:

Ein Teil des Blutes, das die Niere durch die Glomeruli passiert, wird hier durch besondere Kräfte (vielleicht fermentativer Art) seines Blutfarbstoffschutzes beraubt. Diese von uns aufgefundene besondere Eigenschaft der Niere muß in hohem Maße vorhanden sein. Wir können uns sonst nicht vorstellen, daß auch bei einem außergewöhnlich großen Angebot von Hämoglobin an die Niere, wie es bei hämolytischen Vorgängen der Fall ist, dieser Blutfarbstoff in großer Menge seines Schutzes auf dem Wege durch die Niere beraubt wird. Der weitere Vorgang muß so aufgefaßt werden:

Schutzloses Blut kann sehr schnell oxydiert, d. h. entfärbt werden. Das ist aber nicht mit gewöhnlichem Sauerstoff möglich. In Versuchen

<sup>1</sup> Entsprechende Abb. s. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1934, S. 390 und Handb. d. allg. Hämatologie (Kapitel: Blutstoffwechsel) Bd. I, S. 602, Taf. 15, 16 und 17 (Verlag: Urban & Schwarzenberg).

konnte ich zeigen, daß dies nur mit  $H_2O_2$  auszuführen ist. Die Zerstörung tritt hierbei unter aeroben wie unter anaeroben Bedingungen auf. Ein cellulärer Abbau durch  $H_2O_2$  ist möglich, wie ich im bakteriologischen Experiment immer wieder zeigen konnte: ja biologisch entstehendes  $H_2O_2$  scheint sogar noch wirksamer zu sein wie unser chemisches  $H_2O_2$  (Mobilisierung von Peroxydasen?).

Während wir früher nach dem Ausfall des reinen chemischen Experimentes glaubten, daß hier ein Blutzerfall entstünde, der sich nur in farblosen, nicht mehr zu identifizierenden Körpern dokumentiere, erscheint es uns nach neueren Versuchen wahrscheinlich, daß nicht das ganze Hämoglobin farblos wird, sondern daß ein Teil auf der Stufe von Urinfarbstoffen halt macht.

Bestärkt werden wir in dieser Annahme durch das Verhalten bestimmter Reaktionen, die sowohl dem vorsichtig mit dünner  $H_2O_2$ -Lösung abgebauten Blutfarbstoff zukommen, wie auch gewissen, natürlicherweise im Harn vorhandenen Urinfarbstoffen. Unsere Untersuchungen darüber sind noch nicht ganz abgeschlossen. Um den Nachweis dieser bislang so wenig definierbaren Körper im Urin haben sich in jüngster Zeit vor allem Heilmeyer und Weiss verdient gemacht. Ihre Studien auf diesem Gebiete erleichterten wesentlich auch unsere Versuche.

Die von meinem Mitarbeiter Dr. Nothhaas durchgeführten Untersuchungen ergaben, daß sowohl der abgebaute Blutfarbstoff wie auch bestimmte aus Urin gewonnene Farbstoffe gleichermaßen starke Lichtempfindlichkeit, Gelbfärbung mit Lauge, Rotfärbung mit Säure und ein Auslöschen des Spektrums ab  $550 \mu\mu$  aufweisen.

Der Weg des Blutfarbstoffabbaues wäre also kurz zusammengefaßt folgendermaßen aufzufassen (s. Seite 81).

Normaler Blutfarbstoff wird in der Niere seines Schutzstoffes beraubt. Das ist jetzt bereits eine leicht zu beweisende Tatsache.

1. Ist das Angebot eines solchen Hämoglobins z. B. bei Hämolyse besonders groß, so wird dieser Farbstoff katalasefrei als Oxyhämoglobin durch den Urin ausgeschieden, ohne daß es zu weiteren Oxydationen kommt.

2. Geht der Vorgang langsam vor sich, so kann durch biologisch im Parenchym wirkende Peroxyde ein stufenweiser Abbau bis zu Harnfarbstoffen erfolgen.

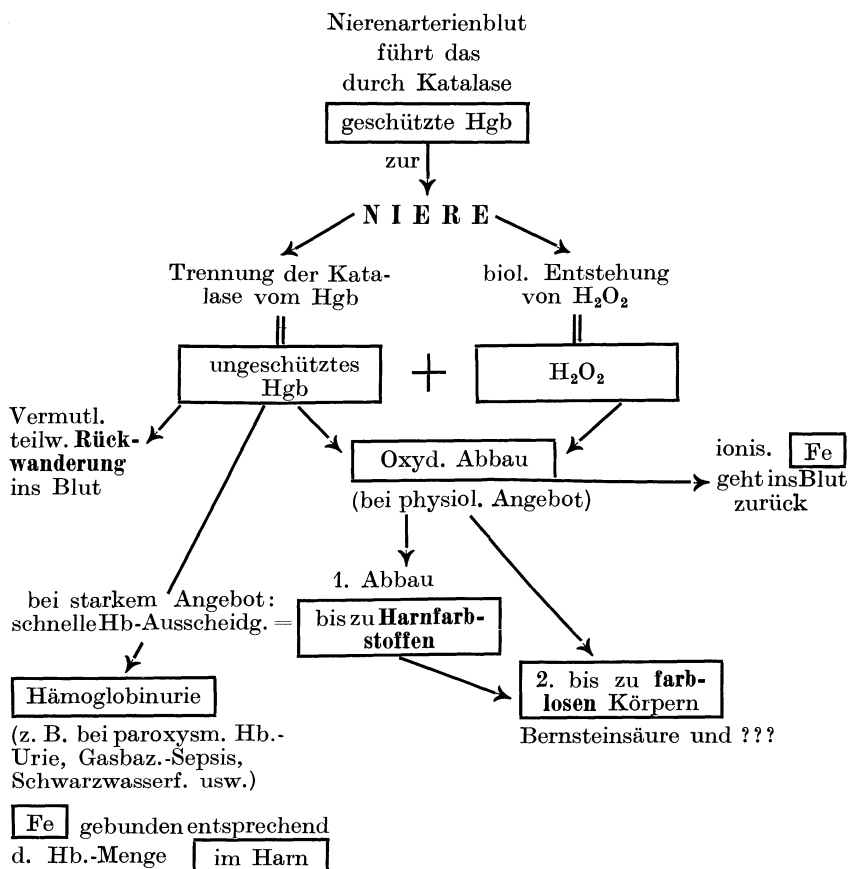
3. Wahrscheinlich geht aber der Abbau noch weiter bis zu farblosen, vorläufig noch nicht zu erkennenden Körpern.

Das freiwerdende Eisen tritt nicht quantitativ in den Harn mit über. Es scheint vom Blutstrom wieder dem allgemeinen Kreislauf nutzbringend zugeführt zu werden.

Ob ein ähnlicher Zersetzungs Vorgang noch in einem anderen Organ stattfinden kann, soll an dieser Stelle ebensowenig erörtert werden, wie die Tatsache, daß sich ein Abbau zum Bilirubin vollzieht.

Meine Ausführungen sollen vor allem einen Hinweis auf die Bedeutung der Niere als blutzerstörendes Organ geben.





## V.

Aus der inneren Abteilung des Nymphenburger Krankenhauses  
zu München. (Prof. Kämmerer.)

## Quantitative Porphyrinmessungen bei verschiedenen Krankheiten, insbesondere bei Leberfällen.

Von

**Wolfgang Thiel**

(gemeinsam mit H. Kämmerer).

Mit 3 Abbildungen.

Herr Professor Kämmerer erwähnte vorhin an dieser Stelle eine Methode der quantitativen Porphyrinmessung, die an seiner Abteilung des Nymphenburger Krankenhauses zu München mit dem Absolut-Kolorimeter von Leitz ausgearbeitet worden ist. Nach dieser Methode

untersuchten wir an der Abteilung von Herrn Prof. Kämmerer etwa 250 verschiedene Urine auf ihren Porphyringehalt. Ich möchte Ihnen nun im folgenden über die von uns gefundenen Ergebnisse einen kurzen Bericht erstatten und Ihnen damit die Vorteile zeigen, die für den Kliniker in einer einfachen quantitativen Messung des im Harn ausgeschiedenen Porphyrins bestehen.

Wir extrahierten das Porphyrin aus dem Harn mittels der von Hans Fischer angegebenen Methode und führten es stets in 5 ccm Salzsäure über, um dann durch Farbmessung die Konzentration zu

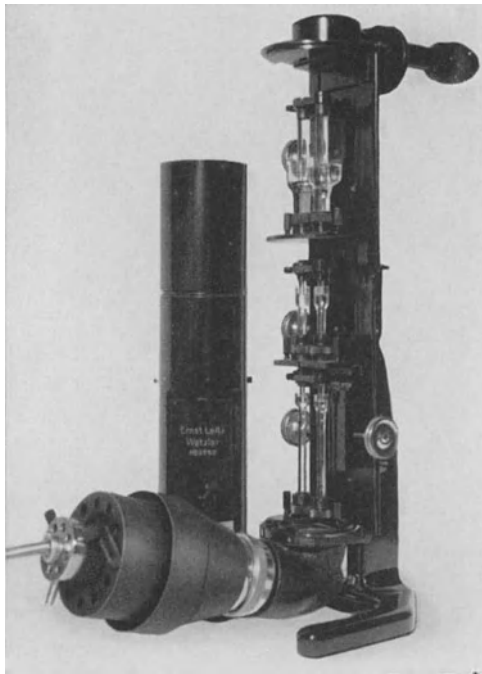


Abb. 1.

bestimmen. Für die kolorimetrische Messung derartiger Porphyrinlösungen bestand bisher eine Reihe von Schwierigkeiten, auf die ich hier nicht näher eingehen kann. Jedenfalls gelang es uns, mit Hilfe des Absolut-Kolorimeters (Abb. 1) unter Vermeidung dieser Umstände eine einfache quantitative Methode der Porphyrinmessung auszuarbeiten, nachdem wir uns zu diesem Instrument eine Spezialmikroausrüstung hatten anfertigen lassen. Wegen der Kürze der mir zur Verfügung stehenden Zeit kann ich hier auf die Methodik nicht näher eingehen; ich kann Ihnen nur sagen, daß ein besonderer Vorteil dieser Apparatur darin besteht, daß man die oft äußerst schwach gefärbten Porphyrinlösungen unter Anwendung einer Schichthöhe von 15 cm, die sich trotz

der geringen zur Verfügung stehenden Flüssigkeitsmenge in den Spezialmikrogefäßen ganz leicht herstellen lassen, doch noch kolorimetrisch messen kann. Die Bestimmung erfolgt mit der bekannten Graufilterlösung ohne jede Porphyrinvergleichslösung.

Mit Hilfe dieser neuen Methodik war es uns möglich, die Stärke der Porphyrinausscheidung bei den verschiedensten Krankheiten und damit auch die ausgeschiedenen Tagesmengen genau festzustellen. Auf diese Weise konnten wir dann auch die Grenzen finden, in denen sich die Porphyrinausscheidung beim Gesunden bewegt, konnten ferner feststellen, bei welchen Erkrankungen besonders vermehrte Ausscheidung stattfindet, und konnten auch während der Behandlung eines Kranken durch fortlaufende Urinuntersuchung eine Zu- oder Abnahme der Porphyrinausscheidung genauestens kontrollieren. Dies ist deshalb sehr wichtig, weil ein Zurückgehen der Porphyrinwerte zur Norm nach unseren bisherigen Erfahrungen gleichbedeutend mit einer Besserung bzw. Heilung des Leidens zu sein scheint.

Ich werde Ihnen also jetzt an Hand einer graphischen Darstellung (Abb. 2) und zwar in Form einer Streuungskurve, auf der fast alle unsere Fälle als Punkte eingetragen sind, die Ergebnisse unserer Porphyrinmessungen bei den verschiedensten Erkrankungen zeigen und Ihnen dabei auch einen etwa bestehenden Zusammenhang zwischen Porphyrinausscheidung und Krankheitsablauf demonstrieren.

In der ersten Rubrik der Tabelle finden Sie die Normalfälle eingetragen. Sie sehen, daß ein gesunder Mensch innerhalb eines ganzen Tages zwischen 0 und 2,0 mg Porphyrin ausscheidet. Hierbei muß ich aber gleich betonen, daß wir ein völliges Fehlen von Porphyrin niemals haben feststellen können; in einigen wenigen Fällen war die Konzentration allerdings so gering, daß sie nicht mehr meßbar war.

Neben individuellen Schwankungen konnte man auch bemerken, daß die Porphyrinwerte bei demselben Menschen sich oft innerhalb weniger Tage veränderten. Durch Versuche fanden wir heraus, daß diese kleinen Schwankungen wahrscheinlich durch eine verschiedenartige Nahrungsaufnahme bedingt sind, denn die Porphyrinausscheidung ist, wie auch wir fanden, bei fleischfreier Kost geringer als bei reiner Fleischnahrung.

Ähnliches scheint auch bei Ulcuskranken vorzukommen. Solange nämlich ein Ulcus des Magens oder des Darmes stärker blutete, waren die Porphyrinwerte erhöht; sistierte jedoch die Blutung oder heilte das Ulcus langsam aus, dann konnten wir wieder normale Werte beobachten.

Geringfügig erhöhte Werte fanden wir bei Blutungsanämien und im Anschluß an Bluttransfusionen; wie Sie sehen, konnten wir aber auch bei einigen Fällen von sekundärer Anämie eine gewisse Vermehrung der Porphyrinausscheidung nachweisen. Deutlich erhöht war der Porphyringehalt zweimal bei Bleivergiftungen, ferner bei perniziösen Anämien. Hier stiegen die Werte sogar teilweise bis auf etwa 7 mg pro Tag. Die niedrigeren Zahlen der Tabelle entstammen übrigens größtenteils Fällen von perniziöser Anämie, die sich schon wieder auf dem Wege der Besserung

befanden. Interessant ist hierbei der Zusammenhang zwischen Hämoglobingehalt und Porphyrinausscheidung, den wir in mehreren Fällen beobachten konnten. Als typisches Beispiel möchte ich Ihnen jetzt die Kurve eines derartigen Falles von perniziöser Anämie demonstrieren. Sie sehen an Hand dieser Kurve (Abb. 3), daß bei Einlieferung des Patienten der Hämoglobingehalt etwa 20% betrug, während die Porphyrinausscheidung stark gesteigert war, bis auf etwa 7 mg. Mit Einsetzen der Therapie besserte sich zusehends das Blutbild und gleichlaufend damit nahmen auch die Porphyrinwerte wieder ab, bis bei Austritt des Patienten nach etwa 8 Wochen bei einem Hämoglobingehalt

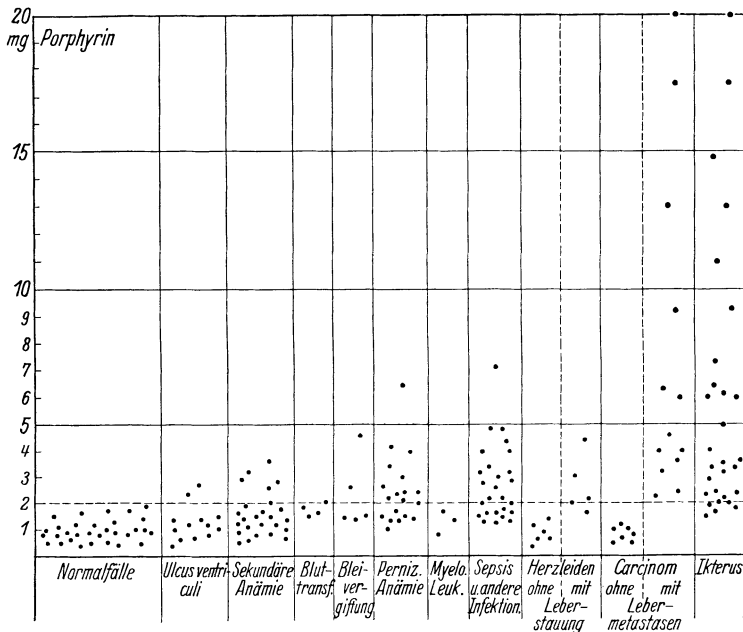


Abb. 2.

von 80% sich die Porphyrinausscheidung ebenfalls wieder in völlig normalen Grenzen bewegte.

Bei myeloischen Leukämien (Abb. 2) konnten wir keine pathologische Porphyrinausscheidung bemerken.

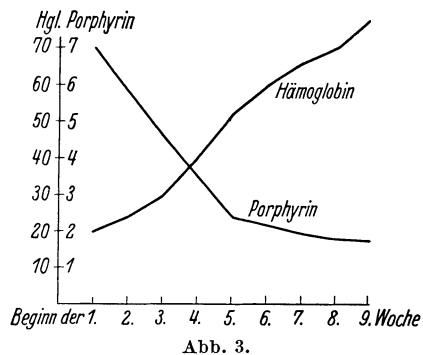
Besondere Aufmerksamkeit verdienen nun die letzten Spalten, weil wir in ihnen einen Hinweis auf die ursächlichen Zusammenhänge im Porphyrinstoffwechsel erhalten. Auf Grund dieser Resultate muß man der Leber einen maßgeblichen Einfluß auf den Porphyrinstoffwechsel zugestehen, denn sonst könnte man nicht, wie man im folgenden sehen wird, bei jeder Leberschädigung stark vermehrte Porphyrinausscheidung im Urin feststellen.

Besonders interessant ist deshalb die nächste Rubrik. Es handelt sich hier größtenteils um fieberhafte Erkrankungen, wie Sepsis, Tuberkulose,

Lues (mit und ohne Malariakur), Recurrensfieber, Malaria, Morbus Bang, Osteomyelitis und andere mehr. Sie sehen, daß bei den meisten dieser Fälle die Porphyrinwerte ziemlich stark erhöht sind; sie bewegen sich größtenteils zwischen 2 und 7 mg pro Tag. Es zeigte sich auch hier wiederum, daß analog den Verhältnissen bei perniziöser Anämie meist nur im Fieberanfall vermehrte Porphyrinurie bestand, während in den fieberfreien Intervallen oder nach Abklingen der klinischen Erscheinungen keine Porphyrinvermehrung mehr nachzuweisen war.

Während wir bei kompensierten Herzerkrankungen niemals erhöhte Porphyrinwerte beobachteten, konnten wir aber jedesmal, wenn eine Insuffizienz mit Leberstauung auftrat, vermehrten Porphyringehalt des Urines nachweisen.

Bei den verschiedenartigsten Carcinomen erhielten wir normale Resultate; sowie sich aber Metastasen in der Leber eingestellt hatten, stieg die Porphyrinausscheidung in erheblichem Maße an, so daß man auf Grund dieser Befunde bei klinisch zweifelhaften Fällen in Zukunft unter Umständen voraussagen könnte, ob eine Operation schon aussichtslos oder vielleicht noch von Nutzen wäre. Die Untersuchungen hierüber sind noch nicht abgeschlossen, jedoch wäre es ein nicht zu gering einzuschätzender Vorteil, wenn man durch quantitative Bestimmung des Urinporphyrins das Vorhandensein von Lebermetastasen feststellen oder ausschließen könnte.



Am stärksten waren die Werte, die wir bei Lebercarcinomen mit gleichzeitigem Ikterus erhielten. Dies ist nicht weiter verwunderlich, wenn man berücksichtigt, dass bei einfachem katarrhalischen oder durch Steinverschluß bedingten Ikterus schon Werte bis zu 13 mg pro Tag gefunden wurden. Überhaupt erhielten wir stets bei allen Ikterusfällen äußerst gesteigerte Porphyrinwerte, die wieder zum Normalen zurückgingen, wenn der Ikterus durch Abheilung der entzündlichen Vorgänge oder durch Entfernung des Verschlußsteines abgeklungen war.

Am auffallendsten waren aber die Werte, die wir bei einem Fall von akuter gelber Leberatrophie sowie bei einigen ausgedehnten Lebercarcinomen feststellen konnten. Wir fanden nämlich bei diesen hochgradigen Leberschädigungen eine äußerst gesteigerte Porphyrinurie mit Werten von 15, 17,5, ja sogar von über 20 mg pro Tag, wie wir sie bei keinem anderen Krankheitszustande beobachtet haben.

Nach allen diesen Ergebnissen scheint also tatsächlich ein enger Zusammenhang zwischen Leberfunktion und Porphyrinausscheidung zu bestehen. Ein endgültiges Urteil läßt sich heute natürlich noch nicht abgeben.

Nach allen diesen Ergebnissen scheint also tatsächlich ein enger Zusammenhang zwischen Leberfunktion und Porphyrinausscheidung zu bestehen. Ein endgültiges Urteil läßt sich heute natürlich noch nicht abgeben.

## VI.

**Untersuchung am Knochensystem junger Tiere nach  
Injektion von verschiedenen fluoreszierenden und  
nichtfluoreszierenden Farbstoffen.**

(Als Beitrag zur Klärung der Frage, ob die Ablagerung verschiedener Porphyrine, besonders an den Verkalkungszonen des Knochens einen spezifisch physiologischen Vorgang darstellt.)

(Vorläufige Mitteilung.)

Von

**E. E. Döhne** (Düsseldorf) (gemeinsam mit **H. Kämmerer**).

Die Versuchsergebnisse von E. Fränkel (1), H. Fischer (2), H. Hammer (3), Borst-Königsdörffer (4), H. Pflüger (5) und letzthin von E. Emminger (6) zeigen eindeutig, daß durch Injektion von verschiedenen natürlichen wie künstlichen Porphyrinen ein charakteristisches Bild der Ablagerung dieses Farbstoffes im Knochensystem anzutreffen ist. Wenn es auch nicht gelingt, sämtliche Porphyrine, so z. B. das Deutero- und Koproporphyrin zur Ablagerung zu bringen, so zeigen doch die anderen, also das Uro-, Isouro- und Hämatoporphyrin eine Ablagerung, die, wenn sie sich auch über einen ganzen Knochen erstreckt, in der Hauptsache aber an den Verknöcherungs- und Verkalkungszonen zu beobachten ist. Die Arbeit von Fink, Fikentscher und Emminger (7) ergibt, daß nach Injektion von Porphyrinen bei Versuchstieren in den Wachstumszonen des Knochens die stärkste Porphyrinablagerung stattfindet und daß eine ausgesprochene Verwandtschaft des Farbstoffs gerade zu den kalkhaltigen Teilen des Knochens besteht, d. h. daß sich die verkalkenden Teile als „Porphyrinfänger“ verhalten. Zwischen den einzelnen Porphyrinarten zeigten sich deutliche Unterschiede, in dem Uro- und Isouroporphyrin, sowie das Hämatoporphyrin bedeutend leichter abgefangen werden, als Kopro- und Deuteroporphyrin. Man dachte mit Vorsicht an eine Rolle des Uroporphyrins beim Kalkstoffwechsel.

Es erhebt sich nun die Frage, ob diese an den charakteristischen Stellen beobachtete Ablagerung einen für das Porphyrin spezifischen Vorgang darstellt, oder ob etwa die Ablagerung mit den physiologischen Verhältnissen an den obengenannten Stellen zusammenhängt. Ferner dürfte von Interesse sein, ob vielleicht die Ablagerung gewisser Farbstoffe auf Grund ihrer chemischen Konstitution erfolgt.

Ich erhielt als Beitrag zur Klärung dieser eben genannten Fragen von Herrn Prof. Dr. Kämmerer, die Anregung, Versuche anzustellen mit dem Zwecke analog den Porphyrinbefunden festzustellen, ob eine Ablagerung anderer fluoreszierender und nichtfluoreszierender Farbstoffe am Knochensystem zu beobachten ist.

Wir haben unsere Versuche ganz entsprechend denen der oben genannten Forscher angestellt und wählten als Versuchstiere Meer-schweinchen. Beginn des Versuches, Aufeinanderfolge der Injektionen, Versuchsdauer und die Injektionsdosen selbst wählten wir ebenso wie sie bei den früheren Porphyrinversuchen angestellt wurden. Mit Rücksicht auf die kurz bemessene Zeit meiner Ausführungen möchte ich hier nicht näher auf die Versuchstechnik als solche eingehen.

Als fluoreszierende Farbstoffe verwandten wir neben dem Isouroporphyrin zu unseren Versuchen Rhodamin, Carmin, Eosin und Fluorescein, als nichtfluoreszierende Trypanblau und Lichtgrün F. S.

Die günstigsten Ergebnisse wurden mit Rhodamin und Carmin als fluoreszierende Farbstoffe und ferner auch mit Trypanblau erzielt. Es konnten bei allen drei Versuchsreihen Ergebnisse erzielt werden, die denen der Porphyrinbefunde durchaus entsprechen, wenngleich auch eine ebensolch starke Ablagerung, wie sie speziell beim Isouroporphyrin beobachtet wird, nicht gefunden wurde. Der Unterschied zum Isouroporphyrin war aber lediglich quantitativ. Die hauptsächlichsten Ablagerungszonen lagen auch hier wiederum an den Metaphysenzonen und waren darüber hinaus auch in der Knochengrundsubstanz und den Knochenzellen zur Ablagerung gebracht worden. Es scheint aber doch, als sei die überaus starke und leichte Ablagerung besonders des Isouroporphyrins auf eine, wenn ich so sagen darf, größere Affinität des Porphyrins zum Knochen zurückzuführen, wenn auch die anderen, eben erwähnten Farbstoffe eine reichliche und deutliche Ablagerung zutage treten lassen.

Hier sei erwähnt, daß ebenfalls Tiere zugleich mit Trypanblau und Porphyrin injiziert wurden und daß dort der Befund am Knochen-system ganz wundervoll durch blaue — auf Trypanblau beruhende Verfärbung — eine rötlichbraune — auf Porphyrin beruhende — und schließlich eine eindeutig violette Verfärbung — wo also beide Farbstoffe zugleich abgelagert waren — zutage trat. Bei Fluorescein, Eosin und Lichtgrün lagen die Verhältnisse völlig geändert vor. Es konnte in keinem der drei Versuchsreihen eine Ablagerung der Farbstoffe mit Bestimmtheit im Knochen festgestellt werden. Es gelang bis jetzt nicht auf physikalischem wie chemischem Wege eine Ablagerung dieser Farbstoffe im Knochen-system mit Sicherheit nachzuweisen.

Es sei noch erwähnt, daß bei den mit Rhodamin, Carmin und Trypanblau injizierten Tieren eine entsprechende deutliche Verfärbung der Haut, der Schleimhäute, der Muskulatur und der Organe z. T. bemerkt wurde, ein Befund, der wiederum bei Fluorescein, Eosin und Lichtgrün nur in Spuren beobachtet werden konnte.

Die Versuche und deren Auswertung sind z. Z. nicht endgültig abgeschlossen, so daß meine Ausführungen als vorläufige Mitteilung anzusprechen sind. Wichtig dürfte aber dessen ungeachtet sein, daß

1. die Frage, ob die Ablagerung des Porphyrins an der Verknöcherungszone einen spezifischen Vorgang darstellt, nach diesen Versuchen offengelassen werden muß, denn es wurden auch andere,

obengenannte Farbstoffe dortselbst, wenn auch in geringerem Maße, zur Ablagerung gebracht,

2. daß die Ablagerung evtl. auch von den Carboxyl- oder anderen chemischen säure- oder basenbindenden Gruppen abhängt, was auch Emminger (6) als evtl. Grund einer Nichtablagerung des Deutero- und Koproporphyrins anführt.

#### Literaturverzeichnis.

1. Fränkel, E.: Virchows Arch. **248**, 125 (1924).
2. Fischer, H.: Hoppe-Seylers Z. **150**, 44 (1925).
3. Hammer, H.: Virchows Arch. **277**, 159 (1930).
4. Borst-Königsdörffer: Untersuchungen über Porphyrine, Leipzig 1929.
5. Pflüger, H.: Klin. Wschr. Ref. **1931**, 572.
6. Emminger: Inaugural-Diss., Untersuchungen am Knochensystem jugendlicher Tiere nach Injektionen natürlicher und künstlicher Porphyrine, München 1932.
7. Fink, Fikentscher u. Emminger: Untersuchungen am Knochensystem jugendlicher Tiere nach Injektionen natürlicher und künstlicher Porphyrine (Virchows Arch. 1933).

#### Aussprache.

Herr Richard Duesberg (München):

Bei überstürztem Blutabbau (hämolytischem Ikterus) kann es zur Ausscheidung von Proto- bzw. Deuteroporphyrin kommen; bei dem hier ausgeschiedenen Porphyrin handelt es sich um ein Abbauprodukt des Blutfarbstoffs im Gegensatz zu den Befunden bei der perniziösen Anämie und Bleianämie, wo die ausgeschiedenen Porphyrine direkt aus dem Knochenmark stammen. — Es werden Versuche angeführt, die beweisen können, daß das bei der perniziösen Anämie im Serum vorhandene Hämatin direkt aus dem Knochenmark stammt, ohne den Umweg über Hämoglobin—Erythrocyten gegangen zu sein. Bei der Form der Anämien mit gestörter Regeneration ist die Menge des ausgeschiedenen Gallenfarbstoffs kein Maß der Hämolyse, sondern ein Ausdruck für die Leistung der farbstoffbildenden Zellen des Knochenmarkes.

Herr F. Lüthy (Zürich):

An der Züricher Med. Klinik sind in den letzten 11 Jahren sieben Fälle von idiopathischen Porphyrien beobachtet worden. Diese relativ große Zahl läßt sich wahrscheinlich durch häufigeres Vorkommen des oder der Gene, welche der Porphyrie zugrunde liegen, innerhalb der ostschweizerischen Bevölkerung erklären. Kürzlich sahen wir auch einen Fall von toxischer Porphyrie, die durch ein Gift erzeugt war, das sonst, soweit bekannt, keine Porphyrie hervorgerufen hatte, nämlich Apiol. Obschon einerseits die Porphyrie, anderseits das Apiol Polyneuritiden hervorrufen können, zeigte dieser Fall nie eine Nervenschädigung, sondern schwere Herzinsuffizienz.

Eine zweite Beobachtungsreihe erweist in exquisiter Weise die Bedeutung der Konstitution. In der Geschwisterreihe eines akuten Porphyriker finden sich unter fünf Geschwistern zwei weitere Porphyrien; der eine hat schon Kolikanfälle durchgemacht, der andere ist bis jetzt gesund mit 56 Jahren. Sämtliche Porphyriker dieser Geschwisterreihe haben Turmschädel.

Hinweis auf Zusammenhänge verschiedener Formenkreise pathologischer Art, die sich innerhalb der Porphyrie treffen.



Herr Morawitz (Leipzig):

Hinweis auf das Krankheitsbild der akuten Hämatorporphyrie auf Grund von vier Beobachtungen, die alle Frauen betreffen. Das Bild wird oft fälschlich als mechanischer Ileus gedeutet. Differential-diagnostisch bedeutsam ist das Fehlen der Bauchdeckenspannung, sowie die sehr heftigen Schmerzen. In zwei Fällen konnten Störungen der Leberfunktionen nachgewiesen werden. Drei Fälle wurden während eines einzigen Jahres beobachtet, in einer Zeit, als in Leipzig das Trinkwasser bleihaltig war. Doch konnte in keinem Falle bei den Kranken Zeichen von Bleivergiftung nachgewiesen werden.

Herr Naegeli (Zürich):

Wenn über funktionelle Pathologie der roten Blutzellen gesprochen wird, sollte in erster Linie der grosse Unterschied und die prinzipielle Verschiedenheit der ersten megalocytären Generation gegenüber der zweiten normocytären hervorgehoben werden. Diese Generationen sind morphologisch und funktionell völlig verschieden. Die Schwierigkeit der morphologischen Abgrenzung in gewissen Stadien sei zugegeben; das ist aber im ganzen Gebiet der Naturwissenschaften so, und ist als das Problem der transgredienten Variabilität bekannt. Die Megalocyten sind morphologische und funktionelle Riesen; sonst wäre es nicht möglich, daß früher Leute mit dauernd ungefähr 20% Hb und unter 1 Million roter Zellen Jahre lang gelebt und erstaunliche Arbeit verrichtet haben. Die Megalocyten sind auch nicht unausgereift, sondern reifen aus, wie wir durch alle Kriterien der Morphologie beweisen können.

Übrigens belegen die Knochenmarkspunktionen bei perniziöser Anämie, daß Megaloblasten total andere Zellen sind als Normoblasten. Sie stimmen mit dem überein, was ich als erste Generation bei Kaninchenembryonen vor 25 Jahren geschildert habe, und was seit 2 Jahren von Knoll für ganz frühembryonale Stadien beim Menschen gezeigt worden ist.

Die Perniciosa als Mangelkrankheit hinzustellen, erweckt große Bedenken. Die Theorie ist zwar verführerisch; wie aber lebten dann Kranke früher viele Jahre lang vor der Leber-Magen-Therapie? Wie kann man mit einer Mangelkrankheit vereinbaren, daß beim Auftreten eines Carcinoms oder schwerer Tuberkulose alle Bluterscheinungen der Perniciosa verschwinden?

Nach subtotaler Magenexstirpation entstehen nur selten schwere Anämien; aber jeder Fall wird publiziert. Auf meine Anfrage haben v. Haberer, Clairmont und Henschen keinen einzigen Fall aus eigener Erfahrung vorweisen können. In letzter Zeit ist bei einem schweren Fall von Perniciosa im Magen der Leber-Magenfaktor (Addisin) trotz histaminfreier Achylie beim Castleschen Fleischverdauungsversuch positiv gefunden worden. Das Extrakt ergab bei zwei anderen schweren Perniciosafällen stark positive Reticulocytenreaktion und starken Anstieg der Blutwerte. Das stimmt also nicht mit der Theorie.

Nur ein kleiner Teil der Fälle von Magenresektion bekommt Perniciosa, wie auch nur ein verschwindend kleiner Teil bei Bothriocephalus oder Gravidität. Das Problem ist viel verwickelter, und fraglos spielen konstitutionelle Faktoren eine Rolle.

Bei Schönlein findet man alle Anämien, auch diejenigen nach schwersten Blutungen, als Chlorosen hingestellt, und das ging noch Jahrzehnte so. Chlorose ist aber eine Erbkrankheit, und daher sind die Gene lokal häufig oder lokal selten. Niemeyer beschrieb die Häufigkeit für Tübingen, und auch ich konnte das bestätigen. In Zürich ist Chlorose da, aber selten. Wenn wir frühere „Chlorosen“ der Klinik zu Gesicht bekommen, sind wir immer wieder erstaunt, daß alles zur Beweisführung gefehlt hat, selbst die Hämoglobinbestimmung.

Herr Paul Krause (Münster i. Westf.):

Seit der Entdeckung des so genau untersuchten, wiederholt erwähnten Kranken Petri mit der kongenitalen Hämatorporphyrie an der Med. Universitäts-Poliklinik in Bonn haben wir viel auf das Auftreten von Hämatorporphyrin geachtet, wir fanden es wiederholt vermehrt bei Menschen, welche während der Sommermonate infolge starker Bestrahlung starke Hautbräunungen bekamen, am ausgeprägtesten bei einem Angler, bei dem es durch Einwirkung der Sonnenstrahlen zu einer ausgeprägten Sclerodermie der Kopf- und Gesichtshaut gekommen war. Es sollten systematische Untersuchungen über Auftreten der verschiedenen Grade der Hauptpigmentation und Hämatorporphyrinausscheidung erneut mit den neueren Methoden aufgenommen werden. — Unter den vielen Hunderten von Kranken, welche an der Kastschen Klinik (Kast hatte das Mittel in die Praxis nach seiner Entdeckung durch Baumann eingeführt) in Breslau Sulfonal als Schlafmittel genommen hatten, wurden s. Z. nur zwei schwere Vergiftungsfälle beobachtet; die eine Kranke ging unter dem Bilde des Coma zugrunde, es bestand bei ihr eine starke Obstipation; die genaue Sektion, welche von Geheimrat Ponfick bei der ihm Verwandten besonders sorgfältig vorgenommen wurde, ergab einen negativen Befund. Es sollten Tierversuche über das Auftreten von Hämatorporphyrin unter Sulfonaleinwirkung erneut aufgenommen werden, um viele noch ungelöste Fragen zu klären; ich empfehle als Versuchstiere Hunde, bei welchen die Schlafwirkung zuerst gefunden wurde, und Affen.

Herr W. Nagel (Bonn):

Herr Prof. Seyderhelm betonte in seinem Referate, daß die Ursachen der perniziösen Anämie durch die Einführung der Leberbehandlung auch bis heute noch nicht geklärt werden konnten. Die Wirkung auf die Knochenmarkssperre ist einwandfrei, uneinheitlich aber sind auch bis heute noch die Erfahrungen über die Beeinflussung der neurologischen Komplikationen der essentiellen Anämie, über erfolgreiche Behandlung der als Komplikation der Perniciosa seltenen Psychosen ist bislang wenig bekannt. Bei den in der Literatur mitgeteilten Fällen handelt es sich vorwiegend um Krankheitsbilder, bei denen endogene Faktoren nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnten. Dementsprechend mußten auch die Erfolge der Leberbehandlung wechseln. Dagegen müßte diese, rein theoretisch, für exogene Psychosen, die als Symptom einer Perniciosa auftreten, größere Bedeutung haben. Solche Beobachtungen konnten wir an der Medizinischen Universitätsklinik Bonn im Verein mit Herrn Dr. Schmitz von der Bonner Provinzial-Heil- und Pflegeanstalt machen.

Dem Ausbruch der Psychose ging ein monatelanges emotionell-hyperästhetisches Stadium mit hysteriformen Zügen voraus. Es folgten delirante Zustände, kombiniert mit amnestischem Syndrom. Ein anschließendes paranoides Zustandsbild ging auf delirante Erlebnisse zurück, bei denen optische Halluzinationen ängstlichen Inhalts im Vordergrund standen. Daneben bestanden Zeichen ausgedehnter Mycrosis. Hieraus, sowie auf Grund des rein exogenen Charakters der Psychose ließ sich die Wahrscheinlichkeitsdiagnose „Perniciosa“ stellen. Diese konnte klinisch in jeder Weise bestätigt werden: vorgeschichtlich stellten sich einige Jahre zurückliegende perniziös-anämische Symptome heraus, klinisch-symptomatisch ließen sich hochgradige hyperchrome Anämie mit kernhaltigen Jugendformen und Polychromasie, vermehrte Gallenfarbstoffbildung, Glossitis und Achylia gastrica nachweisen. Durch energische Kampolonbehandlung wurde das Delir sofort günstig beeinflußt. Die aus optischen Halluzinationen entstandenen Beeinträchtigungsideen wurden zunächst noch mit Affekt gegen Korrekturversuche verteidigt. Erst nach einigen Wochen täglicher Kampolon-Applikation trat — und zwar in völliger Parallelität zur Besserung des hämato-

logischen Befundes bis zur Norm — langsam eine völlige Rückbildung der psychischen Störungen ein. Neurologisch restierten von den erheblichen myelitischen Symptomen Adynamie, Areflexie und Hypotonie der Extremitäten.

Hierdurch ist erwiesen, daß die als Symptom einer Perniciosa auftretenden exogenen Psychosen durch Kampolonbehandlung geheilt werden können.

Herr Schreus (Düsseldorf):

Zusammen mit Carrié wurden seit 2 Jahren Untersuchungen zur Klärung des Zusammenhanges zwischen Blutfarbstoffwechsel und Porphyrinausscheidung angestellt. Es konnte nachgewiesen werden, daß immer erhöhte Porphyrinwerte auftreten, wenn Blutzerfall im Körper vor sich geht (Demonstration von Kurven). Auch bei Bleivergiftung läßt sich z. B. durch Kampoloninjektionen mit Besserung des Blutbildes ein Rückgang der Porphyrinwerte feststellen. Wir nehmen eine Umwandlung des Hämatins über Protoporphyrin zu Koproporphyrin III an.

Herr H. Bohnenkamp (Würzburg):

Bei Untersuchungen über das Hämoglobin, die seit längerer Zeit in unserer Klinik von uns betrieben werden gemeinsam mit den Herren Bandow, Frese, Thiele, Klaus, fanden wir bei der optischen Bearbeitung der Farbstoffkomponente des Hämoglobins, also des Hämatoporphyrins, einige bisher in der Literatur nach unserer Kenntnis nicht genügend berücksichtigte Besonderheiten. Auch wir studierten Komplexsalzverbindungen des Hämatoporphyrins und es gelang uns in bekannter Weise Cu, Zn, Pb neben Fe in das Molekül einzufügen und die charakteristischen Banden im sichtbaren Gebiet zu beobachten.

1. Bei keiner dieser Verbindungen konnten wir im UV-Gebiet eine Absorption feststellen, die charakteristisch von der des Hämatoporphyrins mit dem flachen Minimum um 2800 Å abweicht. — Unsere Hoffnung, mit seltenen Erden, die ja bei den Absorptions- und Phosphoreszenzerscheinungen so eindrucksvolle schmale Banden, fast Linienspektren, geben, eine Komplexverbindung des Hämatoporphyrins herzustellen, erfüllte sich nicht; wir versuchten es mit Ce, Sm, Nd, La, in einer größeren Anzahl von Lösungsmitteln. Offenbar ist die Zerfallsgeschwindigkeit dieser Komplexverbindungen bei den gewöhnlichen Temperaturen sehr groß, da es nicht zu einer Nachweisbarkeit derselben kommt, während sonst organische Komplexverbindungen der seltenen Erden wohl bekannt sind.

2. Auffallenderweise fanden wir in der Literatur bis heute nicht berücksichtigt das spektroskopische Verhalten des Hämatoporphyrins bei der Behandlung mit konzentrierter  $\text{HNO}_3$ ; Es verschwindet nach einiger Zeit das anfängliche gewöhnliche saure Hämatoporphyrinspektrum und es entsteht eine Lösung, die in der Durchsicht schön leuchtend grün ist, in der Aufsicht einen rosa Schimmer hat; sie zeigt ein zweibandiges Spektrum: 6250—6030 Å und 5760—5530 Å; die Streifen sind stark, an den Rändern mäßig unscharf, der zweite Streifen stärker als der erste; die starke violette Absorptionsbande des Hämatoporphyrins ist geschwächt, was wir quantitativ verfolgt haben. Die Lösung zeigt nicht mehr die für das Hämatoporphyrin kennzeichnende rotgelbe Fluoreszenz.

3. Bei der Durchforschung der verschiedenen Komplexverbindungen des Hämatoporphyrins in verschiedenartigen Lösungsmitteln fanden wir mit Hilfe eines großen lichtstarken Dreiprismenspektrographen von Steinheil eine Rotverschiebung der Absorption mit steigender Temperatur (auch spektroskopisch zu beobachten). Hämatoporphyrin in Essigsäure zeigt eine starke Temperaturabhängigkeit der Absorption (bis 100° C): Der ur-

sprüngleiche Rotstreifen verschwindet; neu auftretende Absorptionen werden stärker und rücken nach dem langwelligen Ende des Spektrums; es erscheint schließlich noch ein mäßig starker Streifen bei 5300 Å. Offenbar handelt es sich um dieselbe Erscheinung, wie sie Treibs beschrieben hat, wonach bei niederen Temperaturen das Spektrum einer Verbindung von einem Molekül Hämatoporphyrin und zwei Molekülen Essigsäure vorliegt; bei höheren Temperaturen treten in zunehmendem Maße Monosalze auf; in diesem Zwischenstadium findet sich eine Mischung von Di- und Monosalzen, wie das Vorhandensein beider Rotstreifen zeigt.

4. Während über Fluoreszenzerscheinungen an Hämatoporphyrinlösungen schon viele Beobachtungen vorliegen (genannt sei u. a. Fischer, Dhéré), ist die Fluoreszenz und erst recht die Phosphoreszenz in festem Grundmaterial u. W. noch nicht untersucht worden. Hierbei haben wir einige bemerkenswerte Feststellungen machen können bei Einlagerung des Hämatoporphyrins in Prolin, Tyrosin und andere Aminosäuren, in komplexe Eiweißkörper und Gelatine; ferner in verschiedenartige Zucker (Pentosen, Hexosen, Polysaccharide), aber auch in Kolloidium. Aus den mannigfachen, in vielem noch weiterer Ausdeutung fähigen Ergebnissen ist hervorzuheben, zunächst, daß überhaupt Fluoreszenz und Phosphoreszenz bei Einlagerung des Hämatoporphyrinmoleküls in feste Substanzen möglich war — wie das ja von anderen nicht biologischen Farbstoffen schon lange bekannt ist; ferner daß sich eine deutliche Abhängigkeit der Leuchterscheinungen vom Grundmaterial zeigte: so war die Phosphoreszenz in manchen Stoffen gar nicht nachweisbar (z. B. Cystin), dagegen in anderen sehr kräftig mit langer Nachdauer (mehrere Sekunden, z. B. Prolin).

Besonders betonen möchten wir dann die Feststellungen über die verschiedene Anzahl der bei Fluoreszenz und Nachleuchten ausgesandten Banden. Ersetzt man nämlich die Beobachtung mit dem Auge, die in allen diesen Fällen rötliches Leuchten erkennen läßt, durch spektrographische Analyse, wie wir dies mit verschiedenen lichtstarken Spektrographen getan haben, so findet man Bandenzahl und -breite mit dem Grundmaterial verändert, in geringerem Maße auch die spektrale Lage. So zeigt Hämatoporphyrin in Traubenzucker drei wohlgetrennte Banden, während im Glykogen nur eine einzige nachweisbar ist; in Gelatine finden wir — wie im allgemeinen bei Lösungen — zwei Banden; desgleichen z. B. bei Prolin. Natürlich haben wir Kontrollen vorgenommen durch vielstündige Belichtungen der nicht mit Hämatoporphyrin versetzten Grundsubstanz, so daß wir sogar Ramanlinien bekamen, aber Verunreinigungen als Ursache der Leuchterscheinungen in dem in Betracht kommenden Gebiet mit Sicherheit auszuschließen sind.

Wir glauben, daß die Fortführung von Untersuchungen von dieser Seite her noch wesentlich neue Tatsachen fördern und Schlüsse auf die Struktur dieser für uns Ärzte so wichtigen Stoffe gestatten wird.

Herr H. Scholderer (Greifswald):

Herr Kämmerer hat auf die Frage hingewiesen, ob Gallenfarbstoffe und Porphyrine in irgendeiner genetischen Beziehung zueinander stehen. Diese Frage, die theoretisch von großer Bedeutung ist, läßt sich experimentell so fassen: Lassen sich bei experimentellen Porphyrien (z. B. Bleivergiftung) Störungen der Bilirubinbildung nachweisen? Am Serumbilirubinspiegel allein läßt sich diese Frage nicht prüfen. Nur der experimentelle Ikterus läßt ein Urteil darüber zu, ob die Bilirubinbildung gestört ist oder nicht. Deshalb untersuchte ich bei bleivergifteten Tieren die Entwicklung des Ikterus nach Cholechusunterbindung und nach Toluylendiamin.

Die Frage stellte sich mir gelegentlich anderer Bilirubinversuche, die ich unter Verzár in Basel ausführte. Die Ergebnisse aus Versuchen, die ich in den letzten Monaten an der Greifswalder Medizinischen Klinik ausführte, seien wegen ihrer Bedeutung für das Referatthema kurz zur Diskussion beigetragen.

Tatsächlich ist es nach vielen erfolglosen Vorversuchen — es kommt sehr genau auf Phase und Stärke der Bleivergiftung an — gelungen, den Ikterus nach Choledochusunterbindung beim Kaninchen und nach Toluylendiaminvergiftung beim Hund durch starke Bleivergiftung zu unterdrücken.

Die theoretischen Folgerungen aus diesen Befunden sind zahlreich — im Rahmen der Diskussion kann nicht darauf eingegangen werden. Es kann diese Störung eine solche des Hb-Aufbaues sein; es kann aber auch heißen, daß deshalb unter Blei kein Bilirubin gebildet wird, weil die pathologische Erythropoese, die die Erythrocyten nicht mehr mit Hb, sondern mit Porphyrin ausstattet, die Bilirubinbildung a priori ausschließt.

Auf eine klinische Folgerung sei noch verwiesen. Nach dem Gesagten wäre zu fordern, daß die Perniciosa niedrige Bilirubinwerte hat, was aber der allgemeinen Lehre widerspricht. Tatsächlich hat mich aber an der Greifswalder Klinik die Beobachtung einer Reihe von Perniciosafällen gelehrt, daß im progressiven Stadium der perniziösen Anämie ebenso wie bei anderen Anämieformen mit gestörter Regeneration (Duesberg) niedrige Bilirubinwerte die Regel sind, während sich höhere Bilirubinwerte mehr in der Remission finden. Ähnlich vermute ich es bei der Bleivergiftung, bei der die bekannte Leberwirkung des Blei dann den Ikterus macht, wenn sie sich gleichsam vor die Knochenmarkwirkung stellt.

Herr W. Grotepass (Utrecht):

Auf die Ausführungen von Herrn Prof. Kämmerer möchte ich folgendes erwidern:

Wenn ich Herrn Prof. Kämmerer gut verstanden habe, hat er während seines Vortrages darauf hingewiesen, daß er unsere Befunde über das Vorkommen des Protoporphyrins in den Erythrocyten normaler Menschen nicht hat bestätigen können. Vielleicht liegen die gegensätzlichen Befunde darin, daß er in der Methode von der unsrigen abweicht. Ich nehme daher hier die Gelegenheit wahr, auf das vorliegende Exemplar der klinischen Wochenschrift vom 15. April 1933 hinzuweisen, in dem unsere Methode ausführlich beschrieben ist. Wir finden in normalem Blut Porphyrin von  $\frac{1}{10}$  bis 1 gamma für 10 ccm, also eine Menge, die ohne weiteres spektroskopisch nicht nachzuweisen ist. Man muß sich also bei kleinen Blutmengen mit der Messung der Fluorescenz im ultravioletten Licht begnügen. Jedoch ist es bei genügend großen Blutmengen in jedem Falle möglich, das vorliegende Porphyrin mittels spektroskopischer Methode als Protoporphyrin zu identifizieren. Auch alle anderen bekannten Eigenschaften weisen auf das Protoporphyrin hin. Die regelmäßige Erhöhung des Protoporphyrins in den Erythrocyten konnten wir in zahllosen Fällen von fieberhaften Krankheiten, Bleivergiftungen usw. feststellen. Als Beispiel möchte ich nur einen Fall erwähnen, bei dem wir durch das Auffinden außergewöhnlich großer Mengen des Protoporphyrins in den Erythrocyten auf genauere Untersuchung des entsprechenden Harnes gelenkt wurden. Bei diesem Bleipatienten fanden sich dann auch so große Quantitäten Koproporphyrin, daß es als Ester in kristallisierter Form isoliert werden konnte. Wir haben hier zum ersten Male im Harn eines bleivergifteten Menschen die Modalität des ausgeschiedenen Farbstoffes als auf Ätioporphyrin III zurückgehend bestimmt.

Wenn ich Herrn Prof. Kämmerer weiterhin recht verstanden habe, so erwähnte er, daß Professor Hijmans van den Bergh bei Leberdurchströmungen mit Blut, dem Protoporphyrin zugefügt war, in der bei dem in diesem Versuche gebildeten Gallenflüssigkeit Koproporphyrin von der Modalität III gefunden habe. Wie jedoch aus der entsprechenden Veröffentlichung hervorgeht, haben wir uns nur dahin ausgesprochen, daß wir die Anwesenheit eines Koproporphyrins festgestellt haben, während jedoch über die Modalität — wird auch wahrscheinlich die III-Modalität vorliegen — nichts ausgesagt wurde.

Herr Nonnenbruch (Prag):

Neben den geläufigen Fällen von paroxysmalen Hämoglobinurie mit Kälteamboceptor und meist positivem Wassermann gibt es auch seltene derartige Fälle, in denen solche Beziehungen fehlen. Über einen solchen Fall, der seit einem Jahr auf meiner Klinik liegt, hat mein Mitarbeiter Schally kürzlich im Prager Ärzteverein berichtet. Alle 4–6 Wochen treten unter Fieber schwere Anfälle von Ikterus mit Hämoglobinurie und Hämoglobinämie auf. Dabei fehlt die Katalase im Harn bei normaler Blutkatalase, wie dies Herr Bingold auch in seinen Fällen beobachtete. Ätiologisch ist in unserem Fall eine Beziehung zu fokalen Infektionen mit hämolytischen Streptokokken wahrscheinlich.

Herr L. Heilmeyer (Jena):

M. H.! Einige Worte zur Methodik. Es ist heute das Leitzsche Absolutcolorimeter mit den Thielschen Graulösungen sehr hervorgehoben worden. Es mag diese Methode zur quantitativen Porphyrinbestimmung, bei der es infolge der Schwierigkeiten der Extraktion nicht auf 10–20% Fehler ankommt, brauchbar sein. Ich warne jedoch dringend für alle exakteren mikroanalytischen Bestimmungen die Thielschen Graulösungen zu verwenden und zwar aus folgenden Gründen:

1. sind diese Graulösungen nicht optisch grau, sondern zeigen in verschiedenen Bezirken des Spektrums sehr erhebliche Abweichungen von der angegebenen Extinktion. Ich selbst fand im Rot Abweichungen bis 16% ( $\epsilon$  0,42 statt 0,5).

2. sind die Thielschen Lösungen nicht haltbar. Von Woche zu Woche ändert sich die Absorptionskurve, wie meine eigenen Messungen an der Universitätsklinik Jena ergeben haben.

3. sind die Thielschen Lösungen nicht lichtecht. Auf Belichtung mit einer Nitralampe tritt eine sehr rasche Änderung der Absorptionskurve auf.

Es ist selbstverständlich, daß ein derartig variables Bezugssystem nicht die Grundlage einer exakten photometrischen Messung sein kann.

Herr W. H. Veil (Jena):

Als wesentliches Ergebnis aus dem Referat des Herrn Seyderhelm glaube ich die Anerkennung der zentral-nervösen Steuerung des erythrostatischen Systems heraushören zu dürfen. Dies ist nicht nur von theoretischer Bedeutung. Für den Praktiker besagt es, daß der „nervöse“ Faktor nie außer Acht gelassen werden darf. Mir sind Fälle bekannt geworden, die durch eigenartigste Symptome ausgezeichnet waren: Erscheinungen echter Polycythämie, d. h. Zunahme der Gesamtblutmenge, erhebliche Zunahme des Blutkörperchenvolumen im Hämatokrit und starkes Zunehmen des relativen Blutbildes. Daneben aber bestand Subikterus, der auf den gesteigerten Blutumsatz bezogen wurde. Auch die Leberfunktion, bestimmt durch Bestimmung des Schwundes intravenös einverleibten Bilirubins, erwies sich als geschädigt. Der Bilirubinspiegel im Blut lag ständig über  $2\text{ mg}\%_0$ . An und für sich ist man in solchen Fällen geneigt und geradezu verpflichtet, eine somatische Krankheit anzunehmen. Lange Zeit bestehende orale Infektion ließ an deren ätiologische Bedeutung denken. Jedoch ließ die Unbeständigkeit seiner psychischen Persönlichkeit den neurotischen Faktor auch immer als richtig erkennen. Die Tatsache, daß auch die Blutwerte wechselten und die Erfolglosigkeit sonstiger Therapie veranlaßten mich, Versuche mit einer Behandlung des vegetativen Nervensystems zu unternehmen. Ich wandte konsequent sympathicotonische Mittel (Ephedrin) an. Der Erfolg war schlagend. Abgesehen von der raschen und außerordentlichen subjektiven Kräftesteigerung wurde das Gesamtblutbild gleichmäßig und normal. Der Bilirubinspiegel des Blutes fiel sukzessiv von 3 auf  $1\text{ mg}\%$  ab, um unter Fortdauer der Behandlung hier zu verharren.

Über einen zweiten Punkt möchte ich meine Genugtuung zum Ausdruck bringen. Es ist die Anerkennung einer Tatsache, die ich vor 5 Jahren von dieser Stelle aus zum erstenmal mit Nachdruck vertrat, nämlich den Abbau des Hämoglobinmoleküls zu den Harnfarbstoffen. Thannhauser trat mir damals auf Grund der bisher bekannt gewordenen chemischen Details entgegen, während die an meiner Klinik von Heilmeyer geübten physikalischen Untersuchungen eindeutige Beweise darstellten. Von größtem Werte erscheinen mir die heute berichteten Befunde Bingolds, die die Brücke zur Niere selbst schlagen. So gesehen darf auch der Befund Hymans van den Bergh, der von Kämmerer angezogen wurde, nicht überraschen, wonach die Porphyrie lediglich am Blutsrum nachweisbar wird. Es muß geschlossen werden, daß Porphyrinabbauprodukte mit dem Urin ausgeschieden werden, und es muß in solchen Fällen photometrisch der Gesamtfarbkomplex des Urins erforscht werden.

Herr Prof. H. Kämmerer (München) Schlußwort:

Ich kann nur zum Teil auf die zahlreichen und anregenden Diskussionsbemerkungen erwidern. Wenn Herr Duesberg meint, bei der Bleivergiftung würde ein Aufziehen des Koproporphyrins auf die Knochen gegen ein Porphyrin des Blutfarbstoffs sprechen, so möchte ich erwidern, daß nach den experimentellen Untersuchungen alle Porphyrine, wenn auch verschieden starke Affinität zum Knochengewebe haben, auch die Blutfarbstoffporphyrine. Zudem handelt es sich bei der Bleivergiftung um Koproporphyrin III. — Das Hämatin, das man bei perniziöser Anämie im Serum findet, scheint ganz dem Serumahämatin zu entsprechen, das bei kongenitaler Porphyrie nachgewiesen wurde, und das anscheinend mit Verdrängung des Hämoglobins aus den Erythrocyten durch Porphyrin zusammenhängt. — Wer sich mit den heute gehörten Forschungsthemen beschäftigt, der möchte Herrn Lüthy um seine Schweizer „Porphyringene“ beneiden, durch die ihm so viele interessanten Fälle zugeführt werden. Das dispositionelle Moment tritt aber nicht nur bei den idiopathischen Fällen deutlich in Erscheinung, wir sehen es, wie ich ja vorhin erwähnte, auch bei den toxischen Formen, z. B. der Sulfonalporphyrie usw.

Zu den interessanten Mitteilungen von Herrn Morawitz möchte ich noch hinzufügen, daß man in den auf Porphyrin verdächtigen Fällen, falls der Urin negativ war, vor allem auch den Stuhl nach fleischfreier Diät und dann auch das Serum untersuchen soll. Scheint es doch, daß auch ein Teil des endogen entstandenen Porphyrins im Stuhl ausgeschieden werden kann. — Herrn Krause möchte ich antworten, daß Sulfonal heute viel zu selten gegeben wird, als daß man an ihm die toxische Porphyrie studieren könnte. Ich möchte aber auf die zahlreichen Barbitursäurepräparate hinweisen, die dauernd gegeben werden und nach deren Gebrauch verschiedene Autoren Porphyrinurie beobachteten. Sensibilisierung für Röntgenstrahlen durch Porphyrine haben Weisbecker und ich bei unseren Mäuseversuchen nicht gesehen. — Bei den Beobachtungen von Herrn Schreus habe ich den gefühlsmäßigen Eindruck, daß bei seinen Kurvenanstiegen nicht immer der Blutzerfall an der stärkeren Porphyrinausscheidung schuld hatte, sondern vielleicht eher manchmal Leberschädigungen. Doch das müßte näher studiert werden. Ob Kampolon wirklich bei der ihrem Typus nach sekundären Bleianämie nützt, erscheint mir fraglich.

Herrn Grottepaß von der Hijmans v. d. Bergschen Klinik möchte ich ausdrücklich versichern, daß die Erwähnung unseres negativen Befundes von Protoporphyrin in den normalen roten Blutkörperchen keineswegs eine Kritik der Utrechter positiven Befunde bedeuten soll. Ich wollte nur auf die Verschiedenheit der Ergebnisse hinweisen. Da es doch ungemein wichtig ist zu entscheiden, ob wirklich in allen normalen roten Blutkörperchen des Menschen Porphyrin vorhanden ist oder nicht, erscheint es unbedingt notwendig, daß beide Parteien sich ihre Methoden einmal ganz genau von Anfang

bis zu Ende bei der Ausführung selbst ansehen. Daß das von Hijmans v. d. Bergh bei der Leberdurchströmung von Porphyrinlösungen gefundene Koproporphyrin nur ein Koproporphyrin III sein könne, nahm ich selbst an, da aus Protoporphyrin durch Organwirkung doch kaum etwas anderes in Frage kommen könnte. — Herr Heilmeyer möchte ich erwidern, daß unsere eigenen Untersuchungen mit der Graulösung uns bisher sehr befriedigt haben. Wie ich von dem anwesenden Erfinder der Graulösung, Herrn Professor Thiel-Marburg höre, stützen sich die Angaben Herrn Heilmeyers hauptsächlich auf bisher unveröffentlichte Nachprüfungen der Zeißwerke, gleichzeitig mit ihrer Veröffentlichung soll auch eine Entgegnung und Richtigstellung Professor Thiels erscheinen. Ich möchte übrigens wegen der scharfen Angriffe, die Herr Heilmeyer gegen die Methode des als Gast unseres Kongresses anwesenden Herrn Professor Thiel richtete, den Antrag an den Herrn Vorsitzenden stellen, Herrn Thiels noch nachträglich das Wort zu erteilen.

Herr Prof. Seyderhelm (Frankfurt a. M.) Schlußwort:

Herr Naegeli hat hervorgehoben, daß die Megalocyten nicht als unreife Formen angesehen werden können, im Gegensatz als „funktionelle Riesen“ zu bezeichnen sind. Ich möchte demgegenüber hervorheben, daß ich in meinem Referat vom Gesichtspunkt der Beurteilung des Blutumsatzes aus auf die Reifungsstörung des Knochenmarks hingewiesen habe. Die Megalocyten sind, wie besonders aus den Versuchen, in denen Blutkörperchen bestimmter Blutgruppen übertragen wurden (Morawitz u. a.) hervorgeht, als besonders kurzlebig anzusprechen. Von diesem Gesichtspunkt aus sind sie als funktionell minderwertig anzusprechen. Zur Frage, ob die perniziöse Anämie eine „Mangelkrankheit“ ist oder nicht, möchte ich bemerken, daß ich die Versuche von Castle über die Bedeutung eines Magenfaktors bzw. eines Nahrungsfaktors deswegen angeführt habe, weil sie von anderer Seite bestätigt worden sind. Inwieweit der Schluß, daß es sich wirklich um eine „Mangelkrankheit“ handelt, richtig ist, muß dahingestellt bleiben. Ich selbst glaube, daß es sich bei der perniziösen Anämie um eine Intoxikation handelt und werde mich demnächst ausführlich an anderer Stelle zu diesem Problem äußern. Was die günstige Beeinflussung psychotischer Komplikationen der perniziösen Anämie durch Leberbehandlung betrifft, von der Herr Nagel berichtet hat, so glaube ich, daß eine solche nur bei psychischen Komplikationen im anämischen Stadium zu beobachten ist, d. h. wenn es sich um Psychose ex anemia cerebri handelt. Bei den Fällen mit schwerer cerebraler Intoxikation bei normalem Blutbefund hilft Leberzufuhr nicht. Dies gilt leider auch noch für die schweren funikulären Myelosen von spastisch-paretischem Typus, die auch durch große Dosen Leber meist nicht zu beeinflussen sind.

Herr Prof. A. Thiel (Marburg) Schlußwort:

Bezüglich der Bemerkungen des Herrn Heilmeyer weise ich darauf hin, daß zwischen den Ergebnissen der Messungen des Interessenkreises der Firma Zeiß und unseren eigenen (im Physikalisch-chemischen Institut der Universität Marburg ausgeführten) noch unerklärte Widersprüche bestehen, auf die ich bei der Erwidern auf die einschlägigen Veröffentlichungen näher eingehe. Wir haben durch Untersuchungen an Kontrollproben aller im Handel befindlichen Graulösungen deren völlige Brauchbarkeit festgestellt.

Was die Haltbarkeit der fertigen Graulösung betrifft, so sind allerdings durch nunmehr einjährige praktische Erprobung neue Erfahrungen gesammelt worden, die zu einer neuen Gebrauchsvorschrift geführt haben. In Verbindung mit der Verwendung der schon seit längerer Zeit empfohlenen unveränderlichen Kontrolllösung gewährleistet diese die Vermeidung jedes Fehlresultats. Die von Anfang an bekannte Lichtempfindlichkeit der Graulösung spielt für die normale Verwendung im Absolutcolorimeter gar keine Rolle.



VII.

**Erfolgreiche operative Behandlung der Schrumpfniere  
im urämischen Stadium.**

Von

**E. F. Müller und W. Rieder (Hamburg).**

(Vortragender: **W. Rieder**, Hamburg, Chir. Univ.-Klinik.)

Mit 2 Abbildungen.

M. H.! Gestatten Sie mir, daß ich Ihrem Herrn Vorsitzenden für die liebenswürdige Aufforderung, hier in Ihrem Kreis als Chirurg und Gast zu sprechen, sehr herzlich danke. Ich bin der Aufforderung um so lieber nachgekommen, als es sich bei dem Vortrag „Erfolgreiche operative Behandlung der Schrumpfniere im urämischen Stadium“ um ein Thema handelt, das Internisten und Chirurgen gleich stark interessiert.

In jahrelangen gemeinsamen Untersuchungen habe ich mit Ihrem engeren Fachkollegen E. F. Müller aus der Schottmüllerschen Klinik den Nachweis erbringen können, daß es im Tierexperiment gelingt, die Niere durch Entnervung vor Kälte- und Infektionsschädigungen zu schützen.

Zu diesen Feststellungen waren wir auf folgende Weise gelangt: Es zeigte sich, daß es auf äußere Kälteeinwirkung und im bakteriellen Schüttelfrost auf vegetativem Wege zu starken Schwankungen in der Nierendurchblutung kommt und, daß wesentliche, anscheinend funktionelle Schädigungen im Stadium der Contraction eintreten. Diese bestehen einerseits in Verminderung der Ausscheidungsfähigkeit für Wasser und harnfähige Substanzen und andererseits im Auftreten von Eiweiß, Erythrocyten und Bakterien im Harn. Bleiben diese Schädigungen lange Zeit bestehen, so kann es zu einer oft sehr weitgehenden Rarefizierung der Gefäße kommen, die auch röntgenologisch nachweisbar ist.

Alle diese Schädigungen können durch Resektion der zur Niere ziehenden vegetativen Nerven vermieden werden. Die entnervte Niere bleibt während stundenlang durchgeführter Bakteriämie ungeschädigt, und selbst monatelang täglich in die Blutbahn gebrachte massive Dosen von Bakterien, die an der normalen Niere zu außerordentlich instruktiven Bildern von Gefäßverminderung führen, rufen an der entnervten Seite keinerlei Änderung in den normalen Gefäßbildern hervor. Der Beweis war erbracht, daß die durch Infektion bedingte Schädigung der Nierenfunktion auf vegetativen Bahnen die Niere erreicht, und legte die Übertragung des Versuches auf den Menschen nahe. Sie ließ sich begründen und verantworten, weil nunmehr neu feststand, daß auf vegetativen Bahnen

Einflüsse mit funktionsschädigender Wirkung den späteren Gefäß- und Parenchymschädigungen vorausgehen bzw. diese erst bedingen, und daß die Möglichkeit besteht, dieselben auszuschalten, solange sie noch nicht zur irreversiblen Gewebsschädigung geführt haben.

In Frage kämen:

1. Fälle von Glomerulonephritis, die keine Heilungstendenz zeigen und bei denen damit gerechnet werden muß, daß vegetative Einflüsse schädigender Art fortbestehen, die bei längerer Dauer den Übergang in eine sekundäre Schrumpfniere bedingen können.

2. Gewisse Fälle der beginnenden malignen Sklerose.

Von diesen Voraussetzungen ausgehend, haben wir bisher vier Fälle operiert. Der erste Fall, den wir operierten und auf den ich näher eingehe, stammte aus der Schottmüllerschen Klinik. In diesem Falle war die Frage, ob eine chronische Nephritis oder eine maligne Sklerose vorlag,

nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Absolut typisch waren die Symptome für keins der beiden Leiden; auf jeden Fall bestand ein eklamptisch-urämischer Einschlag. Die Indikation zur Operation war von Professor Schottmüller persönlich nach reiflicher Überlegung gestellt worden.

Es handelte sich um einen 49 jähr. Kaufmann, der seit 3 Jahren eine Abnahme der Merkfähigkeit und „Druck im Kopf“ bemerkte, und seit  $\frac{3}{4}$  Jahr über zunehmende, seit drei

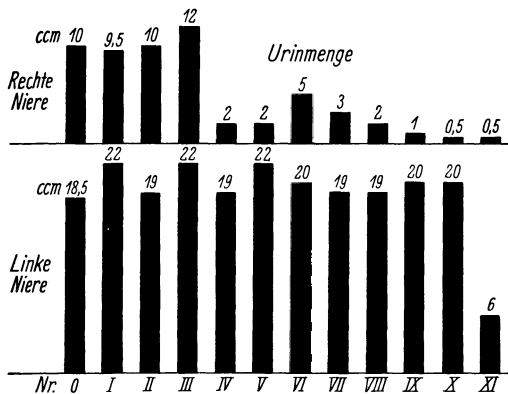


Abb. 1. Vergleich zwischen der 2 Stunden lang durch Ureterenkatheterismus gewonnenen Urinmengen der rechten nicht operierten und der linken operierten Niere. 5 Monate nach der Operation.

Wochen über unerträgliche Kopfschmerzen klagte. Seit dieser Zeit war er nicht mehr in der Lage, sein Geschäft als Kaufmann verantwortlich zu führen. In letzter Zeit dauernder Brechreiz und Abnahme der Hörfähigkeit.

Bei der Aufnahme bot der Patient das typische Bild eines sub-urämischen Zustandes: Schwindelgefühl und unerträgliche Kopfschmerzen, die Tag und Nacht anhalten. Es fällt ihm schwer, einen Gedanken zu Ende zu denken.

Objektiv ergibt die Untersuchung: Blutdruck zwischen 200 und 240. Cor vergrößert, Hypertrophie des linken Ventrikels. Rest-N im Blut 0,052. Im Sediment granulierte Zylinder, wenig Erythrocyten, Albuminurie.

Es traten zwei Krampfanfälle (klonische Zuckungen, Knirschen mit den Zähnen, Schaum vor dem Mund, Zungenbiß, keine Reaktion auf Anruf) von etwa  $\frac{1}{2}$ stündiger Dauer auf.

Mehrfacher Aderlaß und Lumbalpunktion bringen keine wesentliche Änderung.

Da nach vorübergehender subjektiver Besserung — im Anschluß an Lumbalpunktion und Aderlaß — erneut heftige Kopfschmerzen und vermehrtes Erbrechen auftreten, der Blutdruck unverändert hoch auf 220/110 bleibt, der Rest-N wieder ansteigt, so wird die linke Niere nach einer bestimmten ausgearbeiteten Methode, auf die ich hier nicht eingehen kann, entnervt.

Der Erfolg war verblüffend. Die Kopfschmerzen schwanden vollkommen. Nie mehr Erbrechen, die Urinausscheidung war erheblich gesteigert und trat im Gegensatz zu vorher schon in den ersten Stunden nach der Flüssigkeitsaufnahme ein.

14 Tage nach der Operation erklärt der Patient spontan: „Ich fühle mich jetzt wieder frei und unbeschwert, wie seit langer Zeit nicht. Ich merke, meine alten Lebensgeister kommen wieder!“

Der Blutdruck sinkt vom Tag der Operation an fortlaufend ab, betrug bereits 8—10 Tage später 165/80 und hat sich seit Januar bei monatlicher Kontrolle allmählich der Norm genähert. Er beträgt jetzt, fast 9 Monate nach der Operation, 140/90 Hg.

Der Rest-N im Blut ist normal.

Der Erfolg der Operation ergibt sich am eindrucksvollsten aus dem Vergleich des durch Ureterenkatheterismus von uns getrennt rechts und links aufgefangenen Urins. Bei zweimaliger Cystoskopie vor der Operation bestand beiderseits sehr schlechte Flüssigkeits- und Farbstoffausscheidung; obwohl die Ureterenkatheter 1½—2 Stunden liegen blieben, wurden nur wenige Kubikzentimeter Urin entleert.

Nach der Operation schied die linke, entnervte Niere etwa das Drei- bis Vierfache der Flüssigkeit der rechten Niere aus.

Die Konzentration der harnfähigen Stoffe ist auf der entnervten Seite niedriger als auf der nichtentnervten. Dagegen ist die absolute Menge der harnfähigen Substanzen auf der entnervten Seite ganz erheblich höher. Tatsächlich wird also ein Vielfaches der harnfähigen Stoffe in der gleichen Zeit auf der entnervten Seite ausgeschieden.

Die Frage, ob bei entsprechender Verringerung der ausgeschiedenen Menge auf der operierten Seite die Konzentration entsprechend steigen würde, kann nicht beantwortet werden, da auch bei beiderseits geringen Ausscheidungsmengen die operierte Niere stets reichlicher Wasser ent-

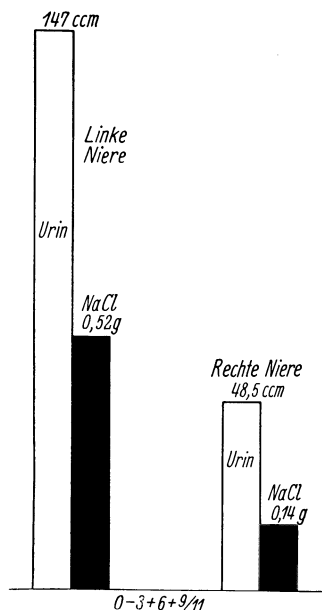


Abb. 2. Vergleich zwischen der Kochsalzausscheidung der operierten linken und der nicht operierten rechten Niere innerhalb einer Stunde.

leerte. Es ist also offenbar, daß auf der operierten Seite die niedrigere Konzentration nur durch die höhere Wasserausscheidung bedingt war.

Der Patient ist jetzt voll arbeitsfähig und kann wieder „14 Stunden täglich ohne erhebliche Abspannung“ sein Geschäft leiten.

Die Funktionsbesserung geht am besten aus einem Vergleich des Wasser- und Konzentrationsversuches vor und nach der Operation hervor.

Während vor der Operation von den verabfolgten 1000 ccm Flüssigkeit in den ersten 4 Stunden nicht einmal die Hälfte entleert wird und die höchste erst spät abends erreichte Konzentration 1028 beträgt, ist 5 Monate nach der Entnervung der linken Niere die gesamte Flüssigkeitsmenge, die verabfolgt wurde, schon nach 4 Stunden ausgeschieden, und zwar ist auf Grund cystoskopischer Untersuchungen festgestellt, daß die Hauptmenge von der operierten Niere sezerniert wird, da bei doppelseitiger Untersuchung das Verhältnis 1:4—5 betrug. Die maximale Konzentration betrug 1031 und wird bereits in den Abendstunden des Wasserversuchs erreicht.

Die weiteren Unterschiede zwischen den beiden Nieren in bezug auf Wasser-, Kochsalz-, Harnstoff- und Kreatininausscheidung werden an einigen Kurven erläutert, die sämtlich auffallend zugunsten der operierten Niere sprechen.

Auch bei einer Harnstoffbelastung (15 g Harnstoff — 400 ccm Flüssigkeit) zeigt sich die erheblich bessere Funktion der entnervten linken Niere gegenüber der nichtentnervten rechten Seite. Es wurden auf der entnervten linken Seite 1,18 g Harnstoff in 124,8 ccm Urin in derselben Zeit ausgeschieden, in der die rechte, nichtentnervte Niere 0,41 g Harnstoff in 38,0 ccm Urin ausschied.

Auch die Kochsalz- und Kreatininausscheidung war auf der entnervten Seite zweimal so groß wie auf der nichtentnervten.

Die operativ erreichte Symptombefreiung des beschriebenen Falles berührt eine große Reihe grundsätzlich wichtiger Probleme. Als wichtigstes die Tatsache: Nicht irreversible, sondern vegetativ bedingte, funktionelle Änderungen im Nierengewebe können bei der malignen Sklerose eine große Rolle spielen. Denn fast ausschließlich funktionelle Störungen sind durch die Entnervung verändert worden, so daß aus dem Ergebnis nur gefolgert werden kann, daß über die nunmehr durchschnittlichen Nervenbahnen funktionsschädigende Impulse zu den klinischen Erscheinungen geführt haben. Vegetative, auf die Niere wirkende Impulse werden damit zu einem wichtigen Faktor für das Zustandekommen des Symptomenkomplexes dieser Erkrankung und geben schon jetzt in geeigneten Fällen den Angriffspunkt zur operativen Behandlung.

Weiterhin tritt die Bedeutung der hauptsächlich funktionell gedrosselten Nieren für die Entstehung der Hypertonie in den Bereich greifbarer Untersuchungsmöglichkeiten. Bei in diesem Fall vorhandener Hypertonie von 200 mm Quecksilberdruck mit starken cerebralen Erscheinungen genügte die Entnervung einer Niere, um eine jetzt schon 9 Monate dauernde Senkung des Blutdruckes herbeizuführen.

Die Operation kann lediglich die vegetativen Impulse auf Nierengefäße und Nierengewebe und dadurch bedingte Veränderungen ausgeschaltet haben.

Wir wissen nicht, ob in jedem Fall gleiche Resultate erzielt werden können, da alles davon abhängt, in einem Stadium zu operieren, in dem es noch nicht in allen Teilen der Organe zu irreversibler Schädigung gekommen ist. Aber die Tatsache, daß es möglich ist, den Blutdruck in der beschriebenen Weise, lediglich durch Resektion der zur Niere ziehenden vegetativen Bahnen, zu senken, beweist, daß durch vegetative Einflüsse im Nierengewebe hervorgerufene Veränderungen Einfluß auf das Gesamtgefäßsystem ausüben können. Nur so ist es zu erklären, wenn ihr Fortfall die vorher bestehenden, an der Hypertonie erkennbaren funktionellen Änderungen des Gesamtsystems aufhebt.

Zur Operation selbst ist zu sagen, daß ein Erfolg auch bei geeignetem Fall nur dann zu erreichen ist, wenn die Niere exakt entnervt wird, d. h. wenn die zahlreichen zur Niere ziehenden vegetativen Bahnen wirklich reseziert werden können. Es gehört deshalb eine genaue Kenntnis der sehr ausgedehnten, zur Niere ziehenden Nervenetze und ihrer verschiedenen Ursprungsgebiete zum Gelingen der Operation. Ein Blick auf das hier demonstrierte Präparat zeigt die fast ungläubliche Vielheit der in Frage kommenden Nervenstränge.

Fast unnötig zu sagen ist, daß nur dann eine Besserung der Funktion von der Operation zu erwarten ist, wenn das Leiden vorwiegend noch auf reversiblen Störungen beruht. Diese Fälle mit Sicherheit zu erkennen, ist noch nicht möglich einfach deshalb, weil wir bisher nicht wissen, wie die Glomerulonephritis verursacht ist, und wann und wie lange diese vegetativ bedingten Veränderungen eine Rolle spielen. Allerdings geht gerade aus unseren Versuchen mit operativen Eingriffen hervor, daß vegetativ bedingte Vorgänge und ihre Folgen gerade für das Fortschreiten dieser Nierenstörungen von Bedeutung sein müssen.

### Zusammenfassung.

Der beschriebene Fall erweitert die Reihe unserer bisherigen gemeinsamen Untersuchungen über die Bedeutung des vegetativen Anteils an der Entstehung von Nierenschädigungen. Während wir bisher den Beweis erbringen konnten, daß Schädigungen der Nierenfunktion durch Infektion und Kälte am normalen Tier über vegetative Bahnen zustande kommen und an der entnervten Niere vermieden werden können, ist jetzt an einem Fall von maligner Sklerose gezeigt, daß ein wesentlicher Anteil an der Entstehung dieser Erkrankung auf vegetative Einflüsse zurückgeht, deren Ursprung noch nicht erkennbar ist.

Es ist weiter gezeigt, daß derartige vegetative Einflüsse auch im voll ausgebildeten klinischen Bilde noch eine wesentliche Rolle spielen können, ehe es zu schwersten irreversiblen Parenchymänderungen kommt.

Schließlich ist erkannt, daß die gleichen vegetativ bedingten noch reversiblen Veränderungen des Nierenparenchyms einen wichtigen Anteil an der bis dahin ebenfalls noch reversiblen Blutdrucksteigerung haben.

**Aussprache.**

Herr Volhard (Frankfurt a. M.):

Der Gedanke, daß Kontraktionszustände der Nierengefäße für das Schicksal des Organes, für die zunehmende Nierenschumpfung verantwortlich sind, ist nicht so neu, wie es nach dem Vortrag des Herrn Rieder den Anschein hat. Ich vertrete diesen Standpunkt seit 20 Jahren sowohl für die akute und chronisch diffuse Glomerulonephritis wie für die maligne Sklerose.

Ich habe auch schon die Folgerung gezogen, und in einem Falle von echter Schrumpfniere, d. h. in einem Falle einer Niereninsuffizienz von Herrn Völcker vor vielen Jahren die Nieren doppelseitig entnerven lassen, leider ohne Erfolg.

Bei den mitgeteilten Fällen — sie entsprechen nicht der Benennung des Herrn Vortragenden, da es sich nicht um wirkliche Schrumpfnieren mit Niereninsuffizienz gehandelt hat — ist nicht recht zu ersehen, wie sich die Wirkung der Entnervung unterscheidet von der bei normalen Nieren, die bekanntlich auch zu Polyurie führt.

Merkwürdig sind folgende Tierversuchsergebnisse meines Mitarbeiters Hartwich. Wenn man Kaolin in den Suboccipitalraum bringt, entsteht eine erhebliche Blutdrucksteigerung. Werden jetzt die Nieren entnervt, so sinkt der Blutdruck ab. Das hat uns einen neuen Antrieb gegeben, auch beim Menschen mit maligner Sklerose die Nierenentnervung zu versuchen. Geeignet wären besonders diejenigen Fälle von genuinem Hochdruck in relativ jungem Alter von ca. 40–50 Jahren und beginnender Retinitis, aber noch guter Konzentration. Aber in diesem Stadium entschließen sich die Kranken nur schwer zu einer so eingreifenden Operation.

Herr Prof. Schottmüller (Hamburg):

M. D. u. H.! Sie werden erwarten, daß ich zu dem eben gehörten Vortrag das Wort ergreife, weil die Operation seitens des Herrn Rieder an einem Kranken ausgeführt wurde, der an meiner Klinik beobachtet und untersucht und dann zur Operation auf die chirurgische Klinik (Prof. Sudeck) verlegt war. Vor allen Dingen aber kommt, wie Sie gehört haben, dem ausgeführten Eingriff eine prinzipielle Bedeutung zu, die sich stützt auf jahrelange, höchst mühevoll experimentelle Untersuchungen, welche mein langjähriger Mitarbeiter E. F. Müller zunächst mit seiner Gattin Frau Müller-Hölscher an meiner Klinik und dann weiter mit Herrn Rieder ausführte. Hätte ich nicht von Anfang an den Einfluß der erwähnten Versuche an den Nieren im Tierexperiment verfolgen und mich schließlich von dem Einfluß der „Entnervung“ überzeugen können, so würde ich mich gewiß nicht entschlossen haben, diese Operation von Herrn Rieder bei einem kranken Menschen ausführen zu lassen. Dazu kommt, daß der Eingriff ein schwerer ist und bei Schwerkranken ausgeführt werden muß.

Es ist nun nicht mit Sicherheit zu sagen, um was für eine Form der Nephropathie es sich im vorliegenden Fall gehandelt hat. Sicher ist, daß, wie Sie gehört haben, die Nierenkrankheit schon seit mehr als 3 Jahren schwerere Symptome gemacht hat und schließlich in den letzten Wochen die Erscheinungen einer eklamptischen Urämie mit Hypertonie und erhöhtem Reststickstoff bestanden haben. Also kann es sich jedenfalls nicht um eine akute Nephritis mit an sich reversiblen anatomischen Veränderungen gehandelt haben. Das wird ja auch unumstößlich durch die verschiedene Funktion der operierten Niere einerseits und der nicht operierten Niere andererseits jetzt 7 Monate nach der Operation bewiesen und ferner dadurch, daß überhaupt die Funktion beider Nieren zusammengefaßt, nur scheinbar eine normale ist, die zwar zum völligen Schwinden der subjektiven Krankheits-symptome geführt, aber doch nicht verdecken konnte, daß noch unter allen Umständen krankhafte Prozesse an beiden Nieren vorhanden sein mußten. Man kann also nicht annehmen, daß durch die „Entnervung“ der einen Niere

nur Spasmen im Nierengefäßsystem beseitigt seien, die nunmehr etwa eine Restitutio ad integrum hergestellt hätten. Und damit möchte ich Herrn Volhard antworten, daß ich nicht etwa seiner Ansicht bin, man müßte nun bei unserem Patienten auch die andere Niere operieren, im Gegenteil, verschiedene Gründe sprechen dagegen. Der Kranke fühlt sich völlig gesund und arbeitsfähig, seine Beschwerden, die jahrelang bestanden, sind verschwunden. Er würde es also gar nicht verstehen, wenn man ihm jetzt noch zu einer zweiten großen Operation raten würde.

Ferner ist die operierte Niere in der Lage, durch Überfunktion in der Wasserausscheidung, wie Sie an den Tabellen gesehen haben, die notwendige Menge an harnpflichtigen Stoffen auszuschcheiden. Ich könnte unter diesen Umständen also gar nicht die Verantwortung tragen, die zweite Operation anzuraten.

Wir haben das Glück gehabt, ich sage das ganz offen, daß die Operation, die auf Grund allerdings zahlreicher Tierversuche uns indiziert erschien, zu einem vorher nicht sicher berechenbaren Erfolg geführt hat. Damit haben wir den Mut und die Berechtigung gewonnen, in ähnlichen Fällen bei einer Krankheit, die bisher jeder Behandlung trotzte, so wie Herr Rieder Ihnen geschildert hat, vorzugehen. Allerdings konnten wir Ihnen nur über einen erfolgreich operierten Fall berichten. Zurückhaltung bezüglich der Aussichten dieser neuen Operationsmethode, die auch, wie ich Ihnen schon sagte, äußerst schwierig ist und einen geschickten Operateur erfordert, ist also geboten. Wenn aber in weiteren Krankheitsfällen ebenso günstige Erfahrungen gemacht werden sollten, dann stehe ich nicht an, zu erklären, daß wir mit dieser neuartigen Behandlungsmethode in der Nierenpathologie an einer Wende stehen.

Übrigens deckt sich die hier von Herrn Rieder besprochene Operation nicht mit der früher bei ähnlichen Fällen geübten Decapsulation.

Herr H. Bernhardt (Berlin):

Gemeinschaftlich mit P. Jungmann habe ich 1924 eingehend über experimentelle Untersuchungen zur Frage der Niereninnervation berichtet, wobei die vom Vortragenden erwähnten Befunde schon sichergestellt wurden. Auch G. L. Rowntree und seine Mitarbeiter haben 1929/30 an der Mayo Clinic Versuchsreihen zur Niereninnervation durchgeführt. Bei einem Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz konnte ich mich 1930 von dem durchaus günstigen Einfluß der Dekapsulation und Denervation der Nieren überzeugen. Der Eingriff wurde in einer Sitzung doppelseitig ausgeführt, da die zuerst freigelegte Niere so geschrumpft war, daß man sich da keinen Erfolg versprechen konnte. Die günstige Einwirkung war von Dauer. (Operateur: Prof. Mühsam, Berlin.)

Herr Prof. W. Falta (Wien):

Ich möchte nur kurz bemerken, daß unter dem Eindruck der von Herrn Volhard erwähnten Kaolinversuchen in meiner Anstalt Versuche im Gange sind, durch Novocaininfiltration der Umgebung des Nierenbeckens die Innervation der Nieren vorübergehend auszuschalten. Ich kann vorderhand nur sagen, daß zahlreiche Versuche an der Leiche durch Herrn Boller ergeben haben, daß die Sache technisch möglich ist, ohne unerwünschte Verletzungen herbeizuführen. Wenn dieses Verfahren den erwarteten Effekt haben sollte, so wäre es auf diese Weise vielleicht möglich, im einzelnen Falle festzustellen, ob die Operation Erfolg verspricht oder nicht.

Herr W. Rieder, Hamburg (Schlußwort):

M. H.! Die von den Herren Vorrednern hier angezogenen Arbeiten waren mir selbstverständlich bekannt. Aber die von uns geschaffene Grundlage für eine operative Behandlung der chronischen Glomerulonephritis und

der malignen Sklerose ist, wie ich in der Einleitung meines Vortrages auseinander gesetzt habe, auf wesentlich anderen Voraussetzungen aufgebaut.

Auch zwei Fälle mit mittelschwerer Glomerulonephritis, die keine Tendenz zur Heilung zeigten, konnte ich durch Entnervung günstig beeinflussen. Ich gehe auf sie nicht näher ein, da die Operation erst wenige Monate zurückliegt.

Betonen darf ich noch, daß die Operation kein gerade leichter Eingriff ist, wenn die Nerven exakt, d. h. in ganzer Ausdehnung, wie ich Ihnen hier an dem von mir hergestellten Nervenpräparat und an farbigen Abbildungen leicht demonstrieren kann, entfernt werden sollen. Einen vierten — allerdings desolaten Fall — mit ausgedehnten cerebralen Erweichungsherden habe ich nach der Operation verloren.

Warnen möchte ich davor, jede maligne Sklerose oder Glomerulonephritis unterschiedlos zu entnerven. Denn von der Operation ist nur dann eine Besserung der Nierenfunktion zu erwarten, wenn das Leiden vorwiegend auf Spasmen beruht.

Das Problem besteht also darin, die zur Operation geeigneten Fälle herauszufinden.

Ich hoffe, daß wir in der paravertebralen Anästhesie nach Laewen ein diagnostisches Hilfsmittel besitzen, um vor der Operation die Reaktionsfähigkeit der Niere prüfen zu können.

## VIII.

### Pathologie der erythrocytären Innenkörper bei Vergiftungen.

Von

Prof. Viktor Schilling, Stellvertretender Direktor der I. Medizinischen  
Universitätsklinik, Berlin.

In der gut bekannten Pathologie des Erythrocyten ist die Entstehung der Ehrlich-Heinzschen Innenkörper oder der „Methämoglobinämischen Innenkörper“ noch ein recht unbekanntes Kapitel.

Mit meinem Mitarbeiter Dr. Ernst Schröder habe ich daher das Studium der „Innenkörperanämien“, über die ich an dieser Stelle schon einmal berichtet habe, fortgesetzt und möchte über einige der neuen Ergebnisse kurz berichten.

Unterzieht man das Blut eines Warmblüters, der mit entsprechenden Dosen eines methämoglobinbildenden Giftes vorbehandelt ist, einer Supravitalfärbung mit geeigneten Farben, insbesondere mit Nilblausulfat, Brillantkresylblau etc., so erscheinen in einzelnen bis zu zahlreichen oder gar fast allen Erythrocyten derbe, rundliche, einfache oder mehrteilige Einschlüsse, die fast kernähnlich aussehen.

Die Frage lautet nun: Sind diese neuen Gebilde exogener Natur, etwa chemische Reaktionen des Hämoglobins auf das eindringende Gift, Teilschädigungen des Protoplasmas, wie Ehrlich vermutete, oder sind sie ein Anzeichen für besondere, im Erythrocyten bereits vorhandene, vorzüglich giftempfindliche Strukturen, die infolge chemischer Abartung darstellbar werden?



Im Giemsaausstrich sind die Innenkörper infolge ihres Hb-Gehaltes gar nicht oder nur schattenhaft im Erythrocyten erkennbar. Sie treten aber blaßblau hervor, wenn man das Blut vor dem Ausstreichen mit Brillantkresylblau vorbehandelt, nach Vonwiller mit Sublimat fixiert und mit Methylviolett nachfärbt; das von Heinz damit noch verwechselte Jollykörperchen, ein echtes Kernderivat, färbt sich dabei kontrastreich rotviolett, ebenso wie es im Giemsapräparat allein das Azurchromatinrot annimmt.

Ganz besonders eindrucksvoll wird Masse und Form des Innenkörperchens, wenn man eine hämolytische Färbung am getrockneten, unfixierten Ausstriche vornimmt, z. B. mit Giemsalösung, worauf die Innenkörper als scharf rötlich konturierte, blaßblaue Kügelchen im farblosen Stroma hervortreten. Diese Darstellbarkeit beruht auf der wichtigen Eigenschaft einer fast absoluten Resistenz gegen wässrige Lösungen. Ungefärbt erscheinen sie stark lichtbrechend, lipidartig.

Wir haben, wie auch die früheren Untersucher, beim Menschen, wie bei den kleinen Laboratoriumstieren die Körper in sehr ähnlicher Weise darstellen können; allerdings gibt es doch gewisse morphologische Besonderheiten, wie z. B. die auffällig oberflächliche Lage beim Hunde, die besonders leichte Darstellbarkeit bei der Katze, die häufigere Polymorphie bei der Maus.

Sehr eigenartig ist der Beginn der Innenkörperbildung, im Serienversuch verfolgt. Etwa 2 Stunden nach der starken Vergiftung mit Toluyldiamin-Pyrodinmisch sieht man in fast sämtlichen Erythrocyten zunächst kleine punktartige „Randkörnchen“ auftreten, die mit den weiteren Stunden an Größe zunehmen, bis nach etwa 8—12 Stunden das bisher übliche Bild erreicht ist. Nach 24 Stunden sind die Körper noch größer geworden. Bisher gelang es noch nicht, durch direkte Beobachtung festzustellen, ob sich das erste Körnchen durch Quellung, Apposition oder durch Anfärbung benachbarter Teile vergrößert, doch ist letzteres wahrscheinlicher.

Überraschend war für uns, daß die Darstellung der Innenkörper am lebensfrischen Blutkörperchen auch *in vitro* in etwa den gleichen Zeiträumen und Formen gelang, was bisher in der deutschen Literatur verneint wurde; wir fanden jedoch eine amerikanische Arbeit von Bratley, Burroughs, Hamilton und Kern, die die gleichen Beobachtungen berichten. Hiermit ist das experimentelle Arbeiten sehr erleichtert und wir haben sehr zahlreiche Substanzen auf ihre innenkörperbildenden Fähigkeiten untersucht. Kurz zusammengefaßt sind es auch die *in vivo* allein wirksamen Nitro- und Amido-Verbindungen, außerdem Kaliumnitrit, Schwefelharnstoff, Guanidine, die wohl sämtlich über die Phenylhydroxylamine, die aus ihnen durch Oxydation oder Reduktion entstehen, wirksam werden (Lipschütz).

Für einige Substanzen erscheint der chemische Prozeß jedoch nicht so einfach, z. B. für Kalium chloricum.

Darstellung im normalen Erythrocyten: Die wichtigste Frage ist nun, ob es gelingt, auch im normalen Erythrocyten bereits

einen Innenkörper gleicher Art aufzufinden. Frühere Untersuchungen haben mich von seiner Existenz überzeugt. Dargestellt wurde schon von Roberts ein aus den Erythrocyten körperlich heraustretendes Gebilde bei Anwendung von Tanninlösungen. Auch im Erythrocyten sind mancherlei Pseudokerne, Nucleoide etc. mit verschiedenen Färbungen gezeigt, deren wirkliche Existenz aber stets angezweifelt wurde.

Um so wichtiger ist es, daß es bei Katzen gelingt, durch einfache hämolytische Färbungen auch im normalen Erythrocyten schon ein kleineres, aber sonst ganz ähnliches, etwas Hb-resistentes Gebilde nachzuweisen. Auch im menschlichen Erythrocyten gelang mir gelegentlich der Nachweis durch Eisenbeizungen am halbgelösten Erythrocyten. Wirklich eindrucksvolle Bilder ermöglicht aber erst die modifizierte Golgi-Methode, die wir von den Amerikanern Jordan, Kindred und Beams übernommen haben. Mit dieser Methode wird eine dem Golginetz anderer Zellen entsprechende kranzartige Zeichnung um die Delle des Erythrocyten dargestellt; innerhalb, manchmal auch außerhalb oder einliegend findet sich aber auch ein feines Bläschen, das augenscheinlich dem Innenkörper entspricht, in pathologischen Erythrocyten viel deutlicher ist und Beziehungen zu einigen dunklen Körnchen hat, die als „Randkörnchen“ bezeichnet werden. Auch den Austritt dieser Bläschen als feste Körperchen kann man beobachten. Die beginnenden Innenkörperbildungen erscheinen in der Golgifärbung eher als Randkörnchen, Diplosome und sogar feine bipolare Stäbchen. An den pathologischen Körpern fällt die Neigung zum Austreten aus dem Erythrocyten besonders ins Auge; auch ganz freie Körper sind nicht selten.

Diese neuen Verfahren haben also meine alte Idee des vollständigen, mit allen Attributen der strukturierten Zelle versehenen Erythrocyten wieder bestätigt (Verfasser, Michaelides). Die Realität seiner Strukturen wird bekräftigt durch den Vergleich mit der Innenstruktur der Plasmazellen, wie sie Axel Walgren etwa gleichzeitig 1912 veröffentlichte. Mir selbst gelang später der Nachweis der gleichen Grundstruktur in Myeloblasten mit Golgi-Giemsafärbung.

Der fundamentale Irrtum der meisten früheren Arbeiten, aber auch noch der sonst sehr übereinstimmenden Arbeit von Gutstein und Wallbach, ist die Identifizierung dieser Strukturen mit dem ehemaligen Kern. Es läßt sich jedoch mit absoluter Bestimmtheit erweisen, daß der Kern irgendwie eliminiert wird, nach meiner, auf Schnellfixationen des Blutes gestützten Theorie durch physiologische Umwandlung in den „Plättchenkern“, der dann zum Blutplättchen wird. Besonders bei Anämien gelang es, an sehr vielen jüngeren Erythrocyten absolut kernartig fixierte und gefärbte Blutplättchen im engsten Zusammenhange mit den Erythrocyten zu zeigen.

Ebensosicher gelang es aber auch in Leukocyten und Normoblasten die paranucleäre Lage und Natur des Innenkörpers festzulegen. Auch nach Austritt des Kernes bleibt das Innenkörperchen in der nun

kernlosen Zelle darstellbar. Über unsere Versuche am dauerkernigen Blute werden wir anderenorts berichten.

Ich unterscheide also im Erythrocyten den Kern oder Plättchenkernrest, eine helle Masse, die als „Glaskörper“ die Delle erfüllt, in oder an ihr das „Kapselkörperchen“, wie das Innenkörperchen wegen seiner Form benannt wurde, eine anschließende, centrosomenartige „Randkörnchengruppe“. Das Golginetz liegt etwa an der Grenze des Glaskörpers zum Hämoglobinteil. Dazu kommen dann noch die Stroma- und Membranstrukturen, die wir hier übergehen.

Ein Schema von Schröder zeigt die verschiedenartige Umbildung dieser Grundformen zu den pathologischen Gebilden, die uns seit langem hämatologisch bekannt, aber vielfach unerklärbar waren.

Unter ihnen bedeutet der „Kapselkörper“ augenscheinlich einen höchst eigenartigen, für Blutgifte besonders empfindlichen, irgendwie mit der Hb-Bildung verknüpften Zellapparat. Seine pathologische Umbildung beruht anscheinend auf chemischer Veränderung, ist aber nicht ohne weiteres als chemische Reaktion, sondern nur durch Annahme eines eigentümlichen biologischen Vorganges, der sich zwischen dem Erythrocyten und dem eindringenden, Hb-zerstörenden Gifte abspielt, verständlich.

Während das Met-Hb als einfache chemische Reaktion in Minuten nachweisbar wird, entstehen die Innenkörper erst langsam nach Stunden. Temperierungen des Blutes ergaben, daß oberhalb 48—50° die Innenkörperbildung *in vitro* fast ausfällt, in der Nähe der Körpertemperatur ihr Maximum hat und bei Zimmer- und Eisschranktemperatur immer mehr gehemmt wird. Bei Eiweißkoagulierung in der Hitze entfällt die Innenkörperbildung ganz, was bei chemischer Reaktion nicht so verständlich wäre.

Über weitere Befunde, die für vitale Vorgänge sprechen, werden wir nach Abschluß unserer Versuche berichten; z. B. zeigte sich, daß eine im Leberextrakt enthaltene thermostabile Substanz hemmend wirkte; weiter ergab sich, daß die Einwirkung des Zusatzes verschiedener Anionen auf die Innenkörperbildung nur durch die Annahme vitaler Reaktion erklärt werden konnte, denn die Verstärkungen und Hemmungen entsprachen nicht dem Massenwirkungsgesetz.

Das Studium dieser Erscheinungen ist ganz besonders geeignet, uns neue Einblicke in das intracelluläre Geschehen zu erbringen und bedeutet daher das vielleicht interessanteste Kapitel der Pathologie des Erythrocyten<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Anmerkung. Kurzen Überblick über die morphologische Pathologie der Erythrocyten mit einigen Literaturhinweisen s. Medizinische Welt H. 15 u. 16, 1933.

## IX.

**Beitrag zur Größe der Erythrocyten.**

Gleichzeitig eine neue photographische Methode zur Größenbestimmung der Erythrocyten.

Von

Privatdozent Dr. Franz Schlumm (Köln).

Mit 4 Abbildungen.

Aus mannigfachen Gründen hat die Größenbestimmung der Erythrocyten sich hauptsächlich aus methodischen Schwierigkeiten bisher nicht den Platz einer allgemein üblichen klinischen Untersuchungsmethode erobern können. Die Messung von 100–200 roten Zellen mit dem Objektmikrometer stellt eine ziemlich anstrengende und ermüdende Arbeit dar und nimmt infolgedessen die Möglichkeit starker subjektiver Mängel in Kauf. Ebenso schwierig ist das Nachzeichnen auf der Mattscheibe mit nachfolgender Ausmessung, wie es einige Autoren empfohlen haben. Demgegenüber besteht die genaueste und bequemste Methode in der Herstellung von Mikrophotogrammen mit nachfolgender Ausmessung mit dem Zirkel. Diese Methode hatte jedoch bisher den Nachteil der erheblichen photographischen Arbeit und der Kostspieligkeit, da außer der Herstellung einer Platte auch eine Kopie angefertigt werden muß und im allgemeinen zum Auszählen von 200 Zellen 12–16 Aufnahmen gemacht werden müssen.

**Methodik.**

H. Schulze und ich versuchten daher die roten Blutzellen direkt auf Bromsilberpapier aufzunehmen und kamen so zu einer Methode, die den bisherigen an Einfachheit und Exaktheit weit überlegen ist. Fast jedes im Handel erhältliche Vergrößerungspapier ist dazu geeignet. Besonders gute Bilder ergibt ein hartes, glänzendes Papier. Zum Einlegen in eine gewöhnliche Plattenkassette bedienen wir uns kleiner Blecheinsätze, in die das Papier eingeschoben wird, um dann mit dem dünnen Blech von der Dicke einer photographischen Platte ebenso wie diese in die Kassette eingelegt zu werden. Als Kamera benutzten wir die kleine Hegener-Vertikalkamera von Zeiss, als Lichtquelle eine kleine Bogenlampe der Fa. Leitz. Da wir mit Trockenpräparaten arbeiteten, konnten wir ebensogut eine Glühlampenbeleuchtung anwenden, nur wurden die Belichtungszeiten dadurch entsprechend länger. Als feststehende Vergrößerung wählten wir 1:1000, die wir mit einer 70fachen Fluoritölimmersion ( $\frac{1}{10}$  a) und einem Periplanokular von Leitz mit einer 8fachen Vergrößerung und dem 40 bis 50 cm langen Balgauszug mühelos erreichten. Die Bilder zeichneten sich durch eine fast völlige Bildfeld-

ebnung aus, was bei stärkeren Ölimmersionen nicht erzielt wird. Zur exakten Bestimmung der Vergrößerung bedienten wir uns eines von der physikalisch-technischen Reichsanstalt doppelt geeichten Objektmikrometers von Zeiss. Zwischen Lampe und Planspiegel schalteten wir ein flüssiges, mittelstarkes Grünfilter. Die Belichtungszeit beträgt etwa das 5–10fache einer photomechanischen Platte. Bei Bogenlicht betrug die Zeit in unserer Anordnung etwa 10 Sekunden (s. Abb. 1).

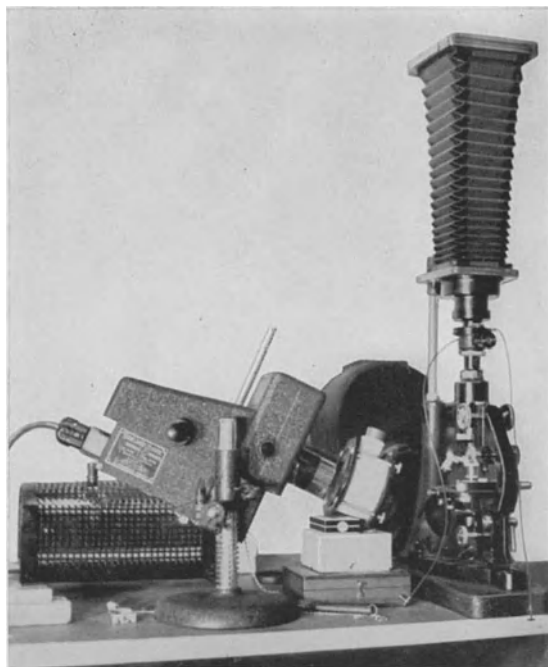


Abb. 1.

### Präparate.

Auf Grund der früheren Untersuchungen anderer Autoren, die keine wesentliche Unterschiede zwischen feuchten und trocknen Präparaten fanden, wählten wir die bequemere Technik des ungefärbten Trockenpräparates. Nach Einstich in die gereinigte Fingerbeere entnahmen wir mittels eines  $20 \times 50$  mm breiten Deckglases einen Tropfen Blut, der sofort möglichst gleichmäßig zwischen zwei Deckgläsern ausgezogen wurde. Das Deckglas wurde auf einem planparallelen Objektträger, der mit einer Schwankungsbreite von  $5 \mu$  die gleiche Dicke wie das Objektmikrometer hatte, fixiert mit der Schicht zur Glasseite. Es wurde so erreicht, daß das Immersionsöl nicht mit den Blutkörperchen selbst in Berührung kam. Versuche mit dem Immersionsöl unter dem Deckglas

ergaben, daß eine Verkleinerung der Erythrocyten um etwa 4–10% eintritt; dabei handelt es sich lediglich um einen optischen Effekt, wie es später gezeigt werden soll.

#### Ausmessen.

Das Ausmessen der Photogramme, von denen regelmäßig 12–16 hintereinander hergestellt wurden, geschah mittels Stechzirkel und Präzisionsmaßstab aus Neusilber. Es wurden stets zwei Durchmesser gemessen. Das Mittel aus dem größten und dem kleinsten ergab den eigentlichen Erythrocytendurchmesser. In fast allen Fällen wurden 200 Zellen gemessen. Für klinische Zwecke erscheinen auch 100 Zellen als eine genügende Anzahl, um die wesentlichen Veränderungen genau erkennen zu können. Es empfiehlt sich allerdings dann die Untergruppen nicht zu klein zu wählen, weil dadurch Unregelmäßigkeiten bei den graphischen Aufzeichnungen in Erscheinung treten, die wohl sicher auf Zufälligkeiten infolge der kleinen Zahl beruhen. Am besten faßt man die auf  $\frac{1}{10}\mu$  genau ausgemessenen Zellen in Gruppen mit Unterschieden um jeweils  $\frac{1}{2}$  oder  $1\mu$  zusammen.

#### Fehlerquellen.

Vergleichende Untersuchungen mit Photogrammen auf Platten und auf Papier, die deshalb notwendig waren, weil Veränderung in der Ausdehnung der Emulsionsschicht des Papiers Fehler hätte ergeben können, zeigten, daß zwar eine Ausdehnung im feuchten Zustande besteht, daß aber nach dem Trocknen die alte Größe wieder genau erreicht wird. Zur Erzielung von Hochglanzbildern empfiehlt es sich jedoch statt Glasplatten nur Filme zu verwenden. Auch soll die Trocknung nicht zu schnell erfolgen. Bei derartiger Behandlung erzielten wir regelmäßig bis auf Bruchteile von Millimetern die gleiche Länge wie sie vor dem Entwicklungsprozeß bestanden hatte. Die Unterschiede zwischen Papier und Platte liegen unterhalb der Fehlergrenze des Ausmessens. Andere Fehler können nur noch durch eine schlechte Beleuchtung oder eine ungenügende Randschärfe entstehen. Wir deckten aus letzterem Grunde regelmäßig die Bilder bis auf eine runde Centralpartie ab. Auch Fehler im Kreuztisch können eine ungenügende Ebnung des Bildes hervorrufen.

#### Ergebnisse.

Bei unseren Untersuchungen wandten wir das Hauptinteresse der klinischen Fragestellung nach der Wirksamkeit parenteral verabreichter Leberpräparate zu, insbesondere aber der Frage, ob bei der heutigen Injektionsbehandlung in jedem Falle eine völlige Rückkehr zu der normalen Größenverteilung der Erythrocyten eintritt. Wir hatten infolge der poliklinischen Weiterbehandlung der klinischen Fälle Gelegenheit diese Fälle bis zur bestmöglichen Besserung zu verfolgen. In den später erwähnten Fällen handelt es sich ausnahmslos um Fälle, die seit Beginn der Campolonära bei uns dauernd in Behandlung stehen. Wir legten besonderes Interesse darauf festzustellen, ob Fälle dabei auftreten, bei denen sich eine weitere Behandlung erübrigt und wie sich hierbei die

Erythrocytengröße verhält. Es ergab sich dabei, daß man aus dem Verhalten der Blutkörperchengröße nach der Behandlung wichtige prognostische Schlüsse auf den weiteren Verlauf und die weiter notwendige Behandlung ziehen kann.

Wir fanden beim Normalen eine durchschnittliche Erythrocytengröße von 7,7 bis 8,2  $\mu$ . Dabei liegen die höchsten Prozentzahlen zwischen 7 und 8  $\mu$ . Die früher gemachten Beobachtungen von einer Verschiebung bei der sekundären Anämie nach der Seite der kleinen Zellen hin und bei der Perniciosa nach der Seite der großen Zellen hin konnten wir wenigstens, was die Biermersche Krankheit betrifft, regelmäßig bestätigen. Wir sahen bei der Perniciosa im ausgeprägten Stadium die von allen Autoren beschriebenen Veränderungen, und zwar in dem Ausmaße, daß Zellen von 12  $\mu$  gar keine Seltenheiten waren.

Es erschien uns in klinischer Hinsicht die Frage wichtiger: Unter welchen Voraussetzungen tritt eine völlige Wiederherstellung der Größenverteilung unter den Erythrocyten ein? Dabei zeigte es sich, daß man zwei Gruppen von Fällen unterscheiden kann, zunächst solche, bei denen nach Erzielung der normalen Farbstoff- und Erythrocytenwerte eine völlig normale Verteilung der Erythrocytengröße eintritt. Es waren ausnahmslos die Fälle, bei denen wir längere Zeit die Injektionsbehandlung aussetzen konnten, ohne daß eine Verschlechterung eintrat. Häufig war eine positive Wa.R. vorhanden, die dann jedesmal eine antiluetische Behandlung zur Folge hatte. In der zweiten weniger häufigen Gruppe sahen wir Fälle, bei denen trotz bester Wiederherstellung der Blutfarbstoff- und Zellzahlen eine deutliche Veränderung bestehen blieb, die sich in einer Vergrößerung des mittleren Durchmessers und einer deutlichen Verschiebung der Prozentzahlen nach der Seite der großen Zellen hin zeigte. In diesen Fällen ergab sich klinisch, daß beim Aussetzen der Behandlung sofort eine starke Verschlechterung des Blutbildes eintrat. Es sind die Fälle, die in Dauerbehandlung bleiben müssen. Für gewöhnlich genügt die Injektion von wöchentlich 4—5 cem Campolon oder eines anderen Leberpräparates.

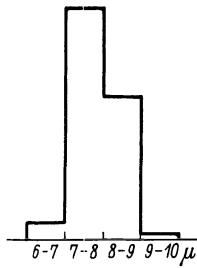
#### Krankengeschichten:

Fall 1. 46jähr. Mann mit Pupillenstarre und positiver Wa.R. wird völlig anämisch mit 30% Hb aufgenommen. Nach dem Blutbild einwandfrei Perniciosa. Vermehrter Gallenfarbstoffgehalt im Blut. Zungenerscheinungen. Auf Campolon normaler Anstieg auf 95% Hb. Erythrocyten 4,8 M. Anschließend antiluetische Behandlung. Bisher 4 Monate ohne Leberextrakt. Mittlerer Durchmesser 8,16  $\mu$ . (Abb. 2).

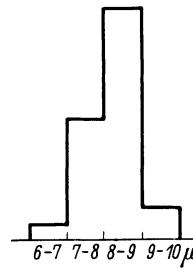
Fall 2. 64jähr. Frau mit 60% Hämoglobin aufgenommen. Klinisch einwandfrei Perniciosa. Zungenerscheinungen. Bilirubinvermehrung im Blut. Leichte Stenose des Dünndarmes. Durchfall. Wird durch Hepatrat auf 95% Hämoglobin gebracht. Erhält jetzt einmal im Monat Campolon. Letztes Blutbild: 89% Hb und 4,7 M. rote. Mittlerer Durchmesser 7,58  $\mu$ . Bisher kein Rückfall trotz geringer Leberextraktmenge. (Abb. 3).

Fall 3. 25jähr. Frau in höchster Lebensgefahr mit 22% Hb aufgenommen. Positive Wa.R. Unter Campolon Besserung auf 78% Hb und 3,86 M. rote. Seither Stillstand des Hämoglobins, jedoch auch ohne Leberextrakt kein Absinken. Mittlerer Durchmesser 7,32  $\mu$ . (Abb. 4).

Fall 4. 66jähr. Mann, wegen Carcinomverdachts auf die chirurgische Abteilung aufgenommen. Einwandfreies Perniciosablutbild. Zungensymptome, myelitische Erscheinungen. Unter Hepatrat Ansteigen auf 96% Hb und 4,08 M. rote. Zu dieser Zeit mittlerer Durchmesser 8,58  $\mu$ .



Normalfall.  
Mittl. Dm.: 7,78  $\mu$ .



Perniziöse Anämie.  
Mittl. Dm.: 8,16  $\mu$ .

Abb. 2.

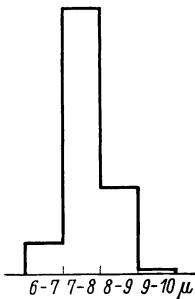


Abb. 3.  
Perniziöse Anämie.  
Mittl. Dm.: 7,58  $\mu$ .

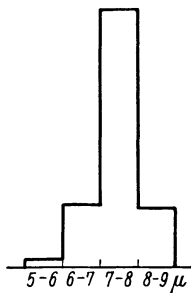


Abb. 4.  
Perniziöse Anämie.  
Mittl. Dm.: 7,33  $\mu$ .  
78% Hb. 4 · 100 000 E.

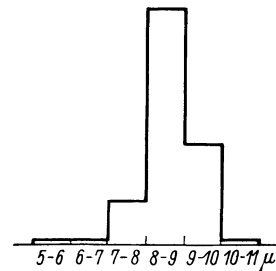


Abb. 5.  
Mittl. Dm.: 8,58  $\mu$ .  
Hb. 98% E 4,08 Mill.

Statt des Leberextraktes wird ein Aminosäuregemisch der I. G. Farbenindustrie gegeben. Absinken des Hb auf 72%. (Abb. 5).

Ein ähnlicher Fall steht noch im Versuch und kann noch nicht als abgeschlossen gelten.

Wir sehen somit ein völliges Parallelgehen der Erythrocytengröße mit der Notwendigkeit der Behandlung. Aus dem Blutbild allein hätte man in dem letzten Falle die Notwendigkeit einer weiteren Behandlung nicht erkannt. Zweifellos handelt es sich um zwei klinisch ganz verschiedene Formen. Die eine besitzt das Perniciosablutbild nur als ein Symptom einer anderen Krankheitsursache (Lues, Darmbeschwerden,



Botriocephalus usw.). In der zweiten Gruppe, für die allerdings bisher nur wenige sichere Fälle beobachtet wurden, bringt auch die völlige Wiederherstellung des Blutfarbstoffs keine endgültige Heilung. Man muß annehmen, daß die Knochenmarksschädigende Noxe weiter fortbesteht. Ich möchte noch nach dem heute morgen von Seyderhelm in seinem Referat gemachten Ausführungen annehmen, daß es sich um die beiden gleichen Gruppen handelt, die er als konstitutionelle und konditiale perniziöse Anämie gekennzeichnet hat. Wir hatten die Möglichkeit, allerdings nur im geheilten Stadium, mittels der Größenbestimmung diese beiden Gruppen scharf voneinander zu trennen. Unter diesen Umständen erscheint die Bestimmung der Erythrocytengröße als eine wichtige klinische Untersuchungsmethode, deren weiterer Ausbau dringend notwendig ist.

## X.

### **Zur Physiologie und Pathologie der Erythrocytenregulation.**

Von

**L. Heilmeyer (Jena), Med. Univ.-Klinik.**

Mit 5 Abbildungen.

M. H.! Ich möchte im folgenden einige wesentliche Ergebnisse von Untersuchungen berichten, die in den letzten 2 Jahren zusammen mit verschiedenen Mitarbeitern an der Medizinischen Universitätsklinik Jena, z. T. in Zusammenarbeit mit der Psychiatrischen und Nerven-klinik Jena, über die Erythrocytenregulierung gewonnen worden sind. Im Interesse der notwendigen Kürze kann es sich hier nur um die Wiedergabe einzelner charakteristischer Resultate handeln, welche den Regulationsvorgang besonders deutlich vor Augen führen. Den Ausgangspunkt unserer ganzen Betrachtung bildete folgende, gemeinsam mit Gitter, gemachte Beobachtung: Injiziert man eine quantitativ abgemessene Menge Hb. intramuskulär einem Versuchstier, so erhält man so gut wie niemals die Abbauprodukte des Hb. quantitativ in den Ausscheidungen wieder. Vielmehr erhält man sehr häufig eine viel größere Menge von Abbauprodukten als der injizierten Hb-Menge entspricht. Die Erklärung dieser merkwürdigen Erscheinung liegt darin, daß das injizierte Hb. sowohl die physiologische Hämolyse als auch gleichzeitig den erythropoetischen Apparat beeinflußt. Beide Systeme werden in einen Reizzustand versetzt. Es kommt zu vermehrter Neubildung und gleichzeitig zu gesteigertem Zerfall. Erythropoese und Erythrolyse sind aufs engste miteinander gekuppelte Funktionen, welche durch ein Regulationssystem verbunden sind. Diese funktionelle Verknüpfung läßt sich auch bei anderen erythropoetischen Reizwirkungen beobachten. So

erhielten wir bei unseren Studien über die blutbildenden Wirkungen des Höhenklimas auf der Zugspitze (gemeinsam mit Recknagel und Albus) folgendes Bild (Abb. 1).

Mit dem Übergang ins Höhenklima tritt nicht nur eine vermehrte Knochenmarkstätigkeit, erkennbar an der Reticulocytose, ein, sondern gleichzeitig fällt schlagartig die Urobilinausscheidung im Stuhl auf beträchtlich niedrigere Werte ab. Nach der Abfahrt ins Tiefland steigen die Urobilinwerte wieder stark, z. T. über die Ausgangswerte, an. In diesem Falle sehen wir also eine vermehrte Tätigkeit des erythropoetischen Systems und damit gleichzeitig eine Hemmung der physiologischen Hämolyse — also eine Regulation, die im Dienste der Vermehrung des Gesamt-Hb-Bestandes steht. Genau dasselbe läßt sich bei der Wirkung des Eisens bei sekundären Anämien beobachten, wie folgendes Bild zeigt (Abb. 2).

Auch hier starke Verminderung der Hämolyse neben enormer Steigerung der erythropoetischen Vorgänge. Merkwürdigerweise wirkt intravenös gegebenes Eisensalz genau umgekehrt und führt zu einer schlagartigen Hemmung der Knochenmarkstätigkeit. Es ist unmöglich, diese Dinge mit einer reinen Materialwirkung des Eisens zu erklären, wie man vielfach angenommen hat. Vielmehr setzen sie ganz spezifische Reizwirkungen voraus.

Nun zur Analyse dieses Regulationsmechanismus. Nachdem Rosenow und Hoff gezeigt haben, daß die Leukocytenzahl im Blute vom Gehirn aus beeinflußt werden kann, war es naheliegend, auch die Erythrocytenregulation als eine centrale Regulation anzusehen. Gemeinsam mit Ginzberg konnten wir dann bei cerebralen Erkrankungen eindeutige Störungen dieser Regulation, besonders im Gefolge von intracerebralen Eingriffen (Encephalographien) in großem Umfang nachweisen. Experimentell gesichert wurden diese Versuche durch gemeinsam mit der Psychiatrischen und Nervenlinik Jena (Ginzberg) durchgeführte Hirnstichversuche. Ich möchte Ihnen aus der großen Zahl dieser Untersuchungen nur ein Beispiel herausgreifen, das besonders schlagend ist (Abb. 3).

Auf den durch das rechte Auge des Kaninchens in das Diencephalon geführten Stich hin erfolgt eine gewaltige Ausschüttung von Reticulocyten aus dem Knochenmark, die viele Tage anhält. Gleichzeitig geraten Temperatur und Leukocyten in Unordnung. Wesentlich ist, daß der Erythrocyten Spiegel dabei nicht ansteigt, so daß eine gleichzeitige Steigerung auch der hämolytischen Vorgänge gefordert werden muß. Ich kann Ihnen hier den Sitz der Läsion zeigen (Abb. 4). Es finden sich zwei Infiltrationsherde in der Regio subthalamica sowie im Bereich des ventralen Thalamuskerns. Dieser Versuch weist also auf einen wahrscheinlichen Sitz der Erythrocytenregulation in jenem Gebiet, von dem aus die meisten vegetativen Funktionen gesteuert werden. Übereinstimmend mit diesen Versuchen konnten wir bei Halsmarkdurchschneidungen am Hunde (gemeinsam mit Sundermann und Sung) das Ausbleiben

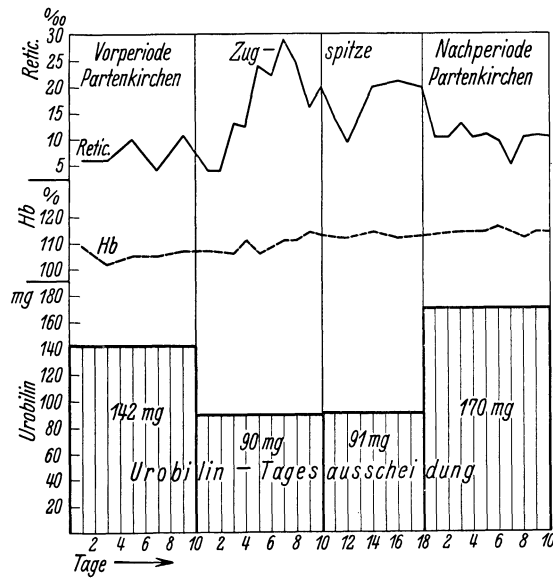


Abb. 1. Blutbildung und Blutzerfall im Höhenklima.

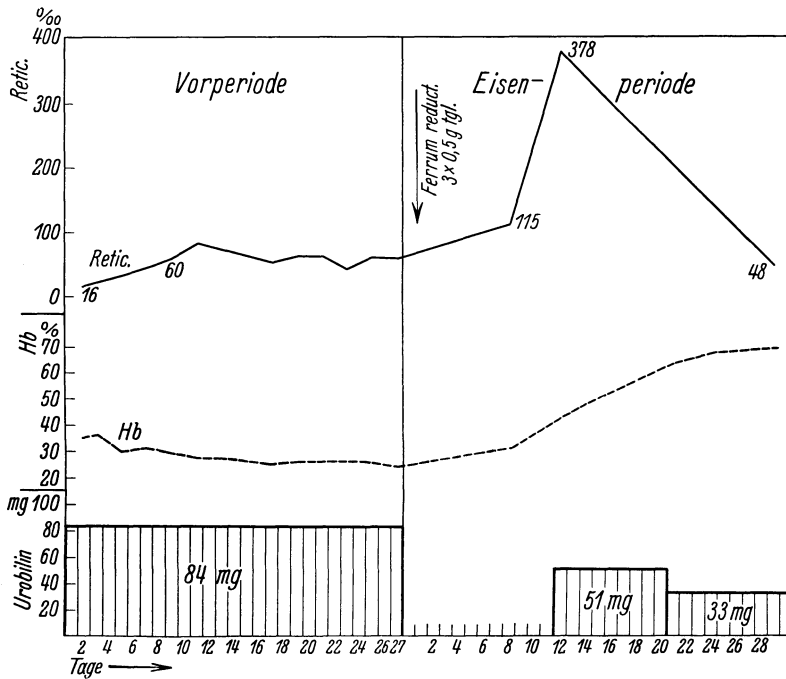


Abb. 2. Blutregeneration und Hämolyse unter Eisenwirkung bei einer sekundären Anämie.

jeder Aderlaßreticulocytose feststellen, während Brust- und Lendenmarkdurchschneidungen die Aderlaßreticulocytose nicht verhinderten. Ferner führt eine leichte lokale Anoxämie des Gehirns, wie sie ex-

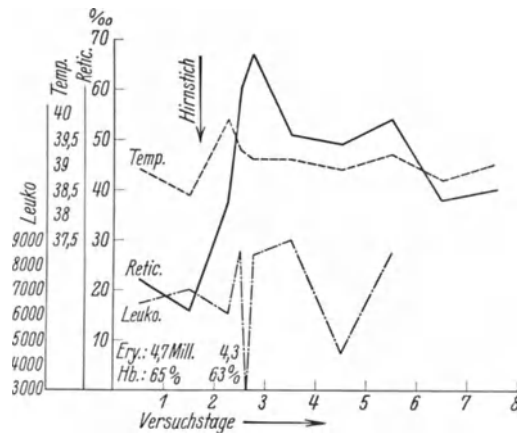


Abb. 3. Reticulocysten, Leukocyten und Körpertemperaturbewegung nach einem Stich ins Diencephalon.

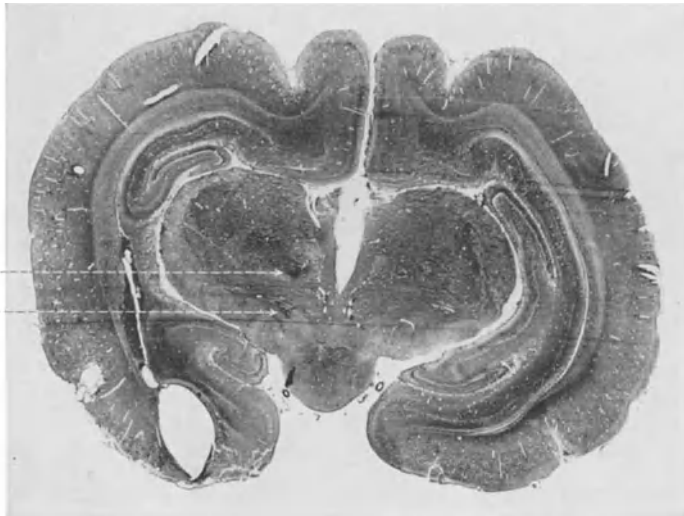


Abb. 4.

perimentell durch Unterbindung einer Carotis erzeugt wird, zum Anstieg der Reticulocysten. Doch sind die Untersuchungen darüber noch nicht abgeschlossen.

Es wäre falsch zu glauben, daß der Regulationsmechanismus nur auf nervösen Bahnen erfolge. Vielmehr ist bei dieser Regulation das

endokrine System miteingeschaltet. Über die Erythropoese liegen darüber ja bereits verschiedene Untersuchungen vor. Wesentlich jedoch ist es, den ganzen Vorgang der Blutmauserung, also neben der Bildung auch die Zerstörung, zu erfassen. Die nächste Abbildung (Abb. 5), welcher gemeinsame Versuche mit Rechenberger zugrunde liegen, zeigt Ihnen die ganz im Vordergrund stehende Rolle, welche die Schilddrüse dabei spielt. Mit der Schilddrüsenentfernung sinkt nicht nur der Erythrocytenspiegel ab, sondern neben der verminderten Neubildung tritt eine starke Abnahme der Urobilinausscheidung ein. Es kommt also auch hier zu einer Verlangsamung der gesamten Umsatzvorgänge, ähnlich wie wir es vom Gesamtstoffwechsel seit langem kennen. Der einzelne Erythrocyt

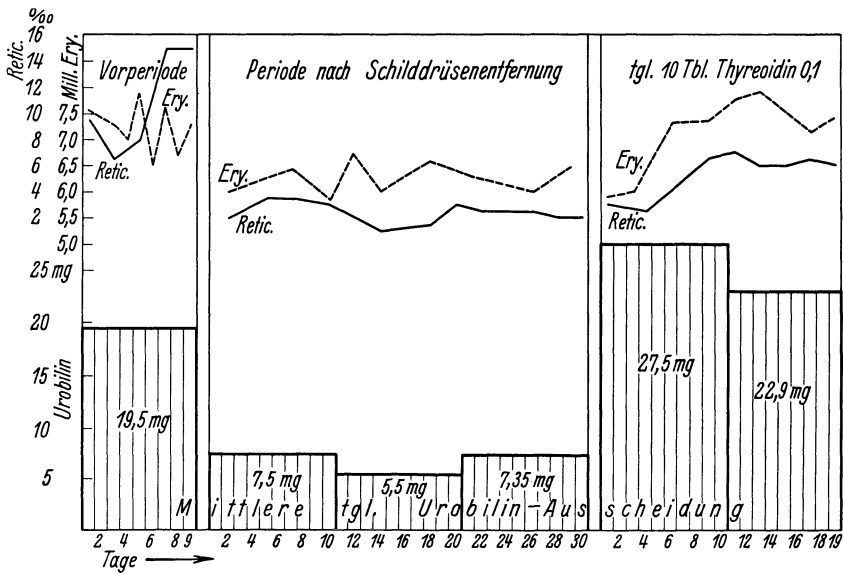


Abb. 5. Einfluß der Schilddrüse auf die Erythrocytenregulation.

wird nach Schilddrüsenentfernung langlebiger. Durch Thyroxingaben läßt sich diese Wirkung aufheben. Beim Morbus Basedow liegt damit übereinstimmend eine pathologische Steigerung der Mauserungsvorgänge vor, wie der Verfasser schon vor mehreren Jahren gezeigt hat.

Über die Rolle anderer endokriner Drüsen sind unsere Untersuchungen noch nicht abgeschlossen. Sicher ist, daß Milz und Hypophyse auf den Blutmauserungsvorgang Einfluß haben, wenn dieser auch lange nicht so eindeutig ist, wie die Rolle der Schilddrüse.

Den Klinikern interessiert die Frage, ob es unter pathologischen Verhältnissen zu schweren Regulationsstörungen kommen kann, die ihre Ursache einzig und allein im Versagen des nervösen oder endokrinen Apparates haben. Auch die Untersuchungen des Verfassers machen es wahrscheinlich, daß die Polycythaemia vera eine solche centrale Regulationsstörung darstellt, wie von anderen Autoren schon vermutet. Aber

auch schwere Anämien können auf der Grundlage einer rein funktionellen Regulationsstörung entstehen. Ich habe vor kurzem einen dahingehörigen Fall beobachtet, bei welchem sich auf dem Boden einer organischen und histologisch eindeutigen Hypophysen- und Schilddrüsenveränderung eine außerordentlich schwere Blutumsatzstörung entwickelte, welche klinisch das Bild einer schwersten hämolytischen Anämie bot, die schließlich zum Exitus führte. Der Fall wird noch ausführlich veröffentlicht, denn er ist von grundlegender Bedeutung für die ganze Frage. Im Rahmen dieses Vortrages wollte ich Ihnen nur einen kurzen Überblick über die Frage der Erythrocytenregulierung geben, welche nicht nur theoretisch, sondern auch praktisch bedeutungsvoll erscheinen muß.

## XI.

### Zur Hämoglobinbestimmung.

Von

Privatdozent Dr. Hans Schulten (Hamburg-Eppendorf).

Mit 5 Abbildungen.

M. D. u. H.! Ich möchte an dieser Stelle kurz auf eine praktisch wichtige Seite des Hämoglobinproblems hinweisen, nämlich auf die der quantitativen Bestimmung in der Klinik.

Wenn ich dabei vielleicht auch nichts grundsätzlich Neues sagen kann, so handelt es sich doch um Fragen, über die noch keine Einigung erzielt ist, so dringend diese auch im Interesse der Sache erwünscht wäre.

Die chemischen und physikalischen Eigenschaften des Blutfarbstoffs machen seine Bestimmung ziemlich leicht, nur die direkte Erfassung durch Eisenanalyse bietet gewisse Schwierigkeiten. Aber die durchaus gleichwertige Messung der maximalen Sauerstoffkapazität ist in einem gut eingerichteten Laboratorium leicht durchführbar.

Die Klinik arbeitet wohl ausschließlich mit colorimetrischen bzw. spektrophotometrischen Methoden. Von den letzteren haben wir die von Heilmeyer mit dem Stufenphotometer in letzter Zeit verwandt. Der große Vorteil dabei ist, daß nicht fortlaufend eine Vergleichslösung gebraucht wird. So eignet sich die Methode bis zu einem gewissen Grade zum Ersatz der Blutgasanalyse zur absoluten Hämoglobinbestimmung.

Im laufenden klinischen Betrieb werden fast ausschließlich Apparate nach dem Prinzip von Gowers und Sahli benutzt. Zu den brauchbaren Apparaten dieser Art rechne ich im Gegensatz zu Sahli auch den der Firma Leitz mit den beiden festen Farbstäben, der bei richtiger Benutzung recht gleichmäßige Werte ergibt.

Mit Hilfe dieser Sahlischen Apparate läßt sich eine sehr große Genauigkeit erzielen, wenn man gewisse Regeln beachtet. Unter diesen

wird vor allem der Zeitfaktor oft vernachlässigt, auf den vor allem Naegeli und Meulengracht hingewiesen haben. Die Zeit zwischen der Mischung der Blutsalzsäurelösung und deren Verdünnung muß konstant gehalten werden, da der Prozeß der Braunfärbung nur ganz allmählich verläuft.

Sie sehen hier eine Kurve (Abb. 1) von Hämoglobinwerten, die dadurch gewonnen wurde, daß die Verdünnungen desselben Blutes zu verschiedenen Zeiten vorgenommen wurden. Die Zahlen liegen hier zwischen 75 und 95. Durch Vernachlässigung dieser Dinge können also Fehler bis 25% hervorgerufen werden.

Zu welcher Zeit verdünnt wird, ist gleichgültig, wenn nur immer mit derselben Zeit gearbeitet und diese in der Gebrauchsvorschrift angegeben wird, um die Werte mit denen anderer Untersucher vergleichbar zu machen. Naegeli empfiehlt 15 Minuten, was theoretisch gut, praktisch aber schwer durchführbar erscheint. Wir halten daher die Sahlische

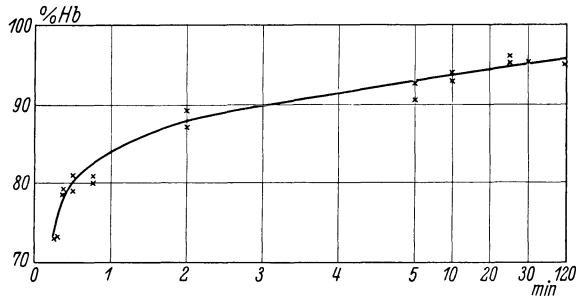


Abb. 1. Nachdunkeln des Salzsäure-Blutgemischs in Abhängigkeit von der Zeit.

Vorschrift von 1 Minute für besser, nur muß sie sehr genau eingehalten werden, da zu diesem Zeitpunkt die Kurve noch recht steil verläuft.

Für wissenschaftliche Zwecke sind stets Mehrfachbestimmungen vorzunehmen, die eigenen Zahlen sind Mittelwerte aus fünf Bestimmungen. Daß Ablesungen unter 50 ungenau sind und deswegen bei so niedrigem Hämoglobingehalt ein Mehrfaches der Blutmenge genommen werden muß, dürfte allgemein bekannt sein.

Mit diesen Vorsichtsmaßnahmen ist die Methodik recht genau, der mittlere Fehler dürfte kaum mehr als 1% betragen. Um so bedauerlicher ist es, daß in der Eichung der Apparate so viel Verwirrung herrscht.

Im allgemeinen wird ja der Hämoglobingehalt des Blutes in Prozent angegeben, wobei zunächst unerörtert bleiben soll, was dieser Ausdruck bedeutet.

Diese Tafel (Abb. 2), deren Zahlen teilweise einer Arbeit von Cullen entnommen sind, soll Ihnen zeigen, wie weit die Werte verschiedener Apparate auseinanderfallen. Der Maßstab des Bildes ist g% und die Höhe der verschiedenen Säulen zeigt die Werte der Ablesung 100; man erkennt, daß deren Äquivalent zwischen 14 und 21 g% liegt. Hier scheint eine allgemeine Regelung dringend erforderlich. Vielleicht wäre es am besten, man führte wie in den englisch sprechenden Ländern eine Eichung

in g% durch, wie sie bei jedem andern chemischen Stoff üblich ist. Dem stehen aber erhebliche Bedenken der Gewohnheit entgegen.

Ursprünglich glaubte man die Instrumente in Prozent eines Normalwertes eichen zu können. Dies erscheint aber, ganz abgesehen von der

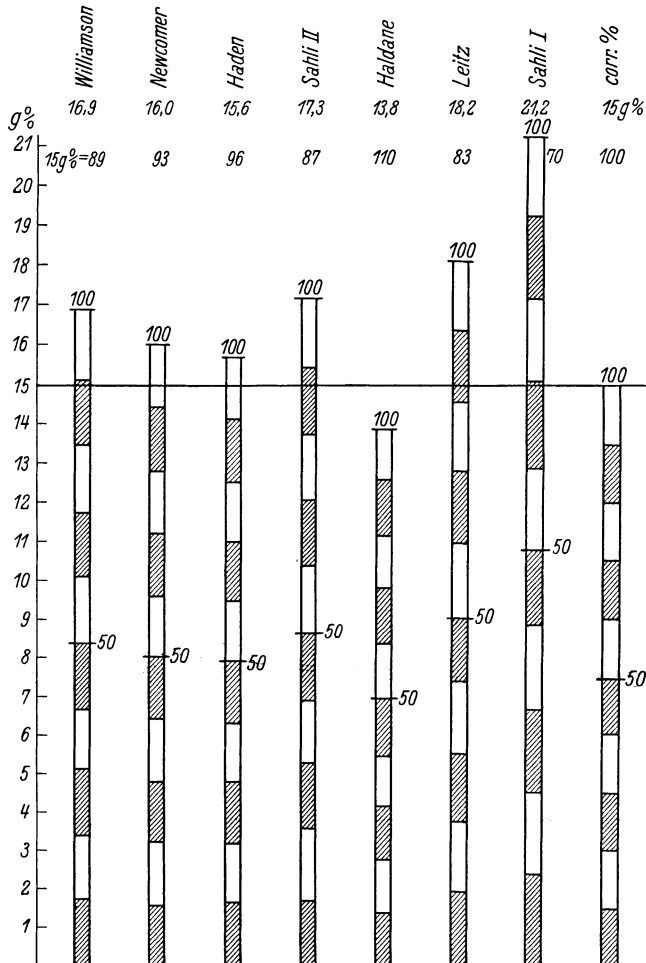


Abb. 2. Vergleichende Übersicht der Skalen der gebräuchlichsten Hämometer (z. T. nach Cullen).

großen Normalbreite bei Gesunden auch wegen der Geschlechtsunterschiede nicht möglich.

Durch sie erhält die Häufigkeitskurve (Abb. 3) der Hämoglobinwerte zwei Gipfel und das arithmetische Mittel fällt in einen Bereich, in dem nur sehr wenige Normalwerte liegen, nicht, wie es müßte, in das Maximum.

Eine völlig willkürliche Eichung, wie sie Sahli vorschlägt, scheint uns auch unzuweckmäßig, zumal dadurch eine Einigung unnötig erschwert würde.



Von Türk, Dunger, Naegeli u. a. wurde die Tatsache festgestellt, daß der mittlere Hämoglobingehalt der einzelnen Erythrocyten unabhängig von der absoluten Höhe der Hämoglobinkonzentration im Gesamtblut bei Gesunden nur geringe Schwankungen zeigt. Als relatives Maß des mittleren Erythrocytenhämoglobingehaltes benutzen wir bekanntlich den Färbeindex.

Daß der Färbeindex wesentlichen örtlichen und zeitlichen Schwankungen unterliegt, bedarf zum mindesten noch des Beweises.

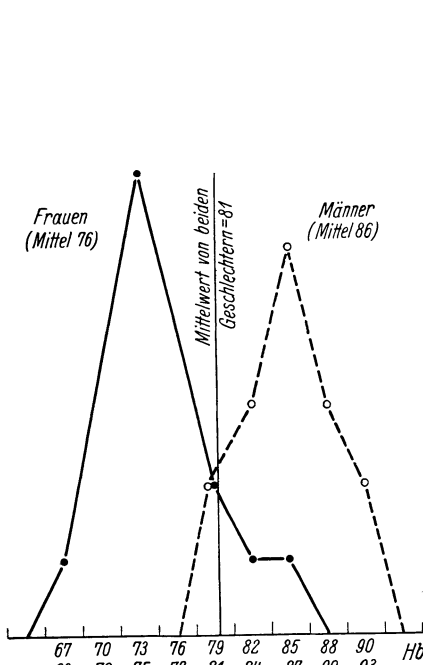


Abb. 3. Hb-Werte gesunder Menschen.

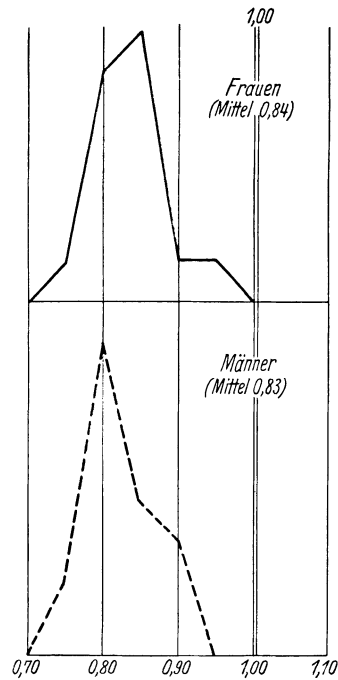


Abb. 4. Färbeindices gesunder Menschen mit Leitzhämometer und 1 Min. Verdünnungszeit.

Mit genauester Methodik, wobei die Erythrocyten sorgfältig mit der Bürkerschen Kölbchenmethode bestimmt wurden, untersuchten wir selbst den Färbeindex bei einer Reihe gesunder Männer und Frauen.

Sie sehen, daß die Häufigkeitskurve (Abb. 4) bei beiden fast zusammenfällt, das heißt, daß die Geschlechtsunterschiede von Hämoglobin und Erythrocyten recht genau proportional verlaufen.

Sie erkennen auf dieser Tafel auch, daß die Färbeindices ihr Maximum bei 0,84 haben, wie ja überhaupt bei den gebräuchlichen Instrumenten ein Färbeindex von 1,0 pathologisch hoch ist; mit dem von uns benutzten Leitz-Apparat wurde er bei Gesunden nie erreicht.

Man hat daher vorgeschlagen, für jeden Apparat einen Faktor zu bestimmen, mit dessen Hilfe man die sogenannten korrigierten Häm-

globinwerte erhält, d. h. solche, die bei Gesunden unter Anwendung der Formel  $Hb: \text{zweimal Ery einen Färbeindex von 1 ergeben}$ . Diese Korrektur scheint mir aber eine unnötige Belastung. Es ist vielmehr zu fordern, daß die Hämometer von vornherein so geeicht sind, daß sie die Ablesung von korrigierten Hämoglobinwerten erlauben.

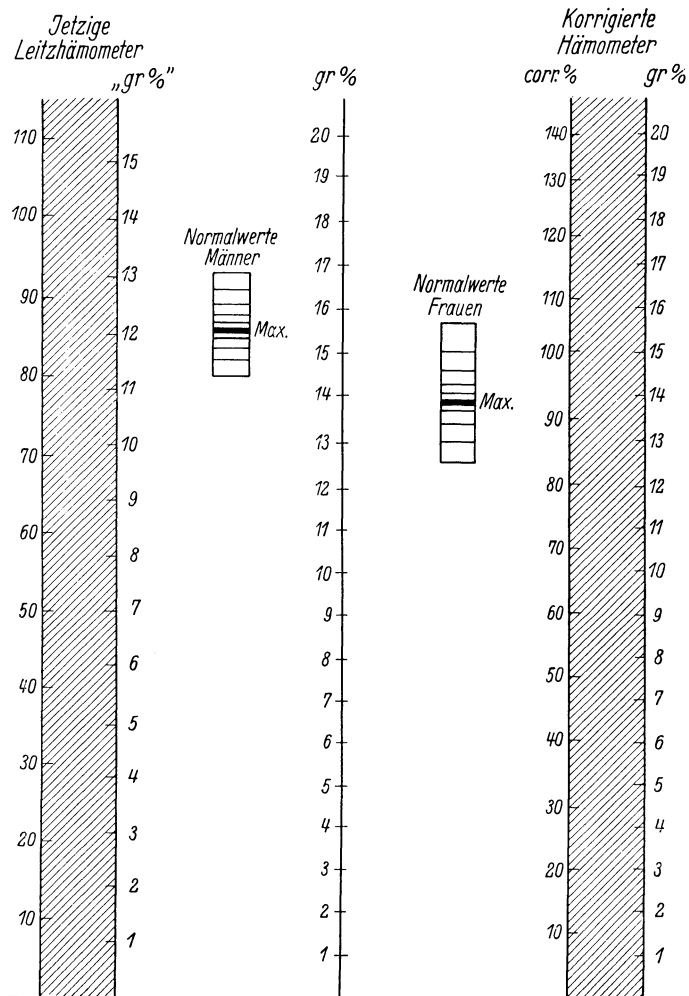


Abb. 5. Hämometer-Skalen.

Die Zahl, die zu diesem Zwecke ermittelt werden muß, ist das Äquivalent von 100 korrigierten Prozent in g% oder den Wert des Hämoglobins, den man durchschnittlich bei Gesunden erhält, wenn die Erythrocytenzahl 5 Millionen beträgt. Wenn, wie wir allen Grund haben anzunehmen, der mittlere Farbstoffgehalt der Erythrocyten oder mit andern

Worten der Färbeindex eine Konstante ist, so muß natürlich auch das Äquivalent von 100 corr.‰ eine feststehende Größe sein und sich dadurch zur Standardisierung der Hämometer eignen.

Wir fanden mit Hilfe der Sauerstoffbindungsfähigkeitsbestimmung<sup>1</sup> und der stufenphotometrischen Messung diesen Wert im Mittel einer größeren Untersuchungsreihe = 15,3 g‰. Er deckt sich gut mit den Ergebnissen von Bürker, Cullen u. a. Es ist das, wie nochmals hervorgehoben werden muß, kein mittlerer Normalwert, auch kein Maximalwert, denn die meisten Männerwerte liegen normalerweise höher, wie ja auch fast alle Männer Erythrocytenzahlen über 5 Millionen haben.

Für praktische Zwecke ist es wohl erlaubt, die Zahl auf 15 abzurunden. Es sei hier nur darauf hingewiesen, daß sich auch aus den absoluten Hämoglobinwerten nach der Formel Hb: dreimal Ery der Färbeindex berechnen läßt.

Ich möchte daher vorschlagen, eine einheitliche Hämometereichung derart zu fordern, daß die Ablesung 100 = 15 g‰ ist. Zweckmäßigerweise wird man an den Instrumenten eine doppelte Skala anbringen (Abb. 5).

Ich zeige Ihnen hier diese Einteilung, daneben die der jetzt im Handel befindlichen Leitz-Röhrchen. Auch diese tragen ja in letzter Zeit eine doppelte Skala, die aber, vor allem bei einer Verdünnungszeit von 1 Minute, nicht richtig ist. Die Ablesung 100 entspricht nicht, wie angegeben 14, sondern mehr als 18 g‰. Daß die von der Firma angegebenen Zahlen nicht richtig sein können, ergibt sich schon aus der hier eingezeichneten Normalbreite. Diese würde zwischen 9,5 und 13 g‰ liegen, Werte, die bestimmt viel zu niedrig sind.

Wenn ich zum Schluß noch einmal kurz zusammenfassen darf, so geht mein Vorschlag dahin, sich endlich über die Standardisierung der Hämometer zu einigen. Es scheint mir zweckmäßig, die Eichung so vorzunehmen, daß die Ablesung 100 15 g‰ entspricht, weil so Zahlen gefunden werden, die bei Gesunden einen Färbeindex von 1 oder wenig mehr oder weniger ergeben. Die Zeit bis zur Verdünnung wird dabei am besten auf 1 Minute festgesetzt.

---

<sup>1</sup> Diese Bestimmungen wurden von Herrn Dr. Krauel (Physiol. Inst.) ausgeführt.

## XII.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Königsberg i. Pr.  
(Direktor: Prof. H. Assmann.)

**Beiträge zur Frage der Blutregulation.**

Von

Privatdozent Dr. **Ferdinand Hoff**, Oberarzt der Klinik.

Mit 7 Abbildungen.

Die Forschungen der letzten Jahre über die vegetative Regulation des Blutes haben uns gelehrt, daß das Blutbild vom vegetativen Nervensystem und der hormonalen Regulation sowie vom Säurebasenhaushalt und Mineralhaushalt abhängig ist. Daß hierbei auch übergeordnete centralnervöse Regulationseinrichtungen eine Rolle spielen, haben wir wiederholt betont, und ich habe vor 5 Jahren auf diesem Kongreß mitgeteilt, daß es beim Menschen gelingt, durch Luftfüllung der Hirnventrikel hochgradige Leukocytosen herbeizuführen, welche die cerebralen Einflüsse auf die Blutzusammensetzung gewissermaßen experimentell erkennen lassen. Inzwischen haben wir zeigen können, daß auch am Krankenbett bei plötzlich auftretenden organischen Gehirnkrankheiten oft starke Veränderungen der Blutmorphologie festzustellen sind. In diesem Vortrage möchte ich nun zeigen, daß mit den cerebral ausgelösten morphologischen Blutveränderungen zahlreiche andere Änderungen wichtiger vegetativer Regulationsvorgänge gleichzeitig einhergehen, so daß man in das Wesen dieser vegetativen Reaktionen erst durch die gemeinsame Untersuchung der morphologischen, chemischen und physikalisch-chemischen Veränderungen des Blutes einen genaueren Einblick gewinnt.

Das gleichzeitige Auftreten von morphologischen Blutveränderungen mit anderen vegetativen Regulationsänderungen sei zunächst an einigen klinischen Beispielen von organischen Hirnläsionen dargetan. Eine besonders eindrucksvolle Beobachtung ist in Abb. 1 wiedergegeben. Es handelte sich um einen 43jähr. Kranken, der in bewußtlosem Zustande eingeliefert wurde. Geringe klonische Zitterbewegungen der Extremitäten, links stärker als rechts, allgemeine Reflexsteigerung und doppelseitiger Babinski deuteten außer der Bewußtlosigkeit auf eine cerebrale Erkrankung hin. Auf Grund der Gelbfärbung des Lumbalpunktes nahmen wir eine intrakranielle Blutung an. Nach etwa 24 Stunden erwachte der Patient aus der Bewußtlosigkeit und war für 2½ Tage psychisch frei und ohne krankhafte neurologische Befunde. Dann verfiel er erneut in Bewußtlosigkeit mit den gleichen neurologischen Symptomen wie bei der Aufnahme und starb nach weiteren 2 Tagen im Koma. Die Sektion ergab über der rechten Hemisphäre eine große subdurale frische Blutung

und außerdem Zeichen von älteren Blutungen. Die Abb. 1, welche die uns hier interessierenden vegetativen Regulationsstörungen zeigt, gliedert sich in Übereinstimmung mit dem klinischen Verlauf in drei Phasen, von denen die erste und die letzte mit Bewußtlosigkeit einhergingen und durch Schraffierung gekennzeichnet sind, während die mittlere Phase frei von Bewußtseinsstörungen und cerebralen Herdsymptomen war. Es zeigt sich nun, daß sowohl in der ersten wie in der letzten Phase erhebliche Leukocytose bis zu 20250 Zellen mit Neutrophilie und

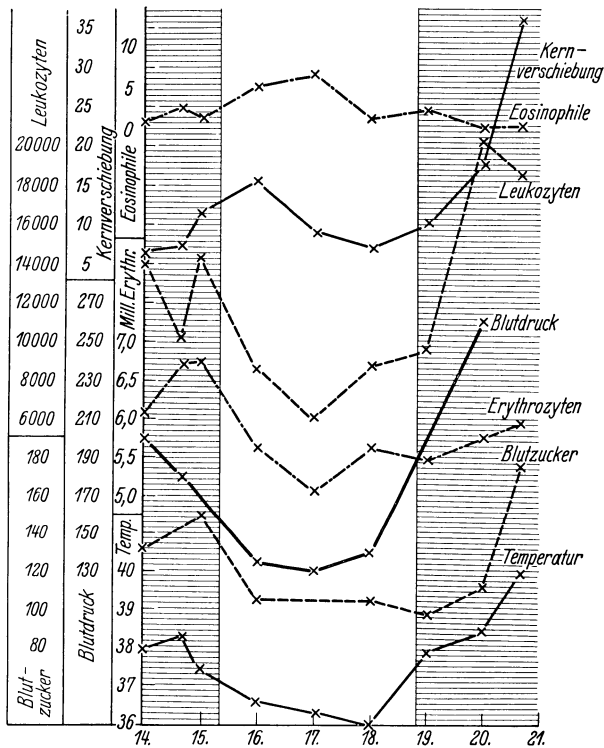


Abb. 1. Regulationsschwankungen bei rezidivierender intrakranieller Blutung.

Linksverschiebung und niedrigen Werten der eosinophilen Zellen, ferner Vermehrung der Erythrocyten bis auf 6730000 Zellen, außerdem Blutdrucksteigerung bis 260 mm Hg sowie Blutzuckersteigerung auf 175 mg% eintritt. Gleichzeitig mit diesen Veränderungen war Fieber vorhanden. In der mittleren klinisch symptomlosen Phase kehrten dagegen alle diese pathologischen Werte völlig zur Norm zurück. Anstatt der Leukocytose mit Linksverschiebung fanden sich niedrige Leukocytenzahlen mit Eosinophilie.

Dies gleichzeitige Auftreten von hochgradiger Leukocytose sowie Erythrocytose, Blutzuckeranstieg, Blutdrucksteigerung und Fieber bei akut einsetzenden cerebralen Herderkrankungen haben

wir nun mehr oder weniger deutlich ausgesprochen auch in anderen Fällen beobachtet. Allerdings sind diese Veränderungen nicht immer so in die Augen fallend und so klar in verschiedene Phasen gegliedert wie in der Beobachtung der Abb. 1. Besonders ausgesprochen sind diese vegetativen Reaktionen bei akut einsetzenden cerebralen Erkrankungen, welche den 3. Ventrikel und seine Umgebung betreffen und damit wohl direkt die dort lokalisierten vegetativen Zentren alterieren, welche für diese wichtigen Lebensvorgänge maßgebend sind.

Dies möge noch an einem weiteren Beispiel dargetan sein. Es handelte sich um einen 48jähr. Kranken, der mit einem schweren cerebralen Zustandsbild eingeliefert wurde. Er war plötzlich mit Bewußtlosigkeit und Erbrechen erkrankt. Es bestand schwere Benommenheit, leichte spastische Parese der rechten Seite. Kopfhaltung in den ersten Tagen dauernd nach rechts fixiert. Nackensteifigkeit. Lumbalpunktion ergab Gelbfärbung des Liquors. Nach etwa dreiwöchiger Krankheit mit wechselnder Stärke der neurologischen Symptome und der Benommenheit Tod in völliger Bewußtlosigkeit. Bei der Sektion fand sich, wie Abb. 2 zeigt, eine ausgedehnte hämorrhagische Erweichung des linken Thalamus, welche in den 3. Ventrikel durchgebrochen war. Die Abb. 3 zeigt, daß auch in diesem Fall das rote und das weiße Blutbild und außerdem Blutdruck und Körpertemperatur ganz eigentümliche Schwankungen aufwiesen, die besonders deutlich zu drei verschiedenen Zeitpunkten bemerkbar waren, die gleichzeitig im klinischen Bild eine starke Verschlimmerung der cerebralen Herdsymptome und der Bewußtseinsstörungen aufwiesen. Auf der Abbildung sind diese Zeitpunkte mit den Ziffern 1, 2, 3 markiert und es ist erkennbar, daß hierbei gleichzeitig starke Leukocytose mit Abfall der eosinophilen Zellen und erhebliche Blutdrucksteigerung nachweisbar waren, während in den Zwischenphasen Leukocyten und Blutdruck abfielen, dagegen die eosinophilen Zellen anstiegen. Die Kurve der Erythrocyten zeigte ein der Blutdruckkurve etwa spiegelbildliches Verhalten.

Wir verfügen in ähnlicher Weise noch über eine Reihe von anderen Beobachtungen, aus denen nur erwähnt sei, daß zusammen mit akut einsetzenden cerebralen Störungen von uns z. B. Leukocytosen bis 36000 Zellen, Vermehrungen der Erythrocyten bis 8510000 unter Anstieg der vitalgranulierten Zellen bei normalen Ausgangswerten festgestellt wurden, ferner Blutdrucksteigerungen z. B. von 130 auf 260 R.R. sowie Hyperglykämie bis 200 mg% und Fieber bis gegen 42°.

Diese aus klinischen Beobachtungen erkennbaren Zusammenhänge lassen sich nun gewissermaßen experimentell sehr gut weiter verfolgen, wenn man die Reaktionen untersucht, welche im Anschluß an die Luftfüllung der Hirnventrikel, wie wir sie zum Zweck der Encephalographie vornehmen, auftreten. Die hiernach entstehenden Veränderungen zeigen eine auffallende Gesetzmäßigkeit, die ziemlich übereinstimmend bei Luftfüllung durch Suboccipitalstich oder bei Luftfüllung auf dem Wege der Ventrikelpunktion nach Dandy zur Beobachtung kommt.

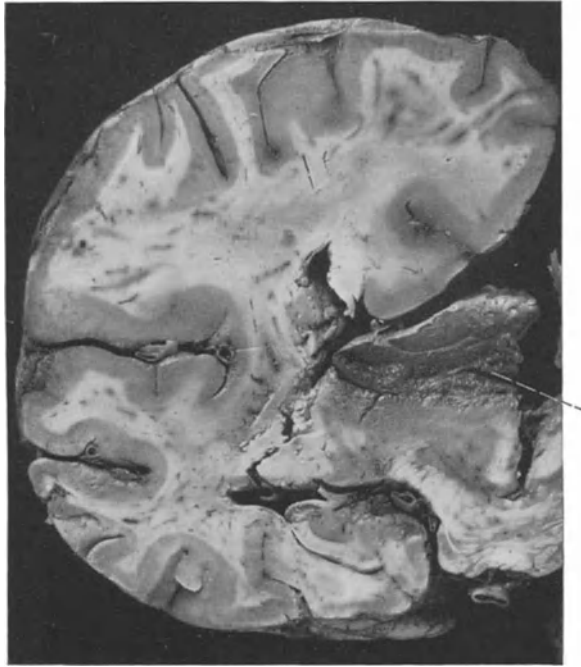


Abb. 2. Hämorrhagische Erweichung des linken Thalamus mit Durchbruch in den 3. Ventrikel.

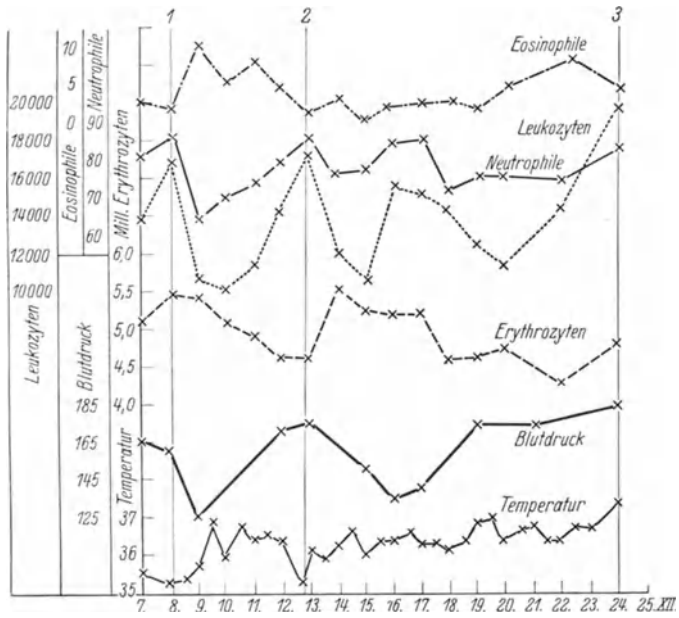


Abb. 3. Regulationsschwankungen bei der in Abb. 2 wiedergegebenen Gehirnkrankung.

Über die Reaktionen des weißen Blutbildes hierbei habe ich, wie gesagt, schon vor 5 Jahren hier gesprochen. Es ist mir aber darum zu tun, zu zeigen, daß diese morphologischen Veränderungen auch hier mit tief-

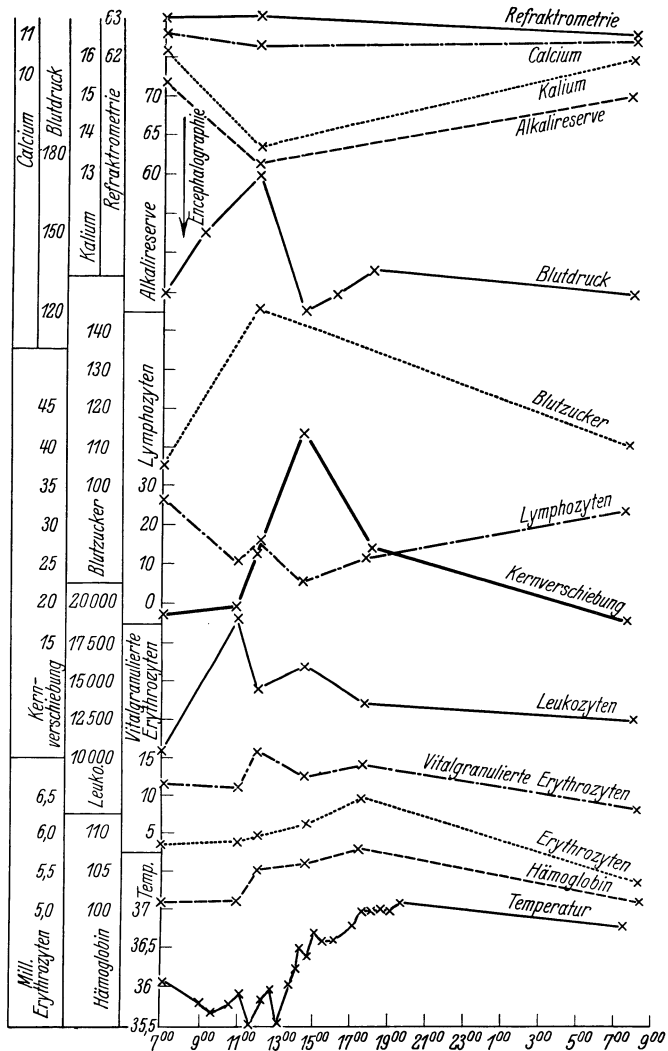


Abb. 4. Morphologische und chemische Veränderungen infolge Luftfüllung der Hirnventrikel durch Suboccipitalpunktion beim Menschen.

greifenden sonstigen Eingriffen in andere wichtige Lebensvorgänge zusammenhängen.

Abb. 4 möge zunächst ein Beispiel einer solchen Untersuchung beim Menschen geben. Man sieht im Anschluß an die Luftfüllung der Hirnventrikel, die in diesem Falle durch Suboccipitalpunktion vorgenommen



wurde, einen Anstieg der Körpertemperatur, ferner Leukocytose mit Linksverschiebung zuungunsten der Lymphocyten sowie einen Anstieg der Erythrocyten und des Hämoglobins mit gleichzeitiger

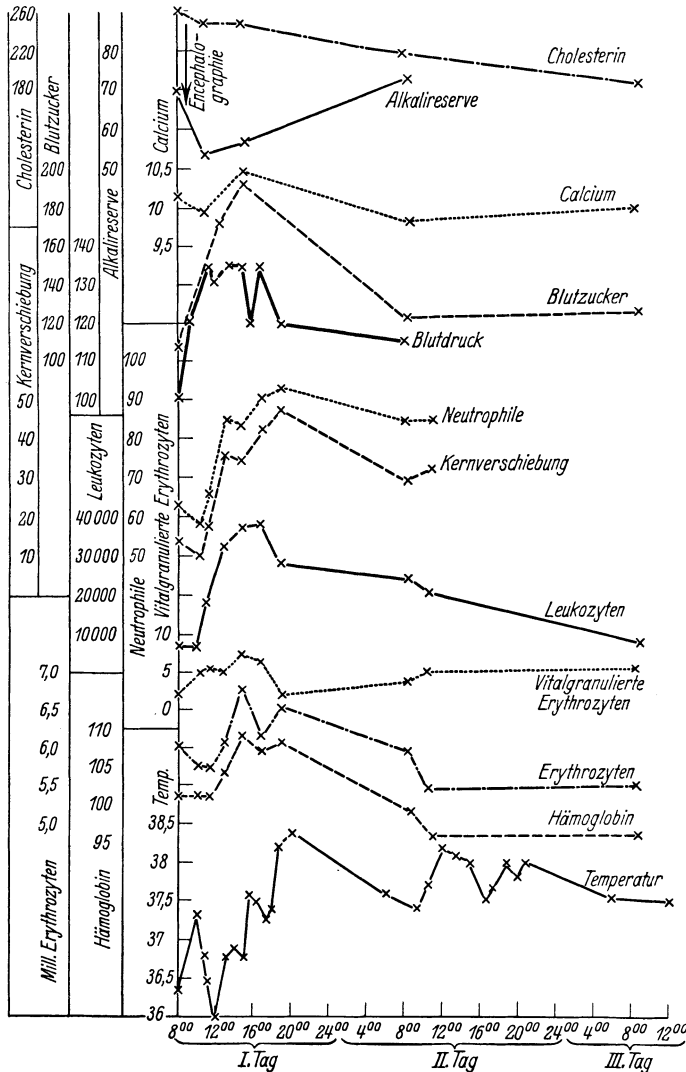


Abb. 5. Morphologische und chemische Veränderungen infolge Luftfüllung der Hirnventrikel nach Dandy beim Menschen.

Vermehrung der vitalgranulierten Zellen. Auch ist eine erhebliche Steigerung des Blutzuckers und des Blutdrucks und gleichzeitig eine azidotische Verschiebung der Alkalireserve nachweisbar, das Kalium zeigt in diesem Fall einen deutlichen Abfall, während das Calcium keine deutlichen Veränderungen zeigt, auch der Refraktro-

meterwert bleibt ziemlich unverändert, so daß Änderungen der Blutkonzentration als Ursache der übrigen Abweichungen kaum in Betracht kommen dürften.

Abb. 5 möge noch ein weiteres Beispiel geben, bei dem die Encephalographie durch Ventrikelpunktion nach Dandy durchgeführt wurde. Die Körpertemperatur sowie das rote und das weiße Blutbild, der Blutdruck, der Blutzucker und die Alkalireserve zeigen im Prinzip die gleichen Veränderungen wie auf Abb. 4, das Calcium zeigt in diesem Falle einen Anstieg, das Cholesterin einen Abfall.

Übereinstimmende Ergebnisse erhält man im Tierversuch. Wir haben bei Kaninchen Luftfüllungen der Hirnventrikel nach vorheriger Entnahme einer entsprechenden Liquormenge vorgenommen. Auch hierfür sei ein Beispiel gegeben (Abb. 6). Es ist ersichtlich, daß es prinzipiell die gleichen Veränderungen zeigt, wie wir sie für den Menschen demonstriert haben. Die Leukocytenzahlen erreichten bei diesen Tierversuchen bis zu 48000, der Blutzuckeranstieg ging bis zu 310 mg%.

Wenn wir unsere klinischen Beobachtungen sowie die Versuche mit Luftfüllungen der Hirnventrikel bei Menschen und Versuchstieren gemeinsam betrachten, so ist in denselben eine gewisse häufig wiederkehrende Regel ohne weiteres erkennbar. Auf den cerebralen Reiz folgt eine zweiphasige Reaktion einer ganzen Reihe von Einzeländerungen. Zunächst tritt Fieberanstieg, Leukocytose mit Linksverschiebung und häufig Abfall der Lymphocyten und eosinophilen Zellen auf. Gleichzeitig ist meist ein Anstieg der Reticulocyten nachweisbar, ohne daß die Erythrocytenzahl sich immer deutlich ändert. Ferner besteht eine Neigung zu Blutdruckanstieg, Hyperglykämie und Azidose. In der zweiten Phase kehren alle diese Werte, die das gemeinsame Kennzeichen einer Vermehrung über die normale Zahl hinaus tragen, wieder zur Norm zurück, wobei sie bei genügend langer Untersuchung oft einen zeitweiligen Ausschlag zum entgegengesetzten Extrem erkennen lassen. Anstatt der Leukocytose mit Neutrophilie tritt Leukocytenabfall mit relativer Lymphocytose und manchmal deutlicher Vermehrung der eosinophilen Zellen auf. Gleichzeitig mit diesen phasenmäßigen Änderungen finden mehr oder weniger starke Schwankungen der Calcium- und Kaliumwerte und des Cholesterins statt, die aber in den verschiedenen Fällen verschieden verlaufen und keine gleichmäßigen Gesetzmäßigkeiten erkennen lassen.

Wenn demnach unsere Beobachtungen für die Abhängigkeit zahlreicher vegetativer Regulationsvorgänge von cerebralen Zentren sprechen, so ist daran zu erinnern, daß für manche Einzelbeobachtungen dieser Art schon in der älteren Literatur gleichartige Ergebnisse vorliegen. Die Abhängigkeit der Körperwärme von cerebralen Zentren ist durch die Untersuchungen der Krehlschen Schule bekannt; über die centrale Blutzuckersteuerung liegen seit den klassischen Untersuchungen von Claude Bernard viele Arbeiten vor; für unsere Beobachtungen der Blutdrucksteigerung finden wir Parallelen in Mitteilungen von Nordmann und O. Müller sowie A. Meyer; Beeinflussung des Cholesterins

durch cerebrale Reize wurden von Ricitelli beschrieben; die Abhängigkeit der Serumelektrolyte vom Gehirn wurde von Condorelli und von Tsukuda behauptet; und schließlich ist der Einfluß des Zwischenhirns auf das weiße und rote Blutbild außer durch unsere eigenen früheren Untersuchungen durch die Arbeiten von Rosenow, Borchartt, Ginzberg und Heilmeyer u. a. bewiesen. Während diese Untersuch-

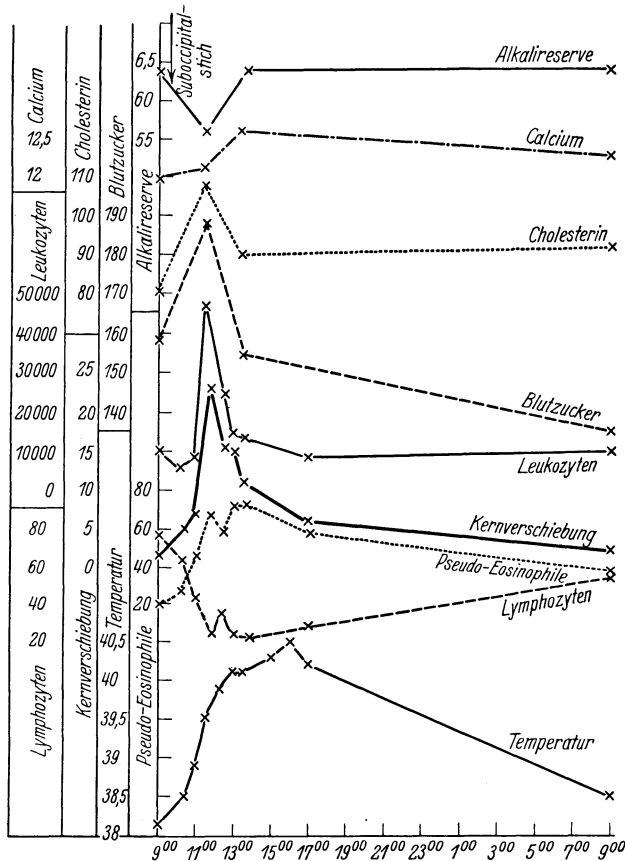


Abb. 6. Morphologische und chemische Veränderungen infolge Luftfüllung der Hirnventrikel beim Kaninchen.

ungen mit recht unterschiedlichen Versuchsanordnungen immer nur die Abhängigkeit eines einzelnen Faktors von der cerebralen Regulation erfaßten, möchten wir besonderen Wert darauf legen, daß bei unseren Ergebnissen bei einem und demselben Reiz, z. B. bei Luftfüllung der Hirnventrikel, gleichzeitig die gesamten erörterten Regulationsänderungen beobachtet wurden. Erst so erkennt man, daß es sich hier nicht um mehr oder weniger bedeutungsvolle Einzelphänomene handelt, sondern daß durch die von uns studierten cerebralen Reize eine vegetative Gesamt-

umschaltung zustande kommt, die zahlreiche Einzelglieder in einem innigen Zusammenhang umfaßt und die centralnervöse Koppelung dieser verschiedenen vegetativen Regulationsvorgänge deutlich erkennen läßt.

Wenn wir vorher angegeben haben, daß in der Regel bei diesen Reaktionen eine phasenmäßige Gesetzmäßigkeit zu beobachten ist, daß z. B. Fieber, Leukocytose, Reticulocytenanstieg, Blutzuckeranstieg, Blutdrucksteigerung und Azidose gleichzeitig auftreten, so ist allerdings festzustellen, daß diese Regel nicht in allen Fällen vollständig in Erscheinung tritt. Es kann gelegentlich trotz fehlenden Fiebers eine Leukocytose auftreten oder gar während der Höhe der Leukocytose die Temperatur sinken (vgl. Abb. 3) oder es kann eine Änderung, etwa das Fieber, etwas früher oder später auftreten als die anderen oder sich länger oder kürzer hinziehen als dieselben. Das Wesentlichste scheint uns aber zu sein, daß auf denselben Reiz hin in engem zeitlichem Zusammenhang auf diesen verschiedenen Regulationsgebieten charakteristische Änderungen auftreten, die in ihrer Gesamtheit gewissermaßen einen gleichbleibenden Akkord bilden, wenn auch die verschiedenen Töne dieses Akkordes nicht immer gleichmäßig stark und auch nicht immer streng gleichzeitig angeschlagen werden.

Es drängt sich hierbei ohne weiteres eine Parallele mit den vegetativen Regulationsänderungen bei kurzen spontanen Fieberbewegungen oder bei den gleichartigen experimentellen Fieberbewegungen infolge Einspritzung von Bakterienstoffen auf. Auch hierbei treten meist gleichzeitig eine große Reihe von vegetativen Regulationsschwankungen auf, z. B. Fieber, Leukocytose und Azidose; in einzelnen Fällen, z. B. bei besonders großen Dosen von Bakterienstoffen, kann auch einmal ein Auseinandergehen der Kurven, z. B. Fieberabfall mit Leukocytose oder Leukocytenabfall mit Fieberanstieg vorkommen. In der Mehrzahl dieser kurzdauernden natürlichen oder experimentellen Fieberzustände liegt aber eine bestimmte Regelmäßigkeit vor, für welche ein Versuch mit Einspritzung von Bakterienstoffen (Pyriten) beim Menschen als Beispiel dienen mag (Abb. 7).

Wir finden hierbei eine erste Phase mit Fieber, Leukocytose mit Linksverschiebung, Azidose, Umsatzsteigerung, Blutzuckeranstieg und Cholesterinabfall und eine zweite Phase, in der alle diese Veränderungen wieder zur Norm zurückkehren. Die Ähnlichkeit mit unseren Ergebnissen bei Hirnreizungen liegt auf der Hand. Es ist deshalb überaus wahrscheinlich, daß auch diese Gemeinsamkeit verschiedener Änderungen, diese vegetative Gesamtumschaltung bei kurzdauerndem spontanen bzw. bakteriellen Fieber durch die cerebrale Koppelung dieser wichtigen Lebensvorgänge in den Regulationszentren des Zwischenhirns zu erklären ist. Für manche bei bakteriellem Fieber auftretende Regulationsänderungen ist eine solche Abhängigkeit vom Zwischenhirn experimentell bewiesen. Krehl und seine Schüler haben gezeigt, daß das Fieber auf Einspritzung von Bakterienstoffen nach experimenteller Ausschaltung des Zwischenhirns nicht mehr zustande kommt. In ähnlicher Versuchsanordnung konnte die Abhängigkeit der bakteriellen Leukocytose von

cerebralen Zentren von mir gemeinsam mit v. Linhardt gezeigt werden. Daß schließlich die Umsatzsteigerung infolge Einspritzung von infektiösem Material auch vom Zwischenhirn abhängt, wurde von Grafe und Freund gezeigt. Die bei diesen kurzdauernden Fieberzuständen den centralnervösen Regulationseinrichtungen humoral zugeführten Reize scheinen also eine vegetative Gesamtumschaltung der humoralen und morphologischen Zusammensetzung des Blutes in ganz ähnlicher Weise herbeizuführen, wie die lokalen Hirnreizungen bei Hirnerkrankungen und Luftfüllungen der Hirnventrikel.

Wenn wir hier auf Grund der dargestellten Ergebnisse die centralnervöse Regulation des Blutes wieder besonders betont haben, so sei doch unterstrichen, daß es sich dabei nur um ein Glied unter den vielen der gesamten vegetativen Blutregulation handelt. Wie wir an anderer Stelle ausgeführt haben, bestehen z. B. auch direkte Einflüsse von humoralen Änderungen auf die Blutmorphologie ohne Mitwirkung cerebraler Zentren.

Wenn wir unsere gesamten Ergebnisse überblicken, so geben sie ein eindringliches Bild von der engen gegenseitigen Verknüpfung der vielen auf dem Gebiet der vegetativen Regulation ablaufenden lebenswichtigen Reaktionen, die sonst vielfach in der Literatur als getrennte Einzelvorgänge erscheinen. Auch wollten wir darauf hinweisen, daß die morphologischen Änderungen des weißen und des roten Blutbildes ebenfalls im engsten Zusammenhang mit allen diesen humoralen und sonstigen vegetativen Regulationsvorgängen stehen, so daß man ein zutreffendes Bild von der physiologischen Stellung der morphologischen Blutveränderungen nur bei gemeinsamer Betrachtung dieser gesamten vegetativen Regulationsvorgänge gewinnen kann.

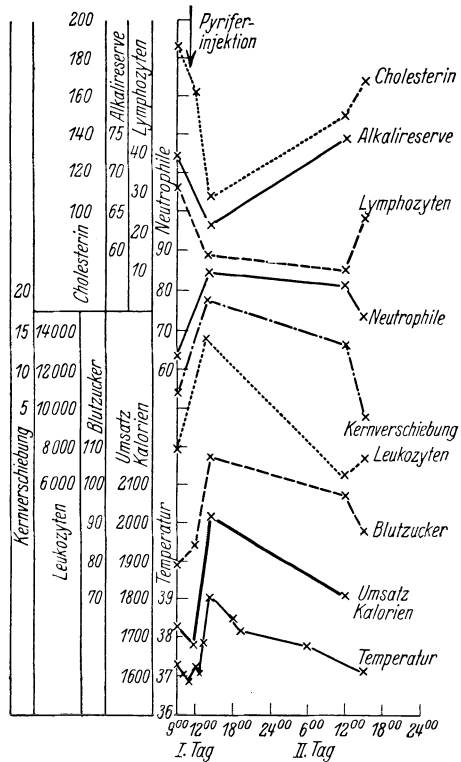


Abb. 7. Morphologische und chemische Veränderungen infolge Injektion von Bakterienstoffen (Pyrifer) beim Menschen.

## XIII.

Aus der inneren Abteilung des Diakonissenhauses zu Bremen.

## Über ein neues Ferment im Blutserum und seine klinische Bedeutung.

Von

Prof. Dr. E. Gabbe (Bremen).

Unter den im normalen Serum vorkommenden Fermenten sind solche, die bei den Oxydationsvorgängen eine Rolle spielen, bisher nicht nachgewiesen. Um so auffälliger ist es, daß das menschliche Serum regelmäßig Stoffe enthält, die das an sich schwer zu oxydierende SH-Glutathion leicht oxydierbar machen. Über den Nachweis dieser Stoffe habe ich an anderer Stelle berichtet (1); die Fortsetzung der Versuche ergab nun, daß es sich bei diesen Stoffen um ein Ferment handeln dürfte, das auf die Oxydation bzw. Dehydrierung der SH-Gruppe des Glutathions spezifisch eingestellt ist. Da das Glutathion ein Bestandteil sämtlicher Zellen des Organismus ist, muß man wohl annehmen, daß dieses Ferment für die Funktion des Glutathions in den Zellen und damit für deren Stoffwechsel eine Bedeutung hat. Die fermentative Wirkungsstärke ist, wie unten gezeigt wird, bei Gesunden auffallend konstant, sie weicht jedoch bei manchen pathologischen Zuständen erheblich von der Norm ab; daher kann dieses Ferment auch klinisches Interesse beanspruchen.

Zum Nachweis des Fermentes werden je 5,0 ccm Serum mit 5 ccm 0,9% iger NaCl-Lösung versetzt, die 5 mg reines, kristallisiertes Glutathion enthält; die Mischung wird in eine 150 ccm-Flasche hineingegeben, die an einem Apparat befestigt wird, der es gestattet, die Flasche in horizontaler Lage um ihre Längsachse zu drehen mit einer Geschwindigkeit von etwa 90 Umdrehungen in der Minute. Auf diese Weise wird die Flüssigkeit ständig mit Luft gesättigt; nach bestimmter Zeit (nach 15 und 30 Minuten) wurde die Oxydation durch Zusatz von Trichloressigsäurelösung unterbrochen; im Filtrat der damit vollzogenen Eiweißfällung wurde das von der Oxydation verschont gebliebene SH-Glutathion nach früher angegebener Methode [vgl. Gabbe (2)] bestimmt. Die Versuche wurden gemeinsam mit Dr. Gustav Meyer angestellt.

Bei dieser Versuchsanordnung wird das Glutathion bei Verwendung frischen Serums von Gesunden in 15 Minuten etwa zur Hälfte und in 30 Minuten etwa zu 95% oxydiert. Die Oxydationsgeschwindigkeit ist in den ersten 20–30 Minuten eine gleichmäßige und direkt proportional der Plasmakonzentration und der Menge des zugesetzten Glutathions. Versuche mit Variation der Wasserstoffzahl ergaben, daß die Reaktion ein breites Optimum zwischen  $p_H$  8 und 9 aufweist; nach der sauren Seite fällt das Oxydationsvermögen ziemlich stark ab und ist bei  $p_H$  7,0 schon sehr gering.

Die Fermentnatur der wirksamen Substanz geht daraus hervor, daß das Serum bei Erwärmen auf 65° C stark an Wirksamkeit verliert; zur Prüfung der Spezifität der Wirkung wurde eine Thioverbindung herangezogen, deren SH-Gruppe in gleichem Grade schwer zu oxydieren ist, wie die des Glutathions, nämlich das von Pauly dargestellte Thiolglucimidadol; die geprüften Sera waren jedoch niemals imstande, diese Substanz zu dehydrieren, während dieser Vorgang bei der SH-Gruppe des Glutathions regelmäßig nach Zusatz der gleichen Sera eintrat. Man darf dieses Serumferment daher wohl als eine Glutathion-Dehydrase bezeichnen.

Um die fermentative Wirkungsstärke eines Serums zahlenmäßig auszudrücken, wurde stets zu gleicher Zeit eine Kontrollprobe von Glutathion in besonderer Flasche mitoxydiert; dies geschah durch einen Zusatz von Kupfer; es sind hierzu ziemlich erhebliche Cu-Mengen nötig, nämlich 4,0 mg% Cu in der Lösung, um das Glutathion bei der gewählten Versuchsanordnung mit annähernd der gleichen Geschwindigkeit zu oxydieren wie durch Serum; das ist etwa die 1000fache Menge an Cu, die nötig ist, um das Cystein mit annähernd der gleichen Geschwindigkeit zu oxydieren. Die Wasserstoffzahl wurde in der Kontrollprobe durch Zusatz von Veronalpuffer auf p<sub>H</sub> 8 eingestellt; der Quotient, der gebildet wird aus der Menge an oxydiertem Glutathion in der Serumprobe und in der Kontrollprobe (letztere im Nenner) kann als ein Maß für die fermentative Wirkungsstärke des betreffenden Serums angesehen werden.

Aus diesen Angaben geht schon hervor, daß die im Serum vorhandenen kleinen Kupfermengen nicht entfernt genügen, die Wirkung des Serums zu erklären; dasselbe gilt, wie besondere Versuche zeigten, für die übrigen im Serum vorhandenen Schwermetalle; doch könnten vielleicht organische Verbindungen derselben von höherer Wirksamkeit, insbesondere des Kupfers, als verantwortlich für die fermentative Wirkung in Betracht kommen.

Zusätze von Kupfer zum Serum hatten je nach der Menge des Zusatzes eine verschiedene Wirkung: 0,5% Cu förderten in der Regel die Oxydation durch Serum; 2–4 mg% erwiesen sich als wirkungslos oder hatten eine Hemmung der Fermentwirkung zur Folge. Ähnliche, von der Konzentration abhängige, verschiedene Wirkungen wurden auch durch andere Salze, die dem Serum zugesetzt wurden, herbeigeführt. In einer dem Serum isotonischen Konzentration waren NaCl, KCl, CaCl<sub>2</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ohne Wirkung oder in geringem Grade fördernd; durch höhere Konzentrationen wurde die Fermentwirkung stets herabgesetzt. Aus diesen Beobachtungen scheint hervorzugehen, daß der Zustand der Serumkolloide für die Fermentwirkung von Bedeutung ist.

Da ich früher gefunden hatte, daß die Oxydation des in den Blutkörperchen enthaltenen Glutathions durch Arsenverbindungen beeinflusst wird, so wurde in weiteren Versuchen die Wirkung von Zusätzen solcher Stoffe auf das Ferment geprüft, und zwar von Kal. arsenicos., methylarsinsäurem Natr., Allyarsinsäure und Atoxyl. Diese Substanzen hatten bei passender Dosierung (z. B. von 1.10<sup>-6</sup> Kal. arsenicos. an aufwärts) stets einen hemmenden Einfluß auf die Wirkung des Serums.

Bekanntlich wird die Gewebsatmung ebenfalls durch Arsenverbindungen, insbesondere durch Kal. arsenicos, gehemmt. Nach v. Szent-Györgyi ist es ein bestimmter Teil der Gewebsatmung, der auf Arsen anspricht; es liegt daher die Annahme nahe, daß bei dem arsenempfindlichen Teil der Gewebsatmung das Glutathion beteiligt ist. Wir hätten dann in der Hemmung der Glutathionoxydation einen Angriffspunkt für die Arsenwirkung auf den Stoffwechsel zu sehen.

Es liegt der Gedanke nahe, daß die Glutathiondehydrase im Serum enthalten ist, um mit dem Blute den Geweben zugeführt zu werden; man müßte in diesem Falle einen Unterschied im Verhalten des arteriellen und venösen Blutes erwarten; in drei Versuchen an Kaninchen wurde Blut aus Art. carotis und Ven. femoralis kurz nacheinander entnommen und das Serum beider Proben verglichen; ein Unterschied im Oxydationsvermögen wurde indes nicht beobachtet; sogar Erstickungsblut zeigte keine merkliche Abnahme des Oxydationsvermögens seines Serums gegenüber Glutathion im Vergleich mit dem normalen arteriellen Blute desselben Tieres. Diese Befunde dürfen wohl auch für den Menschen als gültig angesehen werden.

Der oben erwähnte Quotient aus den im Versuch mit Serum und mit der Cu-Kontrolle gebildeten Mengen oxydierten Glutathions liegt bei Seren von Menschen ohne krankhaften Befund um  $1,0 \pm 20\%$ ; bei Kranken wurden bisher an 108 Fällen nicht unerhebliche Abweichungen von diesen Werten beobachtet. Die stärkste Abnahme bis auf 0,5 und etwas darunter fand sich bei Fällen mit ausgesprochener Leberfunktionsstörung infolge von Hepatitis bzw. subakuter Leberatrophie; niedrige Werte von 0,6 bis 0,75 wiesen auch einige Fälle von Carcinom, insbesondere des Magens auf, ferner Achylien mit Gastritis und ein Fall von Thrombophlebitis. Andere Carcinomkranke, z. B. zwei Fälle mit vorgeschrittenem Ösophaguscarcinom zeigten normale Werte. Bei Krankheiten, die mit Fieber einhergingen (Typhus, Grippe, Pyelonephritis, Pneumonie, Endocarditis, Meningitis) fanden sich meist erhöhte Werte zwischen 1,5 und 2,0; diese waren zuweilen auch nach Abfall der Temperatur zur Norm noch nachweisbar; der höchste Wert von 2,2 wurde bei einem Alkoholiker mit akuter Polyneuritis und ausgesprochener motorischer Erregung beobachtet. Diese Befunde sind zunächst von theoretischem Interesse; es wird weiterhin zu untersuchen sein, ob sie mit anderen Veränderungen des Stoffwechsels parallel gehen; gleichsinnige Veränderungen des Grundumsatzes waren nicht immer vorhanden.

Für die klinische Verwertung scheint noch die Beobachtung von Interesse, daß die Wirksamkeit der meisten Sera bei mehrstündiger Aufbewahrung im Eisschrank zunahm, und zwar bis auf über das doppelte der Norm; diese Zunahme konnte auch in wenigen Minuten durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht herbeigeführt werden. Ob es sich hierbei um das Verschwinden eines Hemmungstoffes oder um die Aktivierung einer unwirksamen Vorstufe des Fermentes handelt, ist vorläufig noch nicht zu entscheiden. Bei Seren, die im frischen Zustande bereits eine gegenüber der Norm erhöhte Aktivität zeigten, war die



Wirksamkeit nach der Aktivierung durch Bestrahlung nicht größer wie bei normalen Seren. Dagegen ließen sich die Sera mit herabgesetzter Wirkung im frischen Zustande in zwei Gruppen scheiden: solche, die sich bis zur gleichen Höhe der Wirkung aktivieren ließen wie normale Sera, und andere, bei denen die Wirkung auch nach der Bestrahlung hinter der Wirksamkeit normaler Sera zurückblieb. Diese letztere Gruppe scheint hauptsächlich klinisches Interesse zu beanspruchen. Ob man aus diesem Verhalten regelmäßig auf eine Leberfunktionsstörung schließen darf, kann erst bei Vorliegen eines größeren Materials beurteilt werden. (Demonstration von Kurven und Tabellen.)

Die Art der vorausgehenden Ernährung scheint für den Gehalt des Blutes an Glutathiondehydrase von Bedeutung zu sein; dieser war nämlich bei denselben Individuen verschieden hoch, je nachdem die Kost vorher arm oder reich an Kohlehydraten gewesen war. Am klarsten kam die Bedeutung der Stoffwechsellage aber in weiteren Versuchen zum Ausdruck, in denen der Fermentgehalt des Serums von Kaninchen unter dem Einfluß von Adrenalin bzw. Insulin untersucht wurde: während Adrenalin den Fermentgehalt des Serums innerhalb 1 Stunde auf 50–60% des Anfangswertes herabsetzte, stieg derselbe nach Insulin im hypoglykämischen Zustand bis nahezu auf das Doppelte der Norm an.

Aus diesen Befunden darf man wohl schließen, daß dem Ferment und damit auch dem Glutathion eine besondere Bedeutung für den Kohlehydratstoffwechsel zukommt. Das würde in Einklang stehen mit neueren Beobachtungen von Lohmann, sowie von Bumm und Appel, die auf eine Bedeutung des Glutathions für bestimmte Phasen des intermediären Zuckerstoffwechsels hinweisen.

Wenn wir die Rolle des Glutathions im Stoffwechsel richtig beurteilen wollen, wird das Vorhandensein dieses das Glutathion dehydrierenden Fermentes im Serum Berücksichtigung finden müssen. Die leichte Oxydierbarkeit des Glutathions im arteriellen Blute und in der Lunge, die ich früher aufgezeigt habe [vgl. Gabbe (2)], also bei verhältnismäßig hohem Sauerstoffdruck, aber bei der in den Zellen vorhandenen höheren Wasserstoff-Ionen-Konzentration, spricht dafür, daß der Gehalt der Zellen an diesem Ferment wahrscheinlich ein höherer ist als der des Blutserums.

#### Literaturverzeichnis.

1. Verh. physik.-med. Ges. Würzburg, Sitzung v. 24. XI. 1932.
2. Verh. physik.-med. Ges. Würzburg 53, 98 (1928). — Klin. Wschr. 8, 2177 (1929). — Z. exper. Med. 69, 392 (1930). — Z. Kreislaufforsch. 22, 607 (1930).

XIV.

Aus der Med. Universitätsklinik in Halle.  
(Direktor Prof. Theodor Brugsch.)

**Die Lebertätigkeit in der Lebendbeobachtung**  
(nach experimentellen Untersuchungen von Kurt Franke  
und Adolf Sylla).

Von  
Theodor Brugsch (Halle).

Unsere Vorstellungen über den Bau der Leber gründen sich auf makroskopisch-anatomische Untersuchungen, auf Injektionspräparate und auf histologische Untersuchungen mit außerordentlich verfeinerter Färbetechnik. Unsere Vorstellungen über die Tätigkeit der normalen wie kranken Leber versuchen wir aus physiologischen Experimenten mit den anatomischen Gewebsverhältnissen in Einklang zu bringen.

Der mikroskopischen Lebendbeobachtung innerer Organe waren bisher sehr enge technische Grenzen gesetzt, hauptsächlich deswegen, weil die Beobachtung eines lebendigen Organes von der Oberfläche her mit reflektiertem Licht erfolgen mußte. Durch Verwendung ultravioletten Lichtes gelingt es indessen optisch auch tiefere Schichten zu beobachten, wenn man sie im Ultraviolettlicht selbstleuchtend macht. Das gelingt genau wie bei der Niere, bei der Ellinger und Hirt zum ersten Male diese Technik verwandten, so auch bei der Leber, indem man im Ultraviolettlicht aufleuchtende Stoffe einspritzt, welche durch die Leber ausgeschieden werden. Als solche kommen hier in Frage Fluorescein, Trypanblau und Eosinnatrium. Die mikroskopische Lebendbeobachtung geschieht mit dem Leitzschen „Ultropak“, unter Verwendung eines Wasserimmersionssystems am aufgespannten, curareisierten Tier, dessen Leber freigelegt und mit Ringerlösung gespült wird. Die Versuche sind durchgeführt worden an Winter- und Sommerfröschen, Ratten und Katzen, teils ohne vorangegangene Schädigung der Leber, teils nach Schädigung der Leber durch Toluyldiamin, Phenylhydrazin und Chloroform. Bei dieser Lumineszenzanalyse der Tätigkeit der lebenden Leber ist es von außerordentlicher Wichtigkeit, die Beobachtung im photographischen Bild festzuhalten. Das ist durch geeignete optische Gelbfilterung gelungen.

Die Lebendbeobachtung hat ergeben, daß die Tätigkeit der Leber hinsichtlich der Ausscheidung eines fluoreszierenden Stoffes sich so vollzieht, daß nach der Injektion (3—20 Minuten später) z. B. beim Frosche die Capillaren aufleuchten, daß der Stoff in die Capillarwände übertritt, von dort in die Leberzellen übergeht, in denen er nicht diffus sondern feinst verteilt sich befindet, daß er sich dann in hell aufleuchtenden

interzellulären Gallencapillaren sammelt und von dort größeren Gallengängen zugeleitet wird. Es zeigt sich sowohl für den Frosch wie auch für die Ratte und Katze, daß sich in der Lumineszenzbeobachtung nur interzellulare nicht intrazellulare Gallengänge beobachten lassen. Als Schaltstellen kann man die Einmündungsstellen zweier interzellulärer Gallencapillaren wie auch die Einmündungsstellen von Gallencapillaren in Gallengänge oder die Verbindung zweier kleinerer Gallengänge miteinander bezeichnen; diese Schaltstellen haben nach der vitalen Lumineszenzanalyse auch bei Tieren, deren Leber mit Toluyldiamin oder Phenylhydrazin vergiftet sind, keine besondere Bedeutung, insbesondere geht nicht von dieser Schaltstelle die diffuse Durchtränkung der geschädigten Leberzelle aus. Eine geschädigte Leberzelle färbt sich diffus mit dem lumineszierenden Farbstoff, ohne daß eine Ausscheidung des Farbstoffes in die interzellulären Gallencapillaren stattfindet. Hinsichtlich der Toluyldiaminvergiftung und der Vergiftung durch Phenylhydrazin zeigt sich hier kein grundsätzlicher Unterschied. Überträgt man diese Lebendbeobachtung an der geschädigten Leber auf das Problem des Ikterus, so ist darin eine Analogie zur Entstehung des nicht auf Stauung beruhenden hepatotoxischen Ikterus zu sehen. Wie ich schon in meinem Leberreferat auf dem vorjährigen Chirurgenkongreß ausgeführt habe, ist das Entstehen dieser Ikterusform auf Durchtränkung der kranken Leberzelle mit Bilirubin zurückzuführen, das nicht in die Gallencapillaren, sondern in die perzellulären Lymphräume abgeleitet wird. Das Problem des hepatotoxischen Ikterus ist also das Problem der ikterischen Leberzelle und dieses Problem erfährt durch die optische Lumineszenzanalyse in der Lebendbeobachtung im wahrsten Sinne des Wortes seine Beleuchtung. Auch die Unterbindung der Gallengänge läßt Beobachtungen über die Entstehung des mechanischen Ikterus hinsichtlich des Verhaltens des Übertritts des Farbstoffes von den Gallencapillaren in das Blut zu, wobei allerdings betont werden muß, daß sich hierzu noch geeigneter die Injektion einer lumineszierenden Lösung in die Gallenblase nach Unterbindung des D. choledochus erweist, weil hierdurch die Erweiterung der Gallengänge und Gallencapillaren und die diffuse Schädigung der Leberzellen noch deutlicher in Erscheinung tritt als bei der einfachen Unterbindung des D. choledochus. Es erweckt den Eindruck, als ob auch hier der Einbruch des Farbstoffes nicht unmittelbar von dem Gallengang in die Blutbahn erfolgt, sondern über die Leberzelle, die zunächst diffus von dem Farbstoff durchtränkt wird. Man kann die Lebendbeobachtung der Leberzelle auch zum Studium der Verfettung der Leberzelle z. B. durch Chloroformvergiftung heranziehen, weiter kann man die Gallengänge in größerer Ausdehnung in ihrer Funktion beobachten, die Blutgefäße in ihrer wechselnden Weite sehen und feststellen, wie besonders die Zone um die Vena centralis herum im Leberzellbälkchen tätiger ist als die periphere Zone bzw. die zwischen beiden gelegene intermediäre Zone. Es lassen sich durch solche Beobachtungen eine Reihe wichtiger experimenteller Fragen lösen.

Es werden folgende Mikrophotogramme diaskopisch vorgeführt.

1. Froschleber, Lebendbeobachtung bei Tageslichtbeleuchtung; auch hier erkennt man Lebergebälk, dazwischen die Bluträume und perzellulären Lymphräume.

2. Froschleber, Lebendbeobachtung bei Tageslichtbeleuchtung. Es zeigen sich auf der Oberfläche der Leberzellen eigenartige glänzende Nadeln, Krystallen vergleichbar.

3. Histologisches Bild der Froschleber mit Darstellung der interzellulären Gallencapillaren und den peripher gestellten Zellkernen.

4. Froschleber eines Sommerfrosches bei Tageslichtbeleuchtung mit reichlicher Ein- und Auflagerung von leuchtenden Punkten und Flecken, die auf Einlagerungen in der Leberzelle (Fett?) hinweisen.

5. Normale Froschleber im Ultraviolettlicht nach Fluoresceineinspritzung (1:1000) in den Lymphsack. Es zeigen sich kurz nach der Einspritzung die Blutcapillarwände fluoreszierend.

6. Normale Froschleber im Ultraviolettlicht nach Fluoresceineinspritzung. Es zeigen sich nach geraumer Zeit die Blutcapillaren nicht mehr injiziert. Die Leberzellen tragen nur noch feine Fluoreszenzpunkchen, dagegen zeigt sich ein Netz dichotomischer kommunizierender Gallencapillaren. Starke Lichtpunkte im Bilde stellen orthograd getroffene Gallencapillaren oder Gallengänge dar.

7. Normale Froschleber im Ultraviolettlicht nach Fluoresceineinspritzung. Nach weiterer Beobachtungszeit sind die Gallencapillaren z. T. schon wieder leer geworden, dagegen größere Gallengänge gefüllt, die jetzt orthograd getroffen, sich als große helle Kreise im Bilde darstellen.

8. Die toluylendiamingeschädigte Froschleber zeigt nach Fluoresceineinspritzung zurückhaltendere Gallengangsbildung.

9. Starke Schädigung der Froschleber zeigt nach Eosineinspritzung nur noch spärliche Gallengangsbildung, dafür aber diffuse Fluoreszenz vereinzelter Leberzellen.

10. Choledochusunterbindung der Froschleber zeigt nach Eosineinspritzung gestreckter verlaufende Gallengänge und eine stärkere aber noch nicht diffuse Fluoreszenz der Leberzellen.

11. Retrograde Füllung der Gallencapillaren mit Fluorescein zeigt bei der Froschleber starke Erweiterung und Streckung der Gallencapillaren, starke Schwellung und Durchtränkung der Leberzellen, von denen einige bereits diffus gefärbt erscheinen.

12. Nach längerer Choledochusunterbindung zeigen sich in der Froschleber eine Reihe von stark und diffus gefärbten Leberzellen, die den Farbstoff auch an die perzellulären Räume abgeben.

13. Zeigt ein Bild einer mit Toluylendiamin geschädigten Rattenleber. Zum Teil ist die hexagonal angeordnete Gallengangsbildung gut ausgeprägt, doch ist eine Reihe bereits diffus lumineszierender d. h. farbstoffdurchtränkter Zellen zu beobachten.

14. Ein Präparat (wie 12) von der Katze. Die Gallengänge schwächer, dichotomisch und gestreckter verlaufend. Einige geschädigte, diffus lumineszierende Leberzellen sichtbar.

15. Zeigt die Fetttropfendurchtränkung der Katzenleber nach Phenylhydrazinvergiftung.

16. Zeigt schön gelungene Übersichtsaufnahmen von lumineszierenden Gallencapillaren im Zusammenhang mit dem Abfluß in kleinere, mittlere und größere Gallengänge. (Beobachtung an der Katze.)

17. Zeigt den Gefäßbaum an der Katzenleber, wobei die starke Hyperämie der Centravenen während der den Farbstoff ausscheidenden Tätigkeit der Katzenleber deutlich wird.

### Aussprache.

Herr Schottmüller (Hamburg):

Jedem Kliniker kann es nur ein dringendes Bedürfnis sein, daß endlich nach dem Vorschlag des Herrn Schulden ein Hämoglobinometer eingeführt wird, welcher nach wissenschaftlichen Grundsätzen genau geeicht ist. Um dies zu erreichen, stelle ich den Antrag, daß hier auf dem Kongreß eine Kommission, bestehend aus den Herren Schittenhelm, Morawitz, Naegeli, Schilling, Seyderhelm, Heilmeyer, Schottmüller, Schulden, zusammentritt, um die notwendigen Schritte im vorgeschlagenen Sinne in die Wege zu leiten.

#### Anmerkung der Redaktion:

Diese, von Herrn Schottmüller vorgeschlagene Kommission trat während der Tagung zusammen.

Die Teilnehmer waren übereinstimmend der Ansicht, daß die Häometereichung dringend der Vereinheitlichung bedarf. Es wird entsprechend dem Vorschlag von Schulden für zweckmäßig gehalten, die sogenannten korrigierten Hämometerwerte zugrunde zu legen. Die Ablesung 100 muß dann = 15 g% sein.

Die Apparate sollen so eingestellt werden, daß sie diesen Wert bei einer Zeit von 5 Minuten zwischen Mischung und Verdünnung der Blutsalzsäurelösung ergeben. Diejenigen Firmen, welche Hämometer herstellen, sollen entsprechend unterrichtet werden. Die betreffenden Firmen sollen gehalten sein, ihre so geeichten Hämometer der Klinik Schottmüller (Hamburg) zur Überprüfung vorzulegen.

Herr Prof. M. Bürger (Bonn):

M. D. u. H.! Zu den von dem Vorredner mehrfach gemachten Ausführungen über Blutregulation möchte ich nur kurz folgenden Beitrag bringen:

Ausgehend von den gemeinsam mit Dr. Schломka durchgeführten chemischen Altersuntersuchungen spez. an solchen Geweben, welche einen besonders trägen Stoffwechsel aufweisen (bradytrophe Gewebe) sind wir dann dazu übergegangen auch schnellere Gewebe, spez. die Blutkörperchen in den Kreis unserer Altersuntersuchungen einzubeziehen. Zunächst haben wir dabei mittels der schon von den Vorrednern erwähnten Methode des Resistenzbildes festzustellen versucht, ob zwischen dem Blut des alten und jungen Menschen Unterschiede bestehen. Tatsächlich finden sich diese an dem bisherigen Material eindeutig, und zwar vor allem in dem Verhalten gegen die stärker hypotonischen Lösungen. So fanden sich z. B. im Mittel von 28 Fällen mit einem Durchschnittsalter von 73 Jahren bei einer  $\frac{3}{10}$ -Normosallösung

im Kubikzentimeter nur noch 29000 Erythrocyten gegenüber 169000 als Mittelwert von 30 Fällen mit einem Durchschnittsalter von 9 Jahren. Für eine  $\frac{2}{10}$ -Normosallösung fanden sich für die erste Gruppe nur noch 1600 Erythrocyten im Kubikzentimeter gegenüber noch 16000 in der zweiten Gruppe. Bei einer  $\frac{1}{10}$ -Normosallösung konnten im Blut der alten Patienten überhaupt keine Erythrocyten mehr nachgewiesen werden, während sich bei den Jugendlichen immerhin noch 8000 fanden.

Es bestehen danach in der Tat wesentliche Differenzen im Altersaufbau der Erythrocyten zwischen jungen und alten Menschen, womit sich zugleich ergibt, daß die Blutregulation in den verschiedenen Lebensaltern gesetzmäßige Besonderheiten aufweist. Die mitgeteilten Befunde liefern somit einen Beitrag zu dem heute erörterten Problem der Blutregulierung und zugleich zum Problem des Alterns überhaupt.

Herr Hans-Erhard Bock (Hamburg):

Zu Schlumm: Die Methode des Herrn Schlumm lehnt sich eng an die von Ponder schon seit Jahren gebrauchte an. Auch sie hat den Nachteil der direkten Meßmethoden (kostspielige Apparatur, zeitraubend, Fehler der kleinen Zahl).

Pijper hat 1929 ein altes optisches Prinzip der Hämatologie nutzbar gemacht: er benutzt einen gewöhnlichen Blutaussstrich als optisches Gitter und bestimmt die Größe seiner Beugungsbilder, die um so größer sind, je kleiner die Blutkörperchen sind. Nachdem ich die grundsätzliche Brauchbarkeit der Methode an einem englischen Apparat (Eves Halometer) gemeinsam mit Griesbach nachgeprüft habe, habe ich selbst ein verbessertes und verbilligtes Erythrocytometer konstruiert (käuflich bei A. Krüß, optische Werkstätte, Hamburg, Gertigstraße 31). Man kann damit in  $\frac{1}{2}$  Minute den durchschnittlichen mittleren Durchmesser von Tausenden roter Blutkörperchen in  $\mu$  bestimmen. Die Werte liegen — wie die der meisten anderen Untersucher — niedriger als bei Schlumm ( $\sim 7,4 \mu$ ). Makrocytosen kommen neben Perniciosa vor bei manchen Leberkrankheiten, manchen, auch aleukämischen Myelosen und Lymphadenosen, sowie bei einigen Hämocytotoxikosen. Diagnostisch und biologisch wichtig erscheint mir, daß ich ausgesprochene makrozytäre Anämien auch bei vielen Magencarcinomen, ohne gleichzeitige perniziöse Anämie, gefunden habe.

Zu Hoff: Japanische Forscher haben durch Ausschaltung von Mittelhirnteilen, insbesondere des Corpus striatum, bei Karpfen ein sog. „striäres Blutbild“ erzeugt, dessen Kennzeichen Peroxydaseschwund bei erhaltener Oxydase ist. Bei Menschen ist nur ein derartiges striäres Blutbild von Simmel veröffentlicht. Ich habe trotz sehr zahlreicher Untersuchungen am Menschen auch bei sichergestellten Striatumläsionen noch nie ein striäres Blutbild gefunden und halte es daher für einen Ausnahme-, nicht einen Regelbefund. Ich frage Herrn Hoff, ob er bei den deutlichen cerebralen Steuerungen des weißen quantitativen und qualitativen Blutbildes in seinen Versuchen jemals etwas dem striären Blutbild Entsprechendes gesehen hat.

## XV.

**Arterielle Hypotension.**

Von

**F. Schellong (Kiel).**

Mit 3 Abbildungen und 1 Tabelle.

Referat.

Die Forschungen der letzten Jahrzehnte über die Blutdrucksteigerung brachten es mit sich, daß man auch dem Gegenstück mehr Aufmerksamkeit schenkte, also demjenigen Krankheitszustand, der mit einer dauernden Erniedrigung des arteriellen Blutdrucks verbunden ist. Während aber bei den Hypertoniekrankheiten das Geschehen an den Gefäßen Ausgang und Mittelpunkt der Forschung war, hat sich in der verhältnismäßig geringen Literatur über den chronischen Tiefdruck eine entsprechende Betrachtungsweise noch nicht klar abgezeichnet. Das scheint erklärlich: denn beim Hypertoniker beherrscht die Gefäßstörung und ihre Folgen das Krankheitsbild; der Hypotoniker dagegen macht den Eindruck eines Allgemeinkranken ohne beherrschendes Symptom.

Das tritt schon in der, soweit ich sehe, ersten ausführlichen klinischen Schilderung hervor, die Ferranini 1903 von der „chronischen arteriellen Hypotension“ gab. Die Funktion eines jeden Organs erschien gestört, und zwar wie Ferranini vermutete, durch die schlechte Durchblutung infolge einer Unzulänglichkeit des Tonus von Arterien und Venen. Heute können wir den „essentiellen“ Tiefdruck an und für sich nicht so sehr als ursächlich bedeutungsvolles, sondern vielmehr als koordiniertes, ja nicht einmal immer dominierendes Symptom ansehen in einem Krankheitszustand, der ein Gemisch darstellt von körperlichen und seelischen, von konstitutionellen und erworbenen, nervösen und inkretorischen Störungen. Seit Friedrich v. Müller vor 10 Jahren das klinische Bild des sogenannten „hypotonischen Symptomenkomplexes“ kurz beschrieb, sind in einer Reihe weiterer Veröffentlichungen die einzelnen Züge dieses Bildes weiter ausgeführt.

Das Gefühl der körperlichen und geistigen Schwäche und Leistungsunfähigkeit ist das beherrschende Charakteristikum; dazu kommen seelische Verstimmungen, Schlafbedürfnis, trotzdem Störung des Schlafs, Kopfschmerz. Wichtig erscheint auch uns das Schwindelgefühl bei geringfügigen körperlichen Anstrengungen, besonders häufig beim Übergang vom Liegen zum Stehen, wie F. Kisch angibt. Ausgesprochene Ohnmachten fand Joachim in 10% seiner Fälle. Martini, dem wir die ausführlichste Darstellung des hypotonischen Symptomenkomplexes

verdanken, hebt ebenso wie Curschmann, Munk und Kylin die Magenbeschwerden hervor, die nach meinen Erfahrungen oft so vordringlich sind, daß die Kranken deswegen den Arzt aufsuchen. Diese Patienten sind asthenisch und mager und sehen blaß aus. Störungen der Potenz und der Menstruation sind häufig. Ein krankhafter Organbefund aber tritt in den Hintergrund.

Wenden wir uns dem namengebenden Symptom, der Hypotension zu, so ergibt sich die eigenartige Feststellung, daß es für unseren Symptomenkomplex nicht einmal notwendig ist. Das hypotonische Krankheitsbild kommt auch bei Patienten vor, deren Ruheblutdruck normal oder sogar erhöht ist, darin ist Kylin durchaus beizupflichten. Andererseits gibt es zahlreiche Menschen mit dauernd erniedrigtem Blutdruck, die beschwerdefrei und bei genauer Untersuchung völlig gesund sind. Kylin fand unter 425 Individuen mit einem Blutdruck von 105 mm und darunter nur bei ungefähr 10% den hypotonischen Beschwerdekomples. Wenn man einen Teil der körperlichen Leistungsunfähigkeit überhaupt auf Gefäßinsuffizienz beziehen will, so muß etwas anderes maßgebend sein, nämlich eine ungenügende Anpassungsfähigkeit des Gefäßsystems, also vielleicht die Störung einer kinetischen Funktion im Sinne Pals, einer Funktion jedenfalls, die mit dem verminderten Ruhetonus nicht in Zusammenhang zu stehen braucht.

Wir sehen zwar aus Untersuchungen von Hochrein, daß der niedere Ruheblutdruck z. B. bei der Lungentuberkulose durch die größere Dehnbarkeit und Dimension der Gefäße erklärt werden kann. Daß aber die vermehrte Weitbarkeit sich auch bei körperlichen Leistungen störend bemerkbar macht, wird zwar angenommen, ist aber nicht untersucht.

Nun ist in der Tat die Gefäßreaktion auf Adrenalin, gemessen an der Blutdrucksteigerung, gewöhnlich gering; auch bei plethysmographischer Schreibung fanden Lian und Blondel unternormale Reaktion. Die im Zusammenhang damit genannte gelegentliche Verschiebung als Ca/K-Quotienten kann dabei außer Betracht bleiben. Bei Prüfung der sogenannten Nachströmungszeit (nach Lange) sahen Martini und Pierach ebenfalls auffallend schwache Reaktionen. Auch auf psychische Reize steigt der Blutdruck nur verhältnismäßig wenig an, wie überhaupt die Labilität des Blutdrucks beim hypotonischen Symptomenkomplex nur gering zu sein scheint. Einige Anhaltspunkte für eine ungenügende Gefäßanpassung sind also vorhanden.

Ein Weg, in dieses Gebiet weiter vorzudringen schien sich zu eröffnen, als ich eine eigentümliche Kreislaufregulationsstörung beobachten konnte, die zum Bilde der Simmondsschen Kachexie gehört. Über den ersten Befund habe ich an dieser Stelle vor 3 Jahren berichtet. Die Störung besteht darin, daß nach körperlicher Arbeit ein starker Abfall des Blutdrucks statt des normalen Anstiegs eintritt. Fast noch auffälliger ist die tiefe Blutdrucksenkung bei ruhiger aufrechter Stellung; sie kann sogar zur Ohnmacht führen. Bemerkenswert ist dabei im Gegensatz zum Normalen, daß auch der diastolische Druck an der Senkung teilnimmt; das kommt besonders deutlich zum Ausdruck, wenn die Lage-



änderung langsam passiv ausgeführt wird, während der Patient auf einem drehbaren Tische liegt. Durch erfolgreiche Behandlung der Simmondschen Krankheit mit Vorderlappensubstanz (Reyhe) wurde auch die Regulationsstörung beseitigt. Diese Beobachtungen sind inzwischen bestätigt worden von Kylin, Hürthle, Steinitz und Thau. Da es sich um das Simmondssche Krankheitsbild und seine therapeutische Beseitigung handelt, lag es nahe, die Regulationsstörung mit dem Ausfall des Hypophysenvorderlappens in Zusammenhang zu bringen.

Bisher kam ein Fall von Hypophysentumor, der das beschriebene Symptom darbot, zur Sektion. Es fand sich eine walnußgroße Hypophysengangscyste; vom Vorderlappen nur noch mikroskopisch auffindbar einige Restchen bei gut erhaltenem Hinterlappen. Eine Schädigung des Zwischenhirns durch Druckwirkung war zwar nicht zu erkennen, kann aber bei der Nachbarschaft nicht völlig ausgeschlossen werden. Klinische Zwischenhirnsymptome bestanden nicht.

Eine zweite Reihe von Beobachtungen geht auf die amerikanischen Autoren Bradbury und Eggleston sowie Ghrist und Brown zurück. Diese hatten schon 1926 und 1928 einige Fälle von hochgradiger Senkung des systolischen und diastolischen Drucks nach Lageänderung beschrieben bei Patienten mit eigenartigen vegetativ-nervösen Störungen, völligem Verlust der Schweißsekretion, der Potenz, mit Störungen des Fettstoffwechsels u. a. Da es sich nach der Beschreibung um einen Prozeß im Zwischenhirn handeln mußte, habe ich einige Fälle der Kieler Nervenklinik, die das Stertzsche Zwischenhirnsyndrom zeigten, untersucht und fand Blutdrucksenkung und schließlich Kollaps in aufrechter Stellung. Ein Fall kam vor kurzem zur Sektion. Es war ein vom vorderen Teil des Balkens ausgehender Tumor, der nach unten wuchs und die Umgebung des dritten Ventrikels schon makroskopisch sichtbar stark deformiert hatte. Die Hypophyse war normal.

Die Art der Kreislaufstörung ist bei beiden Gruppen gleich. Bemerkenswert ist, daß der Ruheblutdruck völlig normal sein kann, die Kranken brauchen also keine Hypotoniker zu sein, die Regulationsstörung ist unabhängig davon. Ferner: durch Adrenalininjektion kann man wohl eine Steigerung des Ruheblutdrucks erzielen, das Absinken des Drucks aber in aufrechter Körperstellung kann dadurch nicht verhindert werden.

Der Gedanke, diese Beobachtungen von ganz offenbar central bedingter Regulationsstörung für das Problem des hypotonischen Symptomenkomplexes nutzbar zu machen, drängte sich um so mehr auf, als in der Tat weitgehende Ähnlichkeiten in dem klinischen Bild bestehen. Auch bei der Simmondsschen Krankheit beherrscht die zunehmende Müdigkeit, Leistungsunfähigkeit, Abmagerung, beherrschen nervöse und innersekretorische Störungen das Bild; bei Erkrankungen im Bereiche des Zwischenhirns sind ähnliche Symptome vorhanden, im Falle eines Tumors allerdings oft verwischt und überlagert durch die raumbeengende Wirkung der Geschwulst. Das Schwindelgefühl und die Neigung zu Ohnmachten wiederum beim hypotonischen Symptomenkomplex, namentlich

nach dem Übergang in aufrechte Stellung, habe ich schon erwähnt. Es ergab sich die Notwendigkeit, die Vorgänge bei der Kreislaufregulation zunächst im besonderen Fall der aufrechten Körperstellung des Menschen zu studieren.

Ich habe mit meinem Mitarbeiter Heinemeier diese Untersuchungen durchgeführt unter Verwendung aller derjenigen klinisch anwendbaren Untersuchungsmethoden, die zur Klärung notwendig waren<sup>1</sup>. Ich berichte hier in großen Zügen und hebe nur hervor, daß es uns darauf ankam, beim einzelnen Menschen die Änderungen der klinischen Kreislaufgrößen miteinander in Beziehung zu setzen. Alle Untersuchungen beziehen sich auf aufrechte Körperstellung von 4 bis 8 Minuten Dauer.

Wir mußten beim gesunden Menschen anfangen. Wodurch

werden bei ihm die in aufrechter Stellung doch wirksamen hämodynamischen Einflüsse überwunden?

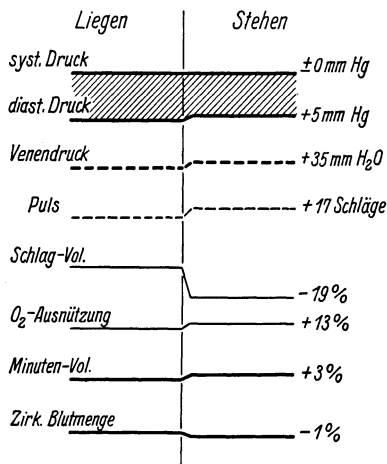


Abb. 1. Normale Kreislaufregulation in aufrechter Stellung.

Auf der Abb. 1 sehen Sie schematisch dargestellt rechts vom senkrechten Strich die Änderungen im Stehen gegenüber den Liegewerten auf der linken Seite. Zunächst ergibt sich, daß das Minutenvolum sozusagen als Endresultat der Regulationen im Stehen eher ein wenig gesteigert ist. Seit Untersuchungen von Lindhard und anderen hat sich die Vorstellung in der Literatur eingebürgert, daß das Minutenvolum in aufrechter Stellung deutlich vermindert ist. Ich kann diese Behauptung also nicht bestätigen, kann auf die Gründe der widersprechenden Resultate aber hier nicht eingehen. Die zirkulierende Blutmenge bleibt gleich im Rahmen der Fehlergrenzen. Nun findet aber doch mit Wahrscheinlichkeit eine gewisse Stagnation in den unteren Extremitäten statt, das lehren Fußvolumbestimmungen von Atzler und Herbst, capillarmikroskopische Untersuchungen von Parrisius und Wintterlin und auch die Tatsache, daß die O<sub>2</sub>-Ausnützung im Stehen erhöht ist. Eigentlich müßte sich diese Stase durch eine Verminderung der Werte für die zirkulierende Blutmenge bemerkbar machen. Da das nicht der Fall ist, muß eine Auffüllung des Blutvolumens stattfinden. Das Verhalten des Venendruckes gibt die Erklärung. Wir bestimmten ihn nach Moritz-Tabora in der Armvene in Vorhofshöhe: er ist im Stehen stets leicht, aber deutlich erhöht und läßt darauf schließen, daß durch Verengerung des Venenquerschnitts Blut aus dem Splanchnicusgebiet herzwärts verschoben wird, wodurch das Minutenvolum aufrechterhalten oder sogar noch etwas gesteigert wird.

Die zirkulierende Blutmenge bleibt gleich im Rahmen der Fehlergrenzen. Nun findet aber doch mit Wahrscheinlichkeit eine gewisse Stagnation in den unteren Extremitäten statt, das lehren Fußvolumbestimmungen von Atzler und Herbst, capillarmikroskopische Untersuchungen von Parrisius und Wintterlin und auch die Tatsache, daß die O<sub>2</sub>-Ausnützung im Stehen erhöht ist. Eigentlich müßte sich diese Stase durch eine Verminderung der Werte für die zirkulierende Blutmenge bemerkbar machen. Da das nicht der Fall ist, muß eine Auffüllung des Blutvolumens stattfinden. Das Verhalten des Venendruckes gibt die Erklärung. Wir bestimmten ihn nach Moritz-Tabora in der Armvene in Vorhofshöhe: er ist im Stehen stets leicht, aber deutlich erhöht und läßt darauf schließen, daß durch Verengerung des Venenquerschnitts Blut aus dem Splanchnicusgebiet herzwärts verschoben wird, wodurch das Minutenvolum aufrechterhalten oder sogar noch etwas gesteigert wird.

<sup>1</sup> Ausführliches siehe in Z. exper. Med. 1933, im Druck. Dasselbst Literatur.

Der systolische Blutdruck ist beim Gesunden in aufrechter Stellung sehr wenig verändert, der diastolische fast immer ein wenig gesteigert. Wir wissen durch Hering, daß durch Vermittlung der sogenannten Blutdruckzügler in aufrechter Stellung eine Verengung arterieller Stromgebiete erfolgt. Als deren Ausdruck darf man beim Menschen die Steigerung des diastolischen Druckes betrachten. Weiterhin hat Frau Gollwitzer-Meier zusammen mit Schulte gezeigt, daß durch den gleichen Sinusnervenreflex — nach Verminderung des endosinualen Druckes — die Mesenterialvenen verengt werden und auch die Milz sich kontrahiert. Aus diesen und aus unseren Untersuchungen ergeben sich also genügend Anhaltspunkte für die Annahme, daß beim aufrechtstehenden Menschen das Splanchnicusgebiet regulierend eingreift und nach **zwei Richtungen** hin den Einfluß der Schwerkraft zu kompensieren sucht: einmal durch **Verengung des arteriellen Querschnitts**, um dem Abfall des arteriellen Druckes und der Gehirnhypämie entgegenzuwirken, zweitens durch **Verengung der Venen**, um den Rückfluß zum Herzen und damit das Minutenvolum und wieder den arteriellen Druck aufrechtzuerhalten.

Zum Verständnis der Störungen der Regulation muß ich zunächst ein Beispiel für eine ausgesprochen peripher bedingte Störung geben (Abb. 2). Bei Menschen mit Akrocyanose und starken Krampfadern findet man beim aufrechten Stehen vielfach eine beträchtliche Herabsetzung des systolischen Blutdrucks. Die Verminderung der zirkulierenden Blutmenge gibt einen ungefähren Anhalt für das in den Beinen zurückgehaltene Blut, wie schon Wollheim zeigte. Zur Kompensation wird der arterielle Querschnitt stärker verengt (stärkere Steigerung des diastolischen Druckes), auch die Eingeweidevenen stärker verengt (erhebliche Steigerung des Venendruckes). Trotzdem gelingt es nicht, das Minutenvolum gleich zu halten, immerhin ist es weniger herabgesetzt als die zirkulierende Blutmenge. Ohne das schützende Eingreifen sowohl von Arterien wie Venen des Splanchnicusgebietes durch Vermittlung der presso-receptorischen Nerven müßten die Träger stärkerer Varizen in aufrechter Stellung unfehlbar kollabieren. Bei langdauerndem Stehen tritt auch öfter der Kollaps ein, weil der Regulationsmechanismus nicht mehr zur Kompensation ausreicht.

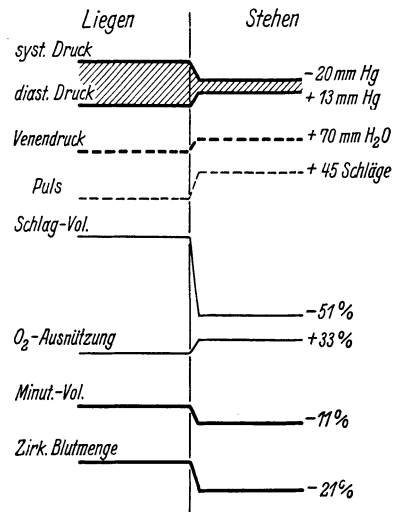


Abb. 2. Störung der Kreislaufregulation bei Krampfadern und Akrocyanose in aufrechter Stellung.

Auf eine grundsätzlich andere Art entsteht nun die Kreislaufstörung bei den genannten Erkrankungen der Hypophyse und des Zwischenhirns. Ich gebe Ihnen in Abb. 3a und b zwei Beispiele. Die Kranken haben im Liegen keine Blutdruckerniedrigung, dagegen ist die Blutdrucksenkung in aufrechter Stellung besonders hochgradig. Nur solche Fälle konnten für die prinzipielle Untersuchung in Frage kommen.

Das Minutenvolum ist auch bei diesen Fällen in aufrechter Stellung vermindert, u. U. sehr stark. Als wir aber die zirkulierende Blutmenge bestimmten, waren wir überrascht zu sehen, daß sie sich nur sehr

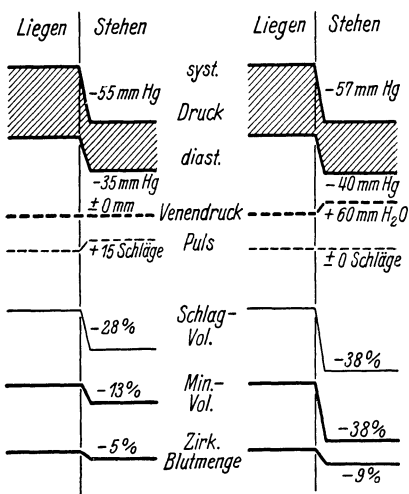


Abb. 3a und b. Störung der Kreislaufregulation in aufrechter Stellung bei Erkrankungen der Hypophyse und des Zwischenhirns. (Hypodynamie Funktionsstörung.)

wenig verringert im Verhältnis zum Minutenvolum, also genau umgekehrt wie bei der vorher besprochenen Krankengruppe. Das bedeutet also, daß das Blut im Stehen zwar sehr langsam strömt, aber an keiner Stelle so langsam, daß es nicht in seiner Gesamtheit von der Farbstoffmethode, die wir anwandten, erfaßt werden kann. Untersucht man die Füße in aufrechter Stellung capillarmikroskopisch, so erscheinen die Capillaren eher blutarm, die Strömung ist oft und lange Zeit unterbrochen, auch die Füllung der Venengeflechte nimmt kaum zu. Mißt man den arteriellen Blutdruck an der unteren Extremität, so findet sich beim Normalen regelmäßig eine Erhöhung im Stehen, bei unsern Kranken dagegen nicht, sondern sogar bisweilen eine Er-

niedrigung des Druckes. Man muß zu der Vorstellung kommen, daß das Blut zum Großteil gar nicht in die unteren Extremitäten gelangt, sondern vorher in das Splanchnicusgebiet abfließt. Ich habe schon anfangs erwähnt, daß auch der diastolische Druck bei unseren Kranken im Stehen stark erniedrigt ist; das bedeutet, daß der Heringsche Reflex, die arterielle Verengung im Splanchnicusgebiet, ausbleibt. Auch eine wesentliche Querschnittsverminderung des venösen Systems scheint nicht zustande zu kommen, in Abb. 3a ist der Venendruck nicht gesteigert. Seine Erhöhung in Abb. 3b muß wohl auf das Herz bezogen werden (Verminderung des Herztonus?). Auch die Pulsfrequenz ist ja im Stehen nicht beschleunigt; ich will aber auf das Verhalten des Herzens nicht näher eingehen.

Diese Art der Regulationsstörung erinnert zunächst an die Ergebnisse, die Hill in seinen Tierversuchen nach Durchtrennung des Rückenmarks an tiefer Stelle, nämlich in Höhe des 6. und 7. Dorsalwirbels erhielt. Ich

kann darauf nicht näher eingehen und möchte nur erwähnen, daß er die Blutansammlung im Bauche dadurch beweisen konnte, daß kräftiger Druck auf den Leib die normalen Blutdruckverhältnisse wieder herstellte. Es besteht aber doch ein wesentlicher Unterschied zu unseren Beobachtungen. Hill spricht nämlich von einer Lähmung der Vasomotoren durch den tief gesetzten operativen Eingriff und zieht mit Recht den Vergleich mit dem postoperativen Shock. Wir wissen neuerdings durch Eppinger und Ewig, daß im postoperativen Kollaps mit dem arteriellen Druck auch der Venendruck herabgesetzt ist und die zirkulierende Blutmenge erheblich vermindert ist. Alles das spricht für eine Gefäßverweiterung, für eine Hypotonie im Splanchnicusgebiet. Auf ähnliche Weise dürften die Ohnmachten bei hochgradiger Enteroptose oder nach der Geburt zustande kommen, worauf Wenckebach hinwies; der prompte Erfolg einer Kompression des Bauches deutet darauf hin. Nichts aber spricht bei der Störung, mit der wir es hier zu tun haben, für eine Verminderung des Tonus. Der arterielle Blutdruck in Rückenlage ist völlig normal, in aufrechter Stellung ist der Venendruck nicht vermindert, die zirkulierende Blutmenge ist nicht oder nur wenig herabgesetzt. Ich füge hinzu, daß durch feste Bandagierung des Leibes der Blutdruckabfall im Stehen nicht verhindert, höchstens etwas gemildert werden kann.

Der Tonus der Gefäße muß also als normal angesehen werden; nicht auf einer abnormen Weitbarkeit beruht die Regulationsstörung, sondern es fehlt die Verengerung der Gefäße, die zur Kompensation bestimmter Einflüsse notwendig ist, und zwar wegen Ausbleibens der centralnervösen Impulse.

Ich möchte diese vom Gefäßtonus unabhängige Art der Regulationsstörung als die **hypodyname Funktionsstörung** bezeichnen. Man darf annehmen, daß der Tonus von den spinalen Vasomotorenzentren erhalten wird, die sich ja nach experimentellen und klinischen Erfahrungen in dieser Hinsicht von den übergeordneten Stellen weitgehend unabhängig machen können. Demgegenüber steht die eigentliche **hypotone Form** der Gefäßstörung, bei der gewisse Gefäßprovinzen abnorm weit sind und sich deshalb zu stark mit Blut füllen, wie z. B. im postoperativen Kollaps oder bei Infektionskrankheiten. Diese hypotone Form kann central oder peripher bedingt sein, die hypodyname Störung dagegen ist stets central bedingt.

Um einen Anhalt zu haben, ob die hypodyname Gefäßstörung bei Menschen mit niederem Blutdruck besonders häufig ist, habe ich in der Tabelle (S. 150) meine Fälle der letzten Zeit zusammengestellt. Sie zeigt, daß von 70 Menschen mit einem Ruheblutdruck unter 105 mm sich bei 42 der Blutdruck in aufrechter Körperstellung normal verhielt. 18 Fälle zeigten eine Senkung von 15—20 mm Hg, ich bezeichne sie als Grenzfälle. Bei 10 fand sich eine Senkung von 20 mm und darüber, mit gleichzeitiger diastolischer Senkung. Aber auch unter 46 Patienten mit einem Ruheblutdruck über 160 mm zeigen 10 die Regulationsstörung. Es geht daraus hervor, daß die hypodyname Funktionsstörung nicht an eine

bestimmte Höhe des Ruheblutdrucks, also nicht an einen bestimmten Ruhetonus der Gefäße gebunden ist.

Beim hypotonischen Symptomenkomplex nun, zu dem ich nunmehr zurückkehre, ist die hypodynamie Regulationsstörung besonders häufig, auch wenn der Ruheblutdruck nicht stärker erniedrigt ist. Sie

Tabelle.

Blutdruck im Stehen	70 Hypotensionen Blutdruck unter 105 mm Hg	46 Hypertensionen Blutdruck über 160 mm Hg
Normal	42	28
Grenzfälle (Senkung um 15—20 mm)	18	8
Krankhaft (Senkung von 20 mm und mehr)	10	10

muß als objektiv faßbares Kreislaufsymptom den übrigen Krankheitszeichen an die Seite gestellt werden. Auch nach Körperarbeit, z. B. nach Beinarbeit im Liegen, findet sich bisweilen eine Blutdrucksenkung als Zeichen einer Regulationsschwäche. Abgesehen von der Möglichkeit, dadurch eine Anzahl Beschwerden, wie das Schwindelgefühl, zu objektivieren, weist uns diese Feststellung auf die zentrale Genese hin. Die Kreislauffrage beim hypotonischen Symptomenkomplex ist mit der Frage nach der centralen Regulation eng verknüpft. Ich finde bisher noch keine genügenden Anhaltspunkte dafür, daß die Verminderung der tonischen Funktion in dem Beschwerdekomples eine bedeutungsvolle Rolle spielt, wie Pal meint.

Auch auf das Herz erstreckt sich die Regulationsstörung. Die Schlagzahl ist häufig gering (Herz, Curschmann), eigentümlich sprunghaft oder auch auffallend wenig labil; seine Anpassungsfähigkeit erscheint gestört.

Man darf aber nach diesen und anderen klinischen Beobachtungen noch einen Schritt weiter gehen und das Problem des gesamten hypotonischen Symptomenkomplexes als ein Problem des Zwischenhirns und der Hypophyse überhaupt bezeichnen. Ich habe schon hingewiesen auf die Ähnlichkeit mit bestimmten Erkrankungen, deren anatomische Grundlagen wir kennen, z. B. mit der Simmondschen Kachexie, also derjenigen Erkrankung, deren Symptomatologie bis tief in die vegetativen und innersekretorischen Zusammenhänge hineinreicht. Auch beim hypotonischen Symptomenkomplex sind mannigfache vegetative und inkretorische Störungen vorhanden, z. B. des Grundumsatzes, des Blutzuckers, der Menstruation, so daß man immer wieder eine primäre Rolle z. B. der Schilddrüse oder der Nebennieren

erwogen hat. Der hypotonische Symptomenkomplex hat sozusagen von Allem etwas und kann dieser oder jener gut definierten inkretorischen Erkrankung in etwas ähnlich sein. Besonderes Gewicht möchte ich in diesem Zusammenhang legen auf die Magerkeit. Es ist in solchen Fällen oft erstaunlich zu sehen, wie bei erfolgreicher Behandlung mit der Gewichtszunahme sich auch die übrigen vegetativen und inkretorischen Symptome bessern. Das gilt besonders auch für die hypodynamie Regulationsstörung, die völlig verschwinden kann.

Und schließlich diejenigen charakteristischen Allgemeinsymptome, die ins Seelische hineinreichen und dem hypotonischen Symptomenkomplex, wie oft betont ist, den Stempel der Neurose aufdrücken. Nach Stertz gehört — allgemein gesagt — eine Senkung des psychischen Energieniveaus zu den Zeichen der organischen Zwischenhirnerkrankungen. E. Braun hat näher ausgeführt, daß gewisse primitive Eigenschaften halb körperlicher und halb seelischer Art hier lokalisiert sein müssen, und daß Störungen des Zwischenhirns sich in Störungen des Antriebs, der Stimmung, der Schlafwachfunktion und der Reizempfänglichkeit äußern.

In der neurotischen Grundlage liegen auch die Beziehungen zu anderen, klinisch sonst gut definierten Krankheitsbildern. Mit Rücksicht auf die Ähnlichkeit gewisser Symptome hat man erörtert, ob die Aufstellung eines hypotonischen Komplexes überhaupt genügend gerechtfertigt ist. Gegenüber der essentiellen Hypertension vertritt besonders Kylin den Standpunkt von der Wesensgleichheit beider Krankheitszustände, und man muß ihm zustimmen, sofern es sich um gewisse Merkmale des konstitutionell-neurotischen Unterbaus handelt. Daß andererseits klare Unterschiede bestehen, die z. B. Weiß hervorhebt, wird niemand leugnen. Was den Kreislauf angeht, so liegt aber der Unterschied nicht etwa in einem Zuviel an Reaktion auf der einen, einem Zuwenig auf der anderen Seite. Auch bei der Hypertension findet sich z. B. die hypodynamie Regulationsstörung und gibt damit einen objektiven Anhalt für eine zentrale Dysregulation bei dieser Krankheit. Als Zeichen des „central-läsionellen“ Hochdrucks wurden von Kahler die bei der essentiellen Hypertension häufigen Blutdruckschwankungen angesehen; es wäre zu untersuchen, ob in diesen Fällen ebenfalls das Splanchnicusgebiet den Effektorenbereich darstellt.

Ich sehe aber keinen Grund, warum man zwei in ihrer klinischen Ausdrucksform und vor allem in ihren Folgezuständen und in der prognostischen Bewertung so verschiedenartige Bilder nicht auch begrifflich voneinander trennen soll. Nicht auf den Namen hypotonischer Symptomenkomplex kommt es an, sondern auf den Inhalt, dem man diesem Begriff zu geben in der Lage ist.

Auch in der Abgrenzung gegenüber Krankheitszuständen, die dem hypotonischen Symptomenkomplex in anderer Hinsicht ähneln, z. B. der postpartualen Magersucht Curschmanns, oder gewissen Formen einer pluriglandulären Insuffizienz wird je nach der Blickrichtung der eine das Trennende, der andere aber mehr das Gemeinsame hervorheben.

Die Behandlung des hypotonischen Symptomenkomplexes ist nicht einfach, sie darf nicht rein symptomatisch sein. Man muß versuchen, die Insuffizienz des vegetativ-innersekretorischen Ringes an einer wirksamen Stelle sozusagen zu durchbrechen. F. v. Müller schrieb 1923: „Die Schwächeanfälle müssen durch häufige Nahrungszufuhr bekämpft werden, sei es auch nur durch ein Stückchen Brot oder Schokolade“; man wird durch diese Schilderung an Spontanhypoglykämie und ihre Beseitigung durch Kohlenhydrate erinnert. In der Tat scheint mir die Behandlung mit einer kohlenhydratreichen Mastkur der beste Weg, ja der einzige, auf dem eine Umstimmung des ganzen Organismus erreicht werden kann. Ich bin auf Grund meiner Erfahrungen optimistisch; nicht nur bei Fällen mit extremer Magerkeit, sondern auch bei weniger mageren und asthenischen Hypotonikern können die Beschwerden völlig beseitigt werden.

Die Durchführung der Mastkur ist schwierig, weil die Kranken, wie schon gesagt, meist Magenbeschwerden haben, vielleicht deswegen schon mit Schonungsdiät behandelt worden sind und sich der plötzlich gegen teiligen Therapie um so mehr widersetzen, als die Magenbeschwerden sich in den ersten Tagen der Mastkur noch verstärken. Diejenigen asthenischen Menschen, die blaß sind und einen langsamen Puls haben, sprechen auf die Mastkur besser an als die Hypotoniker, die zwar endogen mager sind, aber eine gut durchblutete rote Haut haben. Insulin kann zur Unterstützung der Kur gegeben werden. Der Gedanke an eine Behandlung mit Hypophysenvorderlappen, die bei der Simmondsschen Krankheit nach Reyhe so wirksam ist, lag nahe. Ich habe aber nicht den Eindruck, daß Vorderlappenbehandlung ohne gleichzeitige intensive Steigerung der Nahrungszufuhr wirksam ist.

Gegenüber dieser Behandlung treten die oft verwandten symptomatischen Mittel in den Hintergrund. Ebenso wie andere Autoren habe auch ich von blutdrucksteigernden Medikamenten, wie Ephetonin, Sympatol, keinen sehr nachhaltigen Erfolg gesehen. In der ambulanten Praxis wird man sie aber geben und allgemein tonisierende Mittel, Recresal, Strychnin, Arsen, Kola anwenden. Den Optimismus von F. W. Stein hinsichtlich der Behandlung mit Atropin, Papaverin und Barbitursäure kann ich nicht teilen.

Zum Schluß muß ich noch eine Krankheit kurz streifen, die mit dem hypotonischen Symptomenkomplex anscheinend in gar keinem Zusammenhang steht, nämlich die *Tabes dorsalis*. Strisower hat 1931 gezeigt, daß auch bei Tabeskranken eine starke Senkung des systolischen Blutdrucks in aufrechter Körperstellung eintritt, und zwar bemerkenswerterweise nur dann, wenn die luetischen Kranken in wesentliche Abmagerung verfallen waren. Ich kann seine Beobachtungen bestätigen und noch hinzufügen, daß auch der diastolische Druck stark absinkt, was besonders beim allmählichen Übergang in aufrechte Körperlage im Drehbett zum Ausdruck kommt. Es handelt sich also um eine ausgesprochene Regulationsstörung vom hypodynamen Typ.

Die Erklärung von Strisower, daß das Symptom auf einer Schädi-



gung der spinalen Gefäßnervenzentren beruht, halte ich für nicht wahrscheinlich. Gerade auch den Zusammenhang mit der Abmagerung wird man neben anderem für einen Hinweis auf die centrale Genese halten. Ich erinnere daran, daß seit Beschreibungen von Reyhe und kürzlich von Hürthle auch die Lues als eine Ursache der hypophysären Kachexie wahrscheinlich ist. Hürthle hat in seinem Fall die hypodynamie Regulationsstörung gefunden. Anatomische Untersuchungen allerdings fehlen bei der Lues und speziell der Tabes meines Wissens noch völlig. Hier bietet sich ein Weg, den Anteil des Hypophysenvorderlappens und des Zwischenhirns an der Kreislaufstörung weiter zu erforschen.

Eine Verbindung dieser beiden Centren zu einem kreislaufregulierenden System können wir aus den bisherigen Untersuchungen höchstens vermuten. Über die Art dieser Verbindung wissen wir nichts. Bisher ist nur eine Krankheit bekannt, bei der wir durch die Untersuchungen von Schittenhelm und Eisler über die Art des Zusammenwirkens von Hypophysenvorderlappen und Zwischenhirn eine klar begründete Vorstellung besitzen, der Morbus Basedow. Die heute nicht erwähnte Tatsache, daß ein Drittel der Basedowkranken wie Hypophysen- und Zwischenhirnkranken reagieren, weist zwar somit wieder auf den centralen Sitz der Kreislaufstörung hin, kann aber über die Verknüpfung von Vorderlappen und Zwischenhirn hinsichtlich des Kreislaufs noch keine genügende Vorstellung geben.

Die Feststellung von Karplus und Kreidl, daß nach elektrischer Reizung des Hypothalamus eine Blutdrucksteigerung auch dann erfolgt, wenn die Hypophyse extirpiert ist, läßt Schlüsse, die den Kliniker befriedigen, noch nicht zu.

Bestimmte klinische Fragestellungen sind für die weitere klinische und experimentelle Forschung gegeben. Sie fordern dazu auf, die gleiche Aufmerksamkeit, die der centralen Störung der Stoffwechselfynamik zuteil geworden ist, auch der centralen Störung der Dynamik des Kreislaufs zu widmen.

#### Literaturverzeichnis.

Braun, E.: Nervenarzt **4**, 406 (1931). — Die vitale Person, Leipzig 1933.  
— Bradbury und Eggleston: Amer. Heart J. **1**, 73 (1926).

Curschmann: Z. klin. Med. **103**, 565 (1926). — Arch. Gynäk. **86**, 253 (1930).

Ferranini: Z. Kreislaufforsch. **1931**, 547.

Ghrist und Brown: Amer. J. med. Sci. **75**, 336 (1928). — Gollwitzer-Meier und Schulte: Pflügers Arch. **229**, 264 (1932).

Hering, H. E.: Münch. med. Wschr. **1927**, 1611. — Herz: Wien. klin. Wschr. **1910**, 768. — Hill: J. of Physiol. **18**, 23 (1895). — Hochrein: Arch. f. exper. Path. **119**, 193 (1927). — Hürthle: Med. Klin. **1932**, 1637.

Joachim: Münch. med. Wschr. **1926**, 648.

Kahler: Erg. inn. Med. **25**, 265 (1924). — Kisch, F.: Erg. inn. Med. **38**, 96 (1930). — Klemperer, G.: Ther. Gegenw. **1933**, 12. — Kylin: Med. Klin. **1927**, 273. — Acta med. scand. (Stockh.) **75**, 162 (1931). — Sv. Läkartidn. **1931**, Nr 34. — Siehe auch Eckerström: Med. Klin. **1932**, 1603.

Lian und Blondel: Presse méd. **35**, 1065 (1927).

Martini und Pierach: *Klin. Wschr.* **1926**, 1809. — Müller, Fr. v.: *Münch. med. Wschr.* **1923**, 1. — Münzer: *Wien. klin. Wschr.* **1910**, 1341. — Munk: *Med. Klin.* **1926**, 1444.

Pal: *Med. Klin.* **1923**, 420.

Reyhe: *Med. Klin.* **1920**, 1313. — *Münch. med. Wschr.* **1926**, 902. — *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, 696.

Schittenhelm und Eisler: *Klin. Wschr.* **1932**, 9, 1092. — Stein, F. W.: *Med. Klin.* **1929**, 180. — Steinitz und Thau: *Ther. Gegenw.* **1932**, 296. — Strasser und Löwenstein: *Wien. Arch. inn. Med.* **17**, 403 (1929). — Strisower: *Z. klin. Med.* **117**, 384 (1931). — *Wien. med. Wschr.* **1933**, Nr 4.

Weiss, R. F.: *Med. Klin.* **1928**, 451.

### Aussprache.

Herr Alexander Sturm (Jena):

Das Problem der arteriellen Hypotension erfährt eine besondere Vertiefung durch neue Blutdruckmeßmethoden, die auf dem Prinzip der sog. primären Blutdruckmessung, d. h. der Registrierung der in einer Druckmanschette auftretenden Pulsstöße basieren. Es sei mir daher gestattet, Ihnen kurz über eine neue an der medizinischen Klinik Jena ausgearbeitete Blutdruckmeßmethode zu berichten und daran anschließend zur Frage der Hypotension Stellung zu nehmen.

Eine von der Firma C. Zeiß nach meinen Angaben gebaute Apparatur ermöglicht die optische Registrierung von Pulsbildern in einer gekammerten Oberarmmanschette bei treppenförmigem Druckanstieg. Diese Apparatur vermeidet die Fehler früherer Verfahren der primären Blutdruckmessung (Recklinghausen, Plesch) durch Ausschaltung jedes Druckkompensationssystems. Sie gestattet die Aufzeichnung echter Sphygmogramme. Die Prüfung der Eigenschwungsverhältnisse der vollständig gekoppelten Apparatur ergab in Zusammenarbeit mit dem physikalischen Institut Jena, daß Bedenken, wie sie Straub prinzipiell gegen primäre Blutdruckmessung erhoben hat, für diesen Apparat nicht bestehen. Wir konnten dies durch Schreibung einer Resonanzkurve bei rhythmischer Durchpulsung der Leichenarterie am Leichenarm beweisen.

Die Apparatur gestattet eine scharfe Trennung der diastolischen, ungestauten und gestauten systolischen Grenzpunkte, damit eine exakte Bestimmung des sog. Stauüberdrucks. Die suprasystolischen Pulsbilder erwiesen sich als besonders wertvoll zur Erkennung der Gefäßwandspannung.

Die mit dieser Methode untersuchten Fälle von arterieller Hypotension zeigten, daß das gemeinsame Merkmal eine außerordentliche Gefäßschlaffheit war; die mit sekundärer Messung beobachtete Druckerniedrigung ist daher in erster Linie dem Wegfall der Stauüberdruckwirkung zur Last zu legen. Sekundär gemessene Hypotensionen sind, sofern sie systolische Druckgrößen von 100–105 mm Quecksilber besitzen, Normotensionen mit abnorm schlaffen peripheren Gefäßen.

Herr von den Velden (Berlin):

Die Ausführungen von Herrn Schellong sind auch vom praktischen Gesichtspunkt aus sehr dankenswert, da die verschiedenen Symptome der Hypotonie resp. Hypotension sehr häufig sind und nicht immer richtig erkannt und gewertet werden. Wenn ich hierzu als Kliniker spreche, so basieren meine Anschauungen aber letzten Endes auch auf experimentellen Untersuchungen, die ich erst am Tier beim Studium der Depressorwirkung, insbesondere der Pharmakologie des Nervus Depressor (1906) und im Anschluß daran am Krankenbett machen konnte. Ich arbeitete damals (vor 25 Jahren) die Kreislaufbelastung durch aufrechte Stellung aus und fand Werte, wie

sie Ihnen heute mit erweiterter Methodik Schellong demonstrieren konnte. Bei Untersuchungen, die namentlich an Infektionskranken wochenlang bis tief in die Rekonvaleszenz hinein ausgeführt werden konnten, zeigte sich das, was ich vor allem als Labilität, als Koordinationsstörung des peripheren Kreislaufs bezeichnet habe; nicht so sehr eine Hypotonie. Nun hat sich in der Nachkriegszeit zweifellos aus den verschiedensten konditionalen Momenten heraus dieses meistens wohl konstitutionell bedingte Bild (durchaus nicht immer „Krankheit“) der vielgestaltige, über den Kreislauf hinausgreifende Symptomenkomplex häufiger gezeigt; z. T. sicher auch iatrogen. Man spricht viel zu viel von dem „zu niedrigen Blutdruck“, mit dem man Berge steigen, Sport treiben, Infektionen überstehen kann. Wie weit centralnervöse, peripher toxische, endokrine, psychische Ursache im Einzelfall eine Rolle spielen, muß sorgfältig studiert werden. Jedenfalls muß man bei der Therapie alle Möglichkeiten beherrschen, wobei man aber mit der physikalischen Therapie sehr vorsichtig sein muß und die psychische Führung nicht vergessen darf. Ich habe Hypotonien verschwinden, die Symptome aber bleiben sehen und umgekehrt schwanden die Symptome, ohne daß die Hypotonie auch in der Ruhe schwand.

Herr Martini (Bonn):

Wenn Herr Schellong den Symptomenkomplex als Hypotension bezeichnet, so legt er dabei die Betonung zu stark auf die Blutdruckerniedrigung, von der er selbst gemeint hat, daß sie nicht einmal unbedingt obligates Symptom sei. Ich habe mit voller Absicht schon bei meiner ersten Veröffentlichung über dies Gebiet die Tonusveränderung in den Vordergrund geschoben und die Störung definiert als eine „Herabsetzung der potentiellen Energie vorzüglich der der Willkür nicht unterworfenen muskulären, nervösen und innersekretorischen Organe“. Ich halte es daher für richtig, von einem hypotonischen Symptomenkomplex zu sprechen, der allerdings die Hypotension als besonders charakteristisches Zeichen besitzt. In der Auffassung der Pathogenese befinde ich mich im wesentlichen in Übereinstimmung mit dem Vortragenden. Seinem Vergleich mit der Hypotonie der Tabes kann ich aber nicht beistimmen, bei dieser spielen doch medulläre Faktoren eine Rolle, von der wir bei dem Symptomenkomplex der Hypotonie nichts wissen.

Herr Stepp (Breslau):

Im Verlaufe der von Gutzeit an meiner Klinik durchgeführten Studien über die chronische Gastroenteritis hat Diehl Kranke mit Hypotonie, Adynamie auf seelischem und körperlichem Gebiete, dunklem Hautkolorit und eisenfreiem Schleimhautpigment beobachtet. Es handelt sich hier zweifellos um Erscheinungen von Addisonismus. Daß Veränderungen der Nebenniere viel häufiger sind, als man nach dem klinischen Befund im allgemeinen annehmen möchte, wurde erst kürzlich von pathologisch-anatomischer Seite (Paunz und Paul) dargetan.

Herr R. F. Weiß (Berlin):

Einige Worte zur konstitutionellen Bedingtheit der arteriellen Hypotonie. Wie Herr Schellong bereits erwähnte, habe ich mich schon vor einiger Zeit gegen die Annahme Kyllins gewandt, daß arterielle Hyper- und Hypotonie eine Krankheitseinheit bilden; daher möchte ich nur zwei wesentliche Unterschiede nochmals hervorheben: Die Hypotoniker gehören ganz überwiegend dem asthenischen Konstitutionstypus an, die Hypertoniker dagegen vorzugsweise dem pyknischen. Ferner ist die Lebenserwartung der Hypotoniker, wie insbesondere aus den Statistiken amerikanischer Lebensversicherungsgesellschaften hervorgeht, eine gute, sie liegt sogar oft über dem Durchschnitt, diejenige der Hypertoniker dagegen eine schlechte, die unter dem

Durchschnitt liegt. Hinsichtlich der Therapie ist die Bedeutung kurzfristiger Ruhekuren zu betonen. Bäder aller Art werden von Hypotonikern schlecht vertragen. Blutdrucksteigernde Medikamente, auch Sympatol, ergeben keine Dauererfolge. Noch am besten bewährt hat sich Strychnin.

Herr Rein (Göttingen):

Es gibt Gesetze der Kreislaufphysiologie, die auch für die Beurteilung von Kreislaufstörungen einfach nicht zu mißachten sind. Zu diesen Gesetzmäßigkeiten gehören die Beziehungen zwischen Venendruck und Minutenvolumen. Wenn vom Vortragenden mitgeteilt wird, daß bei dem dargestellten Symptomenkomplex der Venendruck ansteigt und gleichzeitig das Minutenvolumen abnimmt, so läßt sich das unmöglich in Einklang bringen mit der Deutung, daß eine peripher-vasomotorische Störung vorliege. Dieser Zustand kann notwendigerweise nur kardial bedingt sein, wenigstens soweit es die Veränderung des Venendruckes und Minutenvolumens angeht.

Herr Prof. Schenk (Danzig):

Herr Schellong hat ebenso wie Herr Prof. von den Velden auf die schlechte Beeinflußbarkeit der hypotonischen Zustände hingewiesen. Auch ich halte es für überflüssig, bei den konstitutionell-leptosomen Menschen eine „Behandlung“ anzufangen, da ihr niedriger Blutdruck die Folge der allgemeinen — angeborenen — Asthenie ist. Häufige kleine Mahlzeiten und allgemein kräftigende Maßnahmen genügen hier völlig.

Ich möchte nur auf folgende, sehr gut beeinflussbare krankhafte Zustände hinweisen:

Wir sehen häufig geistige Arbeiter etwa zwischen 45 und 55 Jahren, die sich infolge Überarbeitung oder beginnender männlicher Klimax seit einiger Zeit sehr matt fühlen und über unangenehme Sensationen am Herzen klagen; über der Herzspitze, nicht über der Aorta. Während des Tages, in der Arbeit, nicht zu den vegetativen Umkuppelungszeiten — beim Einschlafen oder beim Erwachen — wie sie die übermäßige geistige oder psychische Anstrengung des Sympathicotonikers mit sich bringt. Mitunter wissen die Kranken von früheren Untersuchungen, daß ihr Blutdruck niedrig ist, und man findet, daß er nicht — wie physiologisch — im Ansteigen begriffen ist, sondern auf der Stufe des etwa 20jährigen Menschen liegt, d. h. etwa 80:110/120 mm Quecksilber beträgt. (Bei völligem Fehlen einer spastischen oder organischen Aortenmenge). Bei der Nachfrage nach dem Allgemeinbefinden hört man auch von einem völligen, und dem Kranken unerklärlichen Ruhen der Vita sexualis seit etwa 1—2 Jahren.

Da es sich hier um eine frühzeitig eingetretene Erschöpfung, und zwar um eine hormonale Erschöpfung handeln muß, gebe ich das Organ, dessen Vorderlappenhormon die Keimdrüsentätigkeit anregt, und dessen Hinterlappenhormon uns unter den Namen Tonephin und Hypophysin als blutdruckfördernd bekannt ist: die **ganze** getrocknete Hypophyse in Gestalt der Gl. hypophysialis cerebri sicca. Merck, morgens nüchtern 2—3 Tabletten und erreiche bei diesen Formen „nervöser Erschöpfung“, Myasthenie, endokriner Insuffizienz viel mehr als mit den übrigen „roborierenden“ Maßnahmen.

Ich gebe im ersten Monat 50 Tabletten zu je 0,1 g Substanz, in den folgenden Monaten je 14 Tage lang je 2—3 Tabletten. Zu Beginn der Behandlung wird der Kreislauf außerdem durch etwa 10 Tropfen Lacarnol, morgens auf die Zunge genommen, günstig beeinflusst. Eutonon wirkt hier weniger günstig.

Herr W. Falta (Wien):

Herr Schellong hat in seinem kritischen Referat die Beziehung des hypotonischen Symptomenkomplexes zur Hypophyse sehr vorsichtig behandelt. Ich möchte mich dieser vorsichtigen Stellungnahme anschließen, da

ich vor 2 Jahren einen Fall von hypophysärer Kachexie durch längere Zeit beobachtete, bei dem bei mehrfacher Untersuchung körperliche Bewegung den Blutdruck nicht senkte. Der Fall kam später zur Autopsie und erwies sich als typische hypophysäre Kachexie. Diese Beobachtung stimmt also damit überein, daß Hypophysenvorderlappenpräparate den hypotonischen Symptomenkomplex nicht beeinflussen.

Herr Dietlen (Homburg/Saar):

Bei der sogenannten Hypotonie ist mehr als es in dem Vortrage des Herrn Schellong zum Ausdruck kam, das Herz selbst beteiligt: normale Größe bzw. Füllung bei liegender, Verkleinerung bei aufrechter Haltung. Diese, bis zu einem gewissen Grade schon normalen Unterschiede, sind gerade bei Fällen, die auch sonst als mangelhaft in ihrer Kreislaufregulierung gekennzeichnet sind, unter Umständen recht groß. Moritz und ich haben die größten Ausschläge bei postinfektiösen Zuständen beobachtet, bei denen man an eine toxische Schädigung des Herzens denken mußte. Unsere ursprüngliche Annahme, daß die Unterschiede im wesentlichen statisch bedingt sind, haben wir selbst später dahin erweitert, daß auch Störungen des Tonus des Herzens dabei mitspielen müssen.

Herr Hanns Baur (München):

Bei der Vieldeutigkeit der meisten Symptome der Hypotonie ist es erfreulich, daß bei einem Teil der Fälle die Grundumsatzsenkung eine gute Abgrenzung gegen Hyperthyreose zuläßt. Eine Verwechslung mit Hypothyreose ist bei dem ganzen Krankheitsbild wenig zu fürchten. Die Grundumsatzsenkung vieler Hypotonien ist besonders bemerkenswert im Hinblick auf die gleichzeitige Magersucht.

Herr Eppinger (Wien):

Die Hypotonie ist sicher ein polyvolenter Symptomenkomplex. Unter den verschiedenen Möglichkeiten kommt sicher auch das Verhalten der vorderen Bauchdecke in Betracht; es gibt Formen von Hypotonie mit kleinen Herzen (Pendelherz) und Formen mit kleiner Blutmenge (Olygamie); schließlich ist auch die Leber, speziell die Lebersperre zu berücksichtigen; manche Hypotoniker (Kinder) haben große Lebern.

Herr Volhard:

Herr Rein hat schon die Angaben über Venendruck und Minutenvolumen beanstandet aus theoretischen Gründen. Ich stoße mich ebenfalls an der Angabe, daß beim Normalen der Venendruck im Stehen ansteigt. Die Manometer des rechten Herzens sind die Halsvenen, und man kann sich leicht davon überzeugen, daß diese im Liegen gefüllt sind und pulsieren, im Stehen dagegen leerlaufen. Wenn bei blutiger Messung der Venendruck im Arme höher gefunden wird, so stimmt etwas mit der Messung nicht.

Herr Jahn (München):

Herr Schellong hat als Ausgangspunkt seines Referates genommen, daß arterielle Hypotonie in der Regel im Gesamtbild konstitutionell bedingter Leistungsunfähigkeit gefunden wird. Unsere Untersuchungen über diese Konstitution zeigen, daß der niedrige Blutdruck ein wichtiges, aber nicht regelmäßig vorhandenes Symptom einer klar definierbaren Stoffwechselanomalie ist, die in dem Vorgang einer Überkompensation oder wie Herr Katsch sagte, einer reaktiven Überleistung gelegen ist. Sie läßt sich methodisch zeigen, wenn man die Vorgänge des Säurebasenhaushaltes untersucht, der bekanntlich bei Muskelarbeit durch die Entstehung einer Milchsäure-

azidose gestört wird. Astheniker entfernen durch die Lungen, den Magen oder durch Resynthesevorgänge der Milchsäure weit mehr Säure als der entstandene äquivalent ist. Der resultierende Säureverlust wird durch starke Alkaleszenz des Urins angezeigt. Sie ist durch das Ausfallen sekundärer Phosphate und dadurch bedingter milchiger Trübung des Harns ein wichtiger Fingerzeig für den Arzt. Wir haben während derartiger Vorgänge in einem Teil der Fälle die durch Schellong beschriebenen Senkungen insbesondere des diastolischen Blutdrucks beobachtet. Nicht selten besteht arterielle Hypotonie auch während der Ruhe neben einer Verringerung des Grundumsatzes. Sie ist aber nicht, wie Herr Baur erwähnte, in der Regel zu finden. Grundumsatz und als Ergänzung der Arbeitsversuch sind daher neben der Blutdruckmessung für diese Fälle für uns zu unentbehrlichen diagnostischen Hilfsmitteln geworden. Neben der arteriellen Hypotonie finden wir bei Asthenikern nach Arbeit oder längerem Andauern der Nüchternheit Hypoglykämien, die mit einem Sturz der Milchsäurekonzentration des Blutes verknüpft sind. Sie sind offenbar reaktive oder spontan eintretende übersteigerte Resynthesevorgänge. Oft tritt Ohnmacht, Schwindel und Erbrechen auf, wohl als Folgen verringerter Gehirndurchblutung durch arterielle Hypotonie. Da Nahrungsaufnahme infolge der anschließenden alimentären Hyperglykämie dem Zustand vorbeugt oder ihn behebt, kann sich durch Kalorienüberschwemmung Fettsucht entwickeln. Bei der von Schellong mit Recht empfohlenen Kohlehydratmästung ist das nicht außer acht zu lassen. Die Ursache dieser Störungen ist unbekannt. Herr Schellong macht die Hypophyse verantwortlich. Ich hatte vor kurzem Gelegenheit, zwei Patienten mit Hypophysentumoren zu untersuchen. Sie zeigten die geschilderten Stoffwechselabweichungen, einer von ihnen Blutdrucksturz nach der Arbeit. Aber die große Zahl der konstitutionellen Astheniker gibt keinen Anlaß, an hypophysäre Störungen zu denken — Injektion von Hypophysenpräparaten bessert den Zustand nicht. Eine Insulinmastkur ist wegen der Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels im Sinne der Hyperglykämie kontraindiziert. Bezüglich der Ätiologie dürfen wir wohl Herrn Schellong an die Untersuchungen über die hypotensiven Stoffe erinnern, die weitgehend periphere Ursachen nahelegen. Die von uns geübte Behandlung solcher Zustände mit Ephetonin oder Sympatol bessert die Leistungsfähigkeit, bringt Blutdruck und Grundumsatz zur Norm, beschränkt die Kohlensäureabgabe durch die Lungen und hebt das Niveau von Blutzucker und Blutmilchsäure. Freilich ist zu beachten, daß ein asthenischer Organismus vegetativ sehr labil ist. Zufuhr einer Adrenalinsubstanz zur Zeit einer gegenregulatorischen Phase kann unangenehme Sensationen auslösen. Die Verteilung von Ephetonin während des Tages kann so schwierig sein wie die Verteilung des Insulins beim Diabetiker. Wir gehen mit dieser Behandlung bewußt den Weg einer nur symptomatischen Beeinflussung, aber wir befinden uns auf bekanntem Boden. Der Erfolg zeigt, daß infolge der Verknüpfungen vegetativer Faktoren der Ort des Angriffs auf die Störung nicht so wesentlich ist, als daß man die Kette der krankhaften Vorgänge überhaupt an einer Stelle unterbricht.

Herr Kutschera-Aichbergen (Wien):

Bei Fällen hypodynamer Druckstörung in aufrechter Haltung sind an der I. medizinischen Klinik in Wien von Kollegen Zdansky Messungen der Aortenbreite im Röntgenbild bei liegender sowie bei aufrechter Körperhaltung vorgenommen worden. Es zeigte sich, daß die Aortenbreite bei einigen Fällen in aufrechter Haltung sehr beträchtlich abgenommen hat.

Mit Besserung der klinischen Beschwerden ist auch diese Störung wieder verschwunden (vgl. Wien. klin. Wschr. 1932, Nr 41).

Herr Prof. Dr. Schottmüller (Hamburg):

Eine kurze Mitteilung zur Frage der Hypotonie sei mir hier gestattet. Es ist mir schon seit vielen Jahren immer wieder aufgefallen, daß ein erheblicher Bruchteil derjenigen Menschen, bei deren Untersuchung ein kon-

stitutionelles Lungenemphysem festgestellt wird, zugleich eine Hypotonie zeigen. Man erhebt diesen Befund oft auch bei älteren Leuten, nicht etwa nur, wenn das Lungenemphysem schon zu Krankheitserscheinungen geführt hat, sondern vielfach finden sich die beiden genannten konstitutionellen Stigmata aneinandergesetzt, schon zu einer Zeit, wo sie zu irgendwelchen krankhaften Folgezuständen nicht geführt haben. Eine Abhängigkeit voneinander ist daher anzunehmen. Eine Erklärung habe ich dafür bisher nicht ergründen können.

Herr Schellong, Kiel (Schlußwort):

M. D. u. H.! Lassen Sie mich zuerst zu dem einzigen wesentlichen Einwand Stellung nehmen, der mir von den Herren Volhard und Rein gemacht ist. Herr Volhard bezweifelt, daß der Venendruck in aufrechter Stellung überhaupt erhöht ist, er schließt das daraus, daß die Halsvenen im Stehen weniger gefüllt sind als im Liegen. Das ist an sich natürlich richtig, der Druck ist z. B. auch im Arm erniedrigt, wenn man ihn anhebt; er ist andererseits in tiefliegenden Körperteilen, z. B. in den Beinen in aufrechter Stellung, höher als im Liegen. Aber das was in den peripheren Venen passiert, läßt keinen Schluß zu auf die Druckänderung im rechten Vorhof, auf die es allein ankommt und die man nur nach der Methode von Moritz-Tabora ermitteln kann, wenn man die Einstichstelle in der Armvene und den Nullpunkt des Manometers auf Vorhofhöhe einstellt: so gemessen, findet sich eben die leichte Erhöhung des Druckes in aufrechter Stellung. Wir haben uns mit der methodischen Seite der Frage sehr genau beschäftigt, um keine Fehler zu machen.

Herr Rein bemängelte die Deutung der Venendruckerrhöhung. Es ist vollkommen klar, daß eine Drucksteigerung bei gleichzeitiger Verminderung des Minutenvolumens auf ein Nachlassen der Herzkraft bezogen werden muß, aber nur, wenn die zirkulierende Blutmenge nicht oder nicht in entsprechendem Maße herabgesetzt ist. Das trifft für den in der Abb. 3b dargestellten Fall zu, und ich habe das auch hervorgehoben und von einer Verminderung des Herztonus gesprochen. Ich darf aber bei dieser Gelegenheit noch einige Bemerkungen über das Verhalten des Herzens beim hypotonischen Symptomenkomplex nachholen. Das Herz ist gewöhnlich klein, sein Tonus erscheint vermindert; Martini und Pierach fanden Anhaltspunkte für eine primäre Leistungsunfähigkeit des Herzmuskels. Die Schlagzahl ist in der Ruhe häufig auffallend gering, Herz sprach direkt von einer Bradykardia hypotonica. Aber auch Pulsbeschleunigungen in der Ruhe kommen vor, ich fand sie weniger bei der „blassen“, eher bei der „roten“ Form des hypotonischen Symptomenkomplexes. Auch die Anpassungsfähigkeit des Herzens erscheint gering, worauf ich schon hinwies; die Pulsfrequenz ändert sich entweder auffallend wenig (Curschmann), in andern Fällen aber sprunghaft. Es besteht also Anhalt für die Annahme, daß sich die centrale Regulationsstörung auch auf das Herz auswirkt. Ob das auch an einer besonderen Veränderung der Herzgröße im Stehen bemerkbar ist, von der Herr Dietlen sprach, habe ich nicht untersucht.

Bei den von Herrn Stepp erwähnten addisonähnlichen Bildern nach Gastroenteritis handelt es sich offenbar um vorübergehende Zustände. Es muß offen bleiben, ob man sie dem hypotonischen Symptomenkomplex zurechnen soll, denn dieser ist ja, wie auch in der Diskussion von den Herren Hering und Eppinger betont wurde, kein einheitlicher Krankheitsbegriff. Es sind Rekonvaleszenten, und auch diese können, wie Herr von der Velde erwähnte, eine Kreislaufregulationsstörung zeigen, von der noch zu untersuchen wäre, ob sie nach dem hypodynamen oder dem hypotonen Typ verläuft. Ich möchte in diesem Zusammenhang darauf hinweisen, daß E. Braun auch bei Infektionskranken und Rekonvaleszenten seine Symptome der Zwischenhirnstörung gefunden hat. Man wird überhaupt den Regulationsstörungen bei Rekonvaleszenten weitere Aufmerksamkeit schenken müssen.

Ein „Angriff“ auf das Zwischenhirn kann auch aus dem Inkretorischen her erfolgen und einen ausgesprochenen hypotonischen Symptomenkomplex hervorrufen, z. B. bei Frauen nach der Geburt oder nach Kastration. Das bildet ein Gegenstück zu der Hypertension z. B. im Klimakterium. Solche inkretorischen Hypertoniker pflegen Pykniker zu sein, wie Herr Weiß sagte; aber es gibt auch zahlreiche Hypertoniker namentlich jüngeren Alters, die eher asthenisch sind und eher zu einem „centralnervösen“ Typ der Hypertension gehören; über deren späteres Schicksal wissen wir noch wenig. In dem Körperbau scheint mir also kein grundsätzlicher Unterschied zwischen Hyper- und Hypotoniker zu liegen.

Gegenüber Herrn Martini möchte ich doch daran festhalten, daß die Kreislaufregulationsstörung bei Tabikern central bedingt ist. Auf den Zusammenhang mit der Magerkeit wies ich schon hin. Die Schädigung der spinalen Gefäßzentren kann schon deshalb keine Rolle spielen, weil der Krankheitsprozeß ja in den hinteren Wurzeln lokalisiert ist, die vasokonstriktorischen Zentren aber nicht dort, sondern wahrscheinlich in den Seitenhörnern liegen, die vasokonstriktorischen Fasern jedenfalls durch die vorderen Wurzeln das Rückenmark verlassen. Ein Ausbleiben der Gefäßkontraktion im Splanchnikusgebiet kann also durch den anatomischen Rückenmarksbefund nicht erklärt werden.

## XVI.

Aus der Medizinischen Klinik Bern. (Direktor: Prof. Walter Frey.)

### **Die lokale Wirkung der Milchsäure auf die Gelenke anaphylaktischer Kaninchen.**

Von

**A. Vannotti** (Bern).

Mit 3 Abbildungen.

In den letzten Jahren hat Klinge die Übertragung der geweblichen Serumüberempfindlichkeit auf die Gelenke experimentell gezeigt, indem er bei Kaninchen, die mit Pferdeserum sensibilisiert waren, nach wiederholten Injektionen desselben Serums ins Gelenk aseptische, entzündlich-degenerative Veränderungen hervorrufen konnte, die eine große Ähnlichkeit mit dem menschlichen Gelenkrheumatismus aufweisen. Diese entzündlichen Gelenksveränderungen können auch mit anderen artfremden Seren hervorgerufen werden, sie sind von den Zeitabständen der Injektionen und den Mengen des injizierten Serums abhängig. Diese pathologischen Vorgänge am Gelenke sind nach Klinge als lokale, anaphylaktische Entzündungen der Gewebe im Sinne des Arthusschen Phänomens aufzufassen. Klinge selbst konnte ferner noch ähnliche Gelenksentzündungen bei lokalen, mechanischen und refrigeratorischen Reizungen der Gelenke eines anaphylaktischen Tieres hervorrufen, indem er damit die Lokalisierung des vorhandenen Antigens im Gelenk gleich wie bei dem Auerschen Experiment erzielen konnte. Ähnliche pathologisch-anatomische Veränderungen an den Gelenken wurden von Chini von der Schule Rondonis durch Injektion von entzündungserregenden Stoffen in die Gelenke anaphylaktischer Tiere erzeugt.



Ausgehend von diesen kurz erwähnten Versuchen beschäftigten wir uns mit der Fixierung eines im Körper kreisenden Antigens im Gelenk durch eine Substanz, die im Organismus ziemlich konstant ist und oft in beträchtlicher Menge vorkommen kann und die gleichzeitig eine wichtige Rolle im normalen und pathologischen Stoffwechsel spielt. Wir brauchten für unsere Zwecke die Milchsäure. Einer  $n/_{10}$  (ca. 1%) Milchsäurelösung wurde krystallisiertes Lithiumcarbonat in verschiedenen Mengen zugesetzt, so daß die Reaktion der entstandenen Lösungen entsprechende  $p_H$ -Werte zwischen 4,5 und 7,5 hatte. Dieselben wurden sterilisiert, sie stellten physiologische Lösungen dar.

Eine erste Serie von Kaninchen wurde mit subcutanen Einspritzungen von Pferdeserum behandelt, viermal im Abstand von 2 Tagen, unter gleichzeitiger Injektion einiger Kubikzentimeter der erstellten Lösungen in ein Gelenk des Tieres. In das kontrolaterale Gelenk wurden physiologische Kochsalzlösung oder Phosphatmischung nach Sörensen mit entsprechend gleichen  $p_H$ -Werten der gebrauchten Milchsäuremischungen eingespritzt. 3 Wochen nach der letzten vorbereitenden Injektion wurde das Tier wieder mit denselben Lösungen lokal behandelt und dazu bekam es eine intraperitoneale Injektion von Pferdeserum. Nach einer Latenzzeit von 6 bis 48 Stunden traten bei den Tieren entzündliche Erscheinungen an den mit Milchsäure behandelten Gelenken auf. Je saurer die gebrauchte Milchsäurelösung war, desto heftiger waren die Gelenkerscheinungen. Die Prozesse an den Gelenken wurden stets röntgenologisch verfolgt, die in verschiedenen Stadien gewonnenen Präparate histologisch bearbeitet.

Unsere Versuchsergebnisse können so zusammengefaßt werden: Bei stark sauer reagierenden Milchsäuremischungen ( $p_H$  4,5–5), also bei einem starken molaren Überschuß von Milchsäure über Lithiumcarbonat entstanden stürmische Gelenkveränderungen im Sinne einer eitrig-phlegmonösen Arthritis. Die Entzündung dauerte mehrere Tage an. Bei Milchsäuremischungen mit  $p_H$ -Werten von 5,0 bis 6,0 war die lokale Reaktion eine mildere, mit histologisch nachgewiesener Verquellung des Bindegewebes, Pannusbildung der Synovialmembran, Nekrosen des Knorpels. Bei wiederholter Verabreichung von Pferdeserum subcutan traten neu rezidivierende Entzündungen auf, die allmählich zu einer destruierenden und deformierenden Arthritis mit tiefgreifenden Knorpelveränderungen und regenerativen Wucherungen am Gelenkrande führten. In einigen Fällen trat sogar vollständige Ankylosierung des affizierten Gelenkes auf. Endlich waren bei  $p_H$ -Werten zwischen 5,5 und 6,5 nur vorübergehende, kurzdauernde Entzündungserscheinungen zu sehen. Bei neutral reagierenden Milchsäuremischungen traten überhaupt keine deutlichen Gelenkveränderungen mehr ein.

Die erwähnten Gelenkalterationen können zuerst nicht als mechanische Gelenkschädigung infolge der wiederholten Injektionen aufgefaßt werden, da die Kontrollgelenke mit physiologischer Kochsalzlösung stets unverändert blieben. Das Fehlen deutlicher Entzündungserscheinungen bei Anwendung von Pufferlösungen nach Sörensen, die ziemlich stark

sauer reagierten, bringen uns zum Schluß, daß die erwähnten biologischen Erscheinungen nicht auf die Wasserstoff-Ionen-Konzentration der gebrauchten Lösungen zurückzuführen sind. Eine direkte Schädigung der Gelenke durch die eingespritzten Lösungen im Sinne einer Gewebsverätzung ist wohl auszuschließen, da eine oft wiederholte Gelenkbehandlung mit den gleichen Milchsäuremischungen bei nicht sensibilisierten Tieren wohl zu leichten vorübergehenden Gelenkschmerzhaftigkeiten, aber nie zu den oben beschriebenen Entzündungserscheinungen führte. Die Lithium-Ionen spielen ebenfalls keine wesentliche Rolle in der Entstehung der Arthritis. Wir stellten deshalb Versuche an, in denen sensibilisierte Tiere mit einer physiologischen Lithiumcarbonatlösung behandelt wurden. Auch diese Experimente ergaben ein negatives Resultat.

Wir kehren deshalb zu der Betrachtung der Milchsäurekomponente zurück und dem Zusammenspielen der spezifischen Lactanionswirkung mit der allgemeinen Säurewirkung. Unsere Versuche haben Beziehungen zu den lehrreichen Untersuchungen von Seeliger und Häbler, welche eine lokale Ansäuerung der Gelenkgewebe bei den verschiedenen Formen von Arthritiden ergeben. Diese Ansäuerung, die aus körpereigenen Substanzen entstehen, in denen die Milchsäure unserer Meinung nach sicher nicht eine unwesentliche Rolle spielt, würde nach Häbler zu einer Steigerung der Permeabilität der Synovialgefäße für Eiweiß und dadurch zur Bildung von Exsudat führen. In unserem Falle erzeugt



Abb. 1. Röntgenbild eines stark deformierten Gelenkes, reichliche Knochenwucherung und periostale Neubildung, Ankylosierung und Luxation der Knochenenden im Gelenk.

vermutlich die Einbringung von Milchsäure in das Gelenk eine membranogene Permeabilitäts-erhöhung. Diese lokale Wirkung führt zu einer Undichtigkeit der Synovialgefäße für Eiweiß, sowie zum Austritt und zur Fixierung in die Gewebe des im Blute des anaphylaktischen Tieres kreisenden Antigens. Die beobachteten Gelenkveränderungen sind die Erscheinungen einer anaphylaktischen Entzündung im Sinne des Arthuschen Phänomens, lokalisiert unter dem Einfluß der Milchsäurewirkung.

(Demonstrationen.)

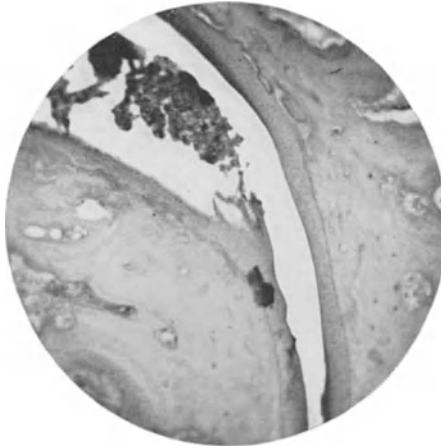


Abb. 2. Mikroskopischer Schnitt durch das Gelenk (Mikrophotographie). Der Knorpel zeigt ausgedehnte Schädigungen der Oberfläche und schiebt sich sproßartig in den Gelenkspalt hinein. Dicht gewucherter Pannus der Synovialmembran.

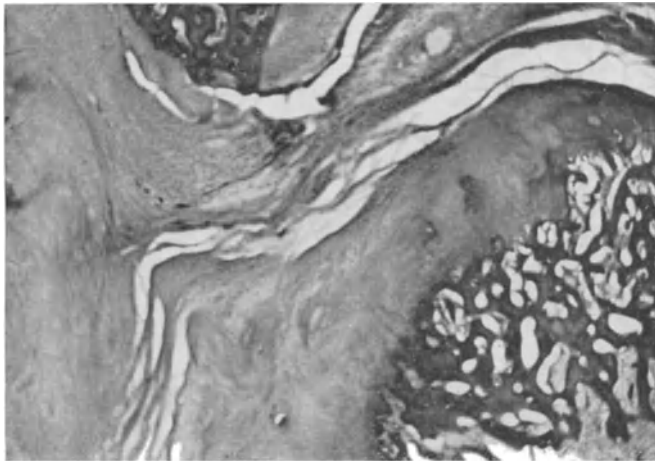


Abb. 3. Vollständige Ankylosierung eines Gelenkes. Die in der Mitte des Präparates verlaufenden Furchen entsprechen dem ursprünglichen Gelenkspalt, der durch Faserknorpel- und Knochenwucherung zusammengeschmolzen ist. Die neugebildete Knochen- und Knorpelschicht greift in die Tiefe bis zur Knochenspongiosa.

## XVII.

**Das kontrainsuläre Hormon des Hypophysenvorderlappens,  
sein Wirkungsmechanismus und seine Beziehung zu  
anderen Hormonwirkungen des Vorderlappens.**

Von

**Hans Lucke (Göttingen).**

Die alte Forderung von Brugsch, eine besondere Form eines hypophysären Diabetes abzutrennen, stützte sich auf die Tatsache, daß die Akromegalie sehr häufig mit Diabetes kombiniert ist. Obwohl die letztgenannte Tatsache, auf die v. Noorden wohl als erster hinwies, von allen Seiten und auf der Basis umfangreicher Statistik bestätigt wurde, fehlte es bisher an ausreichenden Beweisen für die hypophysäre Genese dieser Erscheinung. Das Problem wurde erneut aufgerollt durch die klinische Erkenntnis, daß Vorderlappeninsuffizienz zu den entgegengesetzten Erscheinungen im Kohlehydratstoffwechsel führt. Nachdem es uns gelungen war, diese Erscheinungen bei Insuffizienz des Vorderlappens, als deren wesentliche Punkte ich die Blutzuckererniedrigung und die erhöhte Insulinempfindlichkeit nenne, im Tierversuch in allen Punkten zu reproduzieren, war die Grundlage gegeben zu einer Reihe von Untersuchungen, deren Ziel und Ergebnis die biologische Definierung des kontrainsulären Hormons des Hypophysenvorderlappens wurde. Die Untersuchungen wurden ermöglicht durch die ausgezeichnete Technik, mit der Herr Dr. Heydemann an der Göttinger Chirurgischen Klinik die Tieroperationen ausführte.

Es ließ sich die blutzuckersteigernde Wirkung geeigneter Vorderlappenextrakte beim Mensch und Tier nachweisen, es ließ sich zeigen, daß diese Wirkung nicht an das Vorhandensein eines Hypophysenvorderlappens gebunden ist, ja daß man die Störungen im Kohlehydratstoffwechsel bei Vorderlappeninsuffizienz, insbesondere die erhöhte Insulinempfindlichkeit durch Zufuhr wirksamer Vorderlappenextrakte ausgleichen, also eine echte Substitutionstherapie treiben kann. Man kann überhaupt die Wirkung geeigneter Vorderlappenextrakte beliebig gegen das Insulin ausspielen, die Insulinwirkung durch solche Extrakte abschwächen, ausschalten oder überkompensieren. Unübersahbar ist in diesen Untersuchungen die endogene Insulinproduktion. Schalten wir also jede endogene Insulinproduktion aus, so sehen wir, daß der Einfluß von Vorderlappenextrakten auf den Kohlehydratstoffwechsel des pankreasdiabetischen Hundes noch sehr viel deutlicher ist als beim Normaltier, welches reaktiv endogenes Insulin ausschütten kann. Der Blutzucker steigt sehr viel stärker. Man kann pankreasdiabetische Hunde, die durch Diät und Insulin auf Normoglykämie und Harnzuckerfreiheit eingestellt

sind, durch Zufuhr von Vorderlappensubstanz wieder schwer diabetisch machen. Nach Aussetzen des Mittels stellt sich das alte Stoffwechsellgleichgewicht spontan wieder her. Wie verhält sich aber der pankreasdiabetische Hund, wenn man ihm den Vorderlappen entfernt? Houssay und Biasotti wiesen bereits darauf hin, daß hypophysenlose Tiere nur einen leichten Pankreasdiabetes bekommen. Entfernt man aber einem pankreasdiabetischen Hund den Hypophysenvorderlappen, so ist die Wirkung überraschend. Der Blutzucker stürzt von höchsten Werten in einem Zuge herab, das Tier, welches einen schweren Diabetes hatte, geht in kurzer Zeit harnzuckerfrei im hypoglykämischen Shock zugrunde. Ich glaube, daß man deutlicher den entscheidenden Einfluß des Hypophysenvorderlappens auf den Kohlehydratstoffwechsel nicht beweisen kann.

Wir haben die dieser Wirkung zugrundeliegende, im Vorderlappen gebildete und aus ihm extrahierbare Substanz als das kontrainsuläre Hormon des Hypophysenvorderlappens bezeichnet und wollen damit mangels der Möglichkeit einer genauen chemischen Definierung zum Ausdruck bringen, daß es sich um eine streng spezifische und besondere biologische Wirkung handelt, die vom Hypophysenvorderlappen ausgeht und der Insulinwirkung entgegengerichtet ist.

Wie haben wir uns nun den Wirkungsmechanismus vorzustellen? Angriffspunkt ist in erster Linie das Leberglykogen. Ich übergehe die nähere Schilderung der Untersuchungen, ob das Hormon mit oder ohne Zwischenschaltung anderer Hormonorgane auf dem Blutweg zum Erfolgsorgan gelangt. Ich möchte nur erwähnen, daß die Schilddrüse mit Sicherheit unbeteiligt ist. Den Hinweis, daß der Blutweg weitgehend, wenn nicht vollständig umgangen wird, gaben Befunde beim Tier mit entnervten Nebennieren, bei dem die Blutzuckerreaktion des Vorderlappenextraktes ausblieb. Weiter ließ sich zeigen, daß Einbringung der wirksamen Substanz in den Liquor zu einer sehr starken und fast augenblicklichen Blutzuckerreaktion führt, also eine ähnliche Reaktion, wie wir sie beim Zuckerstich vor uns haben. Auch an anderen Orten, etwa subcutan eingespritzte wirksame Substanz geht grundsätzlich in den Liquor über und ist dort biologisch nachweisbar, am deutlichsten etwa 1 Stunde nach subcutaner Injektion. Der Wirkungsmechanismus muß also derart angenommen werden, daß das Hormon in den Liquor gelangt und durch direkte Einwirkung auf die Centren und weiter auf dem Weg über den Splanchnicus zum Regulator der Nebennierentätigkeit wird. Auf diese Weise wird auch der Hypophysenvorderlappen zum entscheidenden Gegenspieler des Insulins und nur durch den übergeordneten Einfluß des Hypophysenvorderlappens und bei intaktem Wirkungsweg kann von der Nebenniere das für einen normalen Kohlehydratstoffwechsel notwendige Hormongleichgewicht gegen das Insulin gehalten werden.

Daß dieser Wirkung eine im Hypophysenvorderlappen selbst gebildete Substanz zugrunde liegen muß, ging aus unseren Untersuchungen hervor. Es fragt sich nur, ob das kontrainsuläre Hormon eine selbständige Substanz mit der genannten Wirkung ist, oder ob sich Beziehungen zu

anderen Hormonfunktionen des Vorderlappens ergeben. Diese Frage läßt sich bis jetzt dahin beantworten, daß das kontrainsuläre Hormon sicher nicht identisch ist mit dem thyreotropen und mit dem Sexualhormon, auch nicht mit der Substanz, die Beziehungen zum Fettstoffwechsel haben soll. Wir können jedoch das kontrainsuläre Hormon noch nicht trennen vom Wachstumshormon. Ob hier tatsächlich innere Beziehungen bestehen, wird sich erst entscheiden lassen, wenn auch über die chemischen Eigenschaften der bisher nur biologisch definierbaren wirksamen Substanzen des Vorderlappens nähere Angaben möglich sind.

So muß ich mich auch heute darauf beschränken, das kontrainsuläre Hormon des Hypophysenvorderlappens biologisch zu definieren und auf seinen entscheidenden Einfluß für die Regulation des Kohlehydratstoffwechsels als Gegenspieler des Insulins hinzuweisen, einen Einfluß, der auf dem Wege über Liquor, Gehirncentren und sympathische Nervenbahn vermittelt wird und die Tätigkeit der Nebennieren so einreguliert, daß das normale und lebensnotwendige Gleichgewicht im Kohlehydratstoffwechsel möglich wird.

## XVIII.

Aus der Medizinischen Klinik Rostock.  
(Direktor: Prof. Dr. Hans Curschmann.)

### **Über die Funktionen des Pigmenthormons im menschlichen Organismus.**

Von

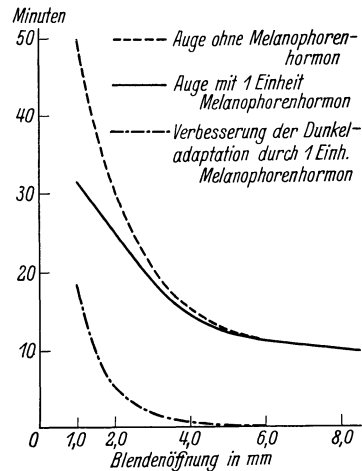
**A. Jores** (Rostock).

Mit 1 Abbildung.

Durch die Untersuchungen von B. Zondek und Krohn wie durch meine Arbeiten ist der Nachweis erbracht, daß das Pigmenthormon ein selbständiger Körper ist, der von den übrigen Hypophysenhormonen abgetrennt werden muß. Von dem Pigmenthormon kennen wir zwei sicher nahe verwandte aber nicht identische Formen. Die eine Form wurde von B. Zondek und Krohn als Intermedin beschrieben. Sie veranlaßt eine Ausbreitung der Erythrophoren der Ellritze; die andere Form bewirkt eine Ausbreitung der Melanophoren des Frosches und wurde von mir als Melanophorenhormon identifiziert. Diese letztere Form läßt sich im menschlichen Blut nachweisen und scheint damit für den Menschen die größere Bedeutung zu haben. In der niederen Tierwelt, insbesondere bei Fischen und Amphibien, spielt das Pigmenthormon bei der Anpassung dieser Tiere an den Untergrund eine wichtige Rolle. Es findet sich aber auch in der Hypophyse der Säugetiere und des Menschen. Es erhebt sich damit die Frage nach der Funktion dieses Hormons, insbesondere beim Menschen.

Wenn wir auch Farbstoffzellen, die einem schnellen Wechsel in ihrer Ausbreitung unterworfen sind, bei den Säugetieren nicht kennen, so ist es doch wahrscheinlich, daß das Hormon bei den Pigmentationen auch des Menschen eine Rolle spielt. Es findet sich z. B. nach meiner Beobachtung nach Höhensonnenbestrahlung vermehrt im Blute; doch soll auf diese Fragen, da die diesbezüglichen Untersuchungen noch nicht abgeschlossen sind, hier nicht näher eingegangen werden.

Doch kennen wir von den Amphibien her noch einen weiteren Angriffspunkt des Hormons und zwar ist das das Auge. Bei einer großen Gruppe von Tieren findet sich ein stark ausgeprägtes Pigment in der Netzhaut, das mit der Anpassung an Licht und Dunkelheit einer Wanderung unterworfen ist. Diese Wanderung zur sogenannten „Dunkelstellung“ wird, wie ich am Froschauge zeigen konnte, durch das Melanophorenhormon bewirkt, während die „Hellstellung“ durch Adrenalin hervorgerufen wird. Dieser Antagonismus zwischen Melanophorenhormon und Pigmenthormon besteht auch für die Melanophoren des Frosches, nicht aber für die Erythrophen der Ellritze. Im menschlichen bzw. tierischen Organismus konnte ich nun das Hormon außer im Blute nur noch im Auge finden; und zwar bei Tieren, die einige Zeit im Dunkeln gehalten waren, in vermehrter Menge. Es war damit also wahrscheinlich, daß dem Pigmenthormon auch am Auge eine Funktion zukommen müsse. Diese Annahme wurde noch bestärkt durch die schon länger bekannte Tatsache, daß Adrenalin die Dunkeladaptation des menschlichen Auges hemmt (Rothan).



Es lag somit nahe zu prüfen, ob dem Melanophorenhormon nicht ein Einfluß auf die Dunkeladaptation des menschlichen Auges zukommt. Dies ist in der Tat der Fall. Die hier wiedergegebene Kurve zeigt den Verlauf der Adaptation bei einem normalsichtigen Menschen, in dessen rechtes Auge etwas Melanophorenhormon eingeträufelt worden ist. Aus den Kurven geht hervor, daß der Einfluß des Hormons sich nach etwa 12' bemerkbar macht und eine Beschleunigung der Adaptation um 20' bewirkt. Aus der Beschleunigung der Adaptation erst nach 12', ein Verhalten, das sich in allen meinen Versuchen gleichsinnig fand, spricht dafür, daß das Hormon wahrscheinlich bei der Bildung des Sehpurpurs eine Rolle spielt. Das Hormon wird offenbar auf dem Blutwege zum Auge gebracht, denn es läßt sich bei Menschen und Tieren, die sich längere Zeit im Dunkeln aufgehalten haben, in vermehrter Menge im Blut nachweisen. Außerdem läßt sich durch intravenöse Injektion ebenfalls eine Beschleunigung der Dunkeladaptation erzielen. Die Bedeutung dieser

Befunde sehe ich vor allem darin, daß sie eigentlich zum ersten Male die schon lange vermutete Beziehung zwischen Auge und Hypophyse klarstellen, und außerdem eine sicher nicht unwichtige Beziehung aufdecken zwischen Lichteinfluß und hormonaler Regulation.

Auf der Suche nach weiteren Funktionen des Melanophorenhormons stieß ich auf die Tatsache, daß derjenige Stoff des Hypophysenhinterlappens, der gegen den hypoglykämischen Shock schützt, dieselben chemischen Eigenschaften aufweist wie das Pigmenthormon, insbesondere mit ihm die Eigenschaft der Alkaliresistenz teilt. Die Frage, ob sie miteinander identisch sind, kann ich z. Z. noch nicht sicher entscheiden, es unterliegt aber wohl keinem Zweifel, daß hier sehr nahe Beziehungen bestehen. Dafür spricht z. B. auch die Tatsache, daß nach den Befunden von Gigon längere Zeit im Dunkeln gehaltene Kaninchen ebenfalls gegen Insulin erhöhte Resistenz aufweisen.

Die Forschung der Hypophysenhormone der letzten Jahre war sehr wesentlich darauf gerichtet zu prüfen, ob die verschiedenen bekannten Wirkungen der Extrakte auf chemisch einheitliche Stoffe zurückgehen oder nicht. Das Ergebnis dieser Forschung ist, daß wir jetzt eine so große Zahl von Hypophysenhormonen kennen, die im unbedingten Widerspruch steht zu der relativ einfachen Zellstruktur der Hypophyse. Wir müssen nämlich annehmen, daß beim Menschen die sogenannten Hinterlappenhormone auch im Vorderlappen gebildet werden. Für das Melanophorenhormon ist mir bereits dieser Nachweis gelungen. Es findet sich beim Menschen — im Gegensatz zum Tier, wo es sicher im Zwischenlappen gebildet wird — am reichlichsten in den vordersten Partien des Vorderlappens. Ich glaube somit, daß sich die künftige Forschung die Frage vorlegen muß, welche der Hypophysenhormone gehen auf eine einheitliche Grundsubstanz zurück, die erst nachher im Organismus eine entsprechende Änderung erfährt. In diesem Sinne scheint mir die nahe Verwandtschaft zwischen Zuckerstoffwechsellhormon und Pigmenthormon bedeutungsvoll.

## XIX.

### **Langfristige Kammeruntersuchungen über den Einfluß von Hypophysenvorderlappenhormon auf den Gaswechsel.**

Von

**F. Strieck** (Würzburg).

M. D. u. H.! Der Einfluß der Hypophyse auf Wachstum und Geschlechtsfunktion ist unumstritten. Schon vor etwa 25 Jahren hat man die Zusammenhänge zwischen Hypophyse und Stoffwechsel untersucht. Die tierexperimentellen Untersuchungen sind hauptsächlich an die Namen von Benedikt, Kestner und vieler anderer Forscher geknüpft. Es war den Untersuchern klar, daß ein Zusammenhang zwischen diesem Organ



und dem Stoffwechsel besteht und daß von diesem inkretorischen Organ wichtige regulatorische Impulse für die Gesamtverbrennung ausgehen. Man prüfte auch damals schon den Einfluß des Stoffes, der von dieser Drüse ausging auf den Gaswechsel des kranken und gesunden Menschen. Die Untersuchungsergebnisse, die an die Namen von Bernstein, Arnoldi und Leschke, Kestner, Liebeschütz, Plaut, Falta und anderer geknüpft sind erscheinen sehr wechselvoll. Man fand teils Steigerungen, teils Herabsetzungen des Grundumsatzes. Es würde an dieser Stelle zu weit führen alle die zahlreichen Untersuchungsergebnisse einzeln aufzuführen oder sie kritisch zu sichten.

So wechselvoll die Ergebnisse der Untersuchung des Grundumsatzes waren, so verschiedenartig waren sie auch bei der Prüfung der spezifisch dynamischen Wirkung. Kestner und seine Mitarbeiter glaubten auf Grund ihrer tierexperimentellen Untersuchungen annehmen zu können, daß die spezifisch dynamische Wirkung aufs engste mit der Funktion der Hypophyse verknüpft ist. Fast alle späteren Untersuchungen zeigten, daß die spezifisch dynamische Wirkung nach Verabreichung von Hypophysenvorderlappenpräparaten gesteigert ist. Einige Autoren stellten fest, daß sie bei Kranken mit Hypophysenstörungen deutlich vermindert ist und daß sie nach Verabreichung von Hypophysenvorderlappenpräparaten wieder auf normale Werte gebracht werden kann. Man hat versucht, das Verhalten als diagnostisches Hilfsmittel bei Erkrankungen der Hypophyse zu verwerten.

Einen neuen Impuls bekamen alle diese Fragen, als man die schildrüsenwirksame Komponente von Hypophysenvorderlappenpräparaten entdeckte. Diese Untersuchungen, die besonders an die Namen von Loeb und Aron, Junkmann und Schöller, Paal, Janssen, Schittenhelm und vieler anderer Forscher geknüpft sind, lassen es als besonders reizvoll erscheinen, den ganzen Fragenkomplex erneut mit langfristigen Kammeruntersuchungen zu bearbeiten. Wir haben in den letzten 2 Jahren im Grafeschen Universalrespirationsapparat die Wirksamkeit der Hypophysenvorderlappenpräparate auf den Grundumsatz bei gesunden und kranken Menschen und im Tierversuch geprüft. Zur Untersuchung standen folgende Präparate:

1. Anteron . . . . . Schering-Kahlbaum
2. Hypoloban . . . . . Freund und Redlich
3. Preloban . . . . . I. G. Farben
4. Prolan . . . . . I. G. Farben
5. Prähormon . . . . . Promonta
6. Thyreotropes Hormon . . . . . Schering-Kahlbaum
7. Thyreotropes Hormon . . . . . I. G. Farben.

In über 500 langfristigen Kammeruntersuchungen wurde zunächst der Einfluß der einzelnen Präparate auf den Grundumsatz geprüft. Wir haben diese Präparate teilweise über sehr lange Zeit und in den verschiedensten Dosen gegeben, teils auch in Versuchen mit kurzdauernder oder einmaliger Darreichung den Einfluß auf den Grundumsatz studiert.

Es würde hier zu weit führen, die Ergebnisse tabellarisch zu demonstrieren. Ich kann mich auf die Mitteilung beschränken, daß bei allen Fällen eine Beeinflussung des Grundumsatzes nicht nachweisbar war mit Ausnahme einer deutlichen Steigerung, die durch das thyreotrope Hormon ausgelöst wurde. Diese Steigerungen die ausnahmslos, sowohl bei einmaliger Gabe, wie bei längerer Darreichung festgestellt wurden, gingen bis zu 45%. Die Nebenwirkungen, die ja bekannt sind, fanden sich besonders bei dem Scheringschen Präparat. Die maximale Steigerung tritt schon vor Eintritt der Pulsbeschleunigung und des Temperaturanstieges auf. Nur mit Prähormon gelang es eine mäßige, maximal 8% betragende, flüchtige Stoffwechselsenkung in nur einzelnen Fällen zu erzielen. Erwähnen möchte ich noch, daß das thyreotrope Hormon der I. G. Farben, gemessen an den Standardseinheiten, wirksamer zu sein scheint als das Scheringsche Präparat.

Wichtiger und interessanter sind die Untersuchungsergebnisse über den Einfluß des Hormons auf die spezifisch dynamische Wirkung. Wir prüften auch hier alle Präparate und konnten feststellen, daß sowohl beim Menschen wie beim Hund eine Herabsetzung des Gaswechsels nach Eiweißgaben stattfindet. Wir haben dann bei hypophysektomierten Hunden wiederholt den Einfluß des Hormons auf die spezifisch dynamische Wirkung geprüft. Es gelang uns von 50 operierten Hunden einige am Leben zu erhalten, bei denen eine Herabsetzung des Grundumsatzes eintrat. Er konnte durch Hypophysenvorderlappenpräparate mit thyreotropem Hormon wieder zur Norm gesteigert werden. Diese Steigerung ist an die Intaktheit der Schilddrüse gebunden, denn wenn man sie operativ entfernt, tritt diese Wirkung nicht ein. Wir vermochten nicht die spezifisch-dynamische Wirkung herabzusetzen, wenn die Hypophyse zerstört war.

Die von uns angewandte Methode der Gaswechseluntersuchung ermöglicht eine genaue gasanalytische Feststellung des respiratorischen Quotienten, der in keinem Falle nach Verabfolgung der Hormone sich änderte. Die intermediären Stoffwechselvorgänge scheinen also nach unseren Untersuchungen nicht beeinflußt zu werden.

Ich fasse zusammen: Der Grundumsatz läßt sich durch Hypophysenvorderlappenpräparate, die eine schilddrüsenwirksame Komponente haben, erheblich steigern. Herabsetzungen des Grundumsatzes mit Präparaten, die diese nicht enthalten sind mit langfristigen Untersuchungen nicht sicher festzustellen und offenbar flüchtiger Natur. Nur das Prähormon scheint die Fähigkeit in geringem Grade zu besitzen. Die spezifisch dynamische Wirkung wird durch schilddrüsenwirksame Hypophysenvorderlappenpräparate herabgesetzt. Der beim Hunde durch Hypophysenentfernung verminderte Gesamtstoffwechsel kann durch Hypophysenvorderlappen zur Norm gebracht werden. Diese Fähigkeit ist an die Intaktheit der Schilddrüse gebunden. Eine Herabsetzung oder Veränderung der spezifisch dynamischen Wirkung läßt sich beim hypophysektomierten Hunde nicht erzielen. Eine Änderung des respiratorischen Quotienten läßt sich nicht feststellen.

XX.

**Zur Frage der centralnervösen Stoffwechselregulation.**

Von

Privatdozent Dr. **Hermann Bernhardt** (Berlin, Charité).

Mit 1 Abbildung.

Bei meinen Untersuchungen über das Verhältnis zwischen dem Ruhenüchternumsatz und dem Gesamttagesenergieverbrauch, über die ich vor 2 Jahren hier berichten durfte, hatte sich ergeben, daß es Stoffwechsellagen gibt, bei denen der tatsächliche Tagesenergieverbrauch sich von dem auf 24 Stunden berechneten Ruhenüchternumsatz nicht oder fast nicht unterscheidet, ja in extremen Fällen ihn sogar unterbietet, obwohl die betreffenden Individuen keineswegs feste Bettruhe halten, sondern körperliche Arbeit geleistet wird und Nahrungszufuhr besteht (siehe auch *Klin. Wschr.* 1932, 639). Die eindeutigsten Ergebnisse hatte ich bei Patienten mit cerebraler Fettleibigkeit mit erhöhtem Hirndruck im Stadium der Gewichtszunahme.

Im letzten Jahre bin ich nun in die glückliche Lage gekommen, einige Patienten über längere Zeit beobachten zu können, bei denen die centrale Genese der Stoffwechselstörung durch andere Störungen mehr oder weniger bewiesen ist. Es handelt sich um Patienten mit Parkinsonismus und gleichzeitiger Fettleibigkeit und Störungen in verschiedenen Stoffwechselgebieten und um eine Patientin mit Retinitis pigmentosa und Fettleibigkeit (inkomplettes Bild der Laurence-Biedlschen Krankheit, da Polydaktylie und Intelligenzstörung fehlen!).

Ganz kurz die Daten dieser Patientin: Typische schwere Retinitis pigmentosa mit starker Sehstörung: R =  $\frac{5}{20}$ ; L =  $\frac{5}{15}$ . Hochgradige konzentrische Gesichtsfeldeinengung, Taubheit seit der Geburt. Fettleibigkeit mäßigen Grades mit nur geringer Betonung der Prädispositionsstellen. Innere Organe im ganzen o. B. Insbesondere keine Kreislaufstörungen. RR 125/75 mm Hg. Urin o. B. Neigung zu alkalischer Reaktion des Harns. Kein Fieber. Blutsenkung (Westergren) 3/11 mm. Blutbild: 91% Hb; 5,0 Mill. R., 7400 W. Diff. B.: —, 2, —, —, 3,59, 31,5. P (+), BP —. Blutzucker = 95 mg%; Rest-N = 33,6 mg%; Calcium (de Waard) = 10,4 mg%; Cholesterin = 214 mg%; Kochsalz = 600 mg%. Zur Zeit keine Wasserstörung, Wassertag regelrecht. Dagegen wird bei Kochsalzbelastung sehr deutlich Salz retiniert. Die Zeichen für erhöhten Vagus-tonus sind sämtlich positiv (Aschner, Tschermak, Erben, Valsalva), deutliche respiratorische Arythmie. Nervensystem und Liquor regelrecht. Keine Zeichen für Lues. Keine Struma, keine hypothyreotischen oder hyperthyreotischen Zeichen. Sella turcica klein und flach. Keine Zeichen für stärkeren Hirndruck.

Aus der Anamnese ist nur zu erwähnen, daß der Vater an Krebs gestorben ist, eine Schwester an Leukämie und ein Neffe an Gehirngeschwulst. Als Säugling soll sie ein schweres Schädeltrauma erlitten haben, wonach sich Krämpfe einstellten, die sich aber wieder verloren. Sonst war sie immer gesund. Lange Zeit in der Taubstummenanstalt, dann bei einer verheirateten Schwester, wo sie im Hause half. Menarche mit 14 Jahren, immer regelmäßig. Kein Partus, kein Abort. Inf. ven. neg. In den letzten 5 Jahren ist das Sehen langsam schlechter geworden.

Die Patientin erwies sich als ideale Gasstoffwechselfatientin. Sie lag ganz still, hört nichts und sieht fast nichts. Der Ruhenüchternumsatz wurde sehr oft geprüft und schwankte zwischen 1350 und 1420 Kal. (auf 24 Stunden berechnet). Der Benedictwert: bei 38 Jahren, 154 cm Größe und 62 kg Nachtgewicht: 1355 Kal. Das Gewicht der bei gewöhnlicher Krankenkost gehaltenen Patientin schwankte wenig, es bestand eine geringe Tendenz zur Zunahme, die Patientin war jeden Tag einige Stunden außer Bett. Die Nachtgewichte lagen zwischen 61,6 und 63 kg. Sämtliche Untersuchungen wurden am Zuntz-Geppert durchgeführt.

Die Gasstoffwechselverhältnisse nach einer Probekost von 100 g magerem zerkleinertem Rindfleisch in 200 ccm Brühe zusammen mit 75 g Weißbrot, 30 g Butter und 2 g Salz (die letzteren beiden auf Brot und Fleisch resp. Brühe verteilt!) wurden dreimal geprüft. Es ergab sich stets eine eindeutige negative spezifisch-dynamische Wirkung. Die Senkung war zweimal nach 60 Minuten, einmal nach 120 Minuten am stärksten und betrug 12—15%, vom Ruhenüchternumsatz aus berechnet (Kurve I).

Nachdem diese negative spezifisch-dynamische Wirkung sicher gestellt war, erhielt die Patientin, die sonst keinerlei Medikation erhalten hatte und erhielt, und deren Lebensführung nicht geändert wurde, täglich dreimal eine Tablette Präphyson. Am 17. Tage dieser Medikation (der 11.—13. Tag der Medikation fiel auf die Menses!) wurde die spezifisch-dynamische Wirkung in gleicher Weise wieder geprüft. Gewicht 62,4 kg. Der Ruhenüchternwert lag nun etwas tiefer: 1253 Kal. Nach der Probekost fiel der Gaswechsel zunächst wieder ab (nach der 1. Stunde 1178 Kal.), dann aber Anstieg (nach 2 Stunden 1360 Kal., nach 3 Stunden 1322 Kal.) (Kurve II). Das Präphyson wurde weitergegeben (2 Tabletten täglich); nach weiteren 10 Tagen betrug der Ruhenüchternumsatz 1233 Kal. Die Werte nach Darreichung der Probekost waren jetzt: nach 1 Stunde 1323 Kal. ( $= +7,3\%$ ), nach 2 Stunden 1176 Kal. ( $= -4,7\%$ ), nach 3 Stunden 1362 Kal. ( $= +10,5\%$ ). (Kurve III). Nunmehr wurden neben dem Präphyson noch zweimal täglich  $\frac{1}{2}$  Tablette Elityran gegeben und nach weiteren 10 Tagen in gleicher Weise geprüft. Ruhenüchternumsatz jetzt 1184 Kal., Probekost: nach 1 Stunde 1235 Kal. ( $= +4,3\%$ ), nach 2 Stunden 1345 Kal. ( $= +13,6\%$ ), nach 3 Stunden 1398 Kal. ( $= +15,3\%$ ). (Kurve IV). Die beigelegte Abbildung (S. 173) zeigt die somit erhaltenen vier Kurven.

Die Patientin erklärte spontan einige Tage nach Beginn der Präphysongaben, sich besser zu fühlen. Sie sei leistungsfähiger, nicht mehr

dauernd müde. Der Appetit sei besser, ihm wurde in mäßigen Grenzen nachgegeben. Unzweifelhaft war, daß die Patientin, die erst wochenlang still und teilnahmslos gewesen war, jetzt für alles mögliche sich zu interessieren begann und an anderen Patienten Anteil nahm. Auch das Sehen empfand sie als gebessert.

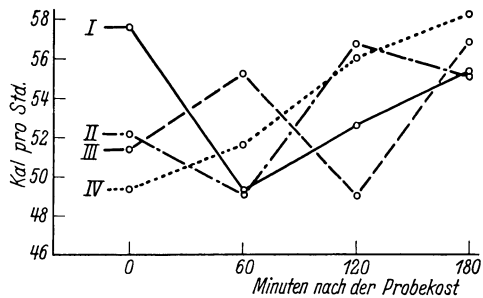
Interessant ist, daß die Prüfung des Gasstoffwechsels auf Luminal (0,15 Luminalnatrium subcutan), über die E. Bay und ich vor kurzem berichteten [s. Z. klin. Med. 122, 520 (1932)], vor und nach der Präphysonmedikation gleichsinnig ausfiel. Vorher: Absinken von 1357 Kal. (Ruhennüchternumsatz!) auf 1134 Kal. Danach: Absinken von 1183 Kal. auf 1004 Kal. Die letztere Luminalprobe wurde einige Tage nach der obigen Kurve IV durchgeführt.

Von den drei Parkinsonpatientinnen konnte ich eine (51 Jahre alt) sehr lange beobachten. Bei ihr war der Parkinson im Anschluß an eine Gravidität ganz allmählich entstanden mit gleichzeitiger Ausbildung eines eigenartigen universellen Ödems. Außerdem waren vorhanden: Mäßiger Hirndruck, Oligurie, Betonung der extrarenalen Wasserabgabe (besonders starke Schweiß der Hände und Füße), universelle Fettleibigkeit. Keine Salzstörung. Innere Organe o. B. Insbesondere Kreislauf und Nierensystem ungestört. RR. 140/80 mm Hg. Das Ödem habe ich als central bedingt aufgefaßt im Sinne der Ausführungen, die P. Jungmann und ich 1923 in der His-Festschrift niedergelegt haben. Zur Zeit befand sich die Patientin im Gewichtstillstand und blieb es im ganzen auch während der mehrmonatlichen klinischen Beobachtung.

Der Gasstoffwechsel wurde eingehend untersucht (ca. 100 Versuche). Der Ruhennüchternumsatz lag zwischen 1900 und 2000 Kal., also gegenüber Benedict etwa um 35% erhöht. Die Prüfung der Reaktion auf Nahrungszufuhr (sei es Mischkost, oder Einzelkomponente) ergab regelmäßig ein Absinken des Gasstoffwechsels mit Anstieg nach 3—4 Stunden, jedoch erreichte der Anstieg die Nulllinie nie ganz.

In eingehendem wochenlangen Stoffwechselversuch konnte ich erweisen, daß diese Patientin zu den seltenen Fällen gehört, die sogar dann nicht abnehmen, wenn man ihnen eine Kost gibt, die etwas unter dem Ruhennüchternwert in kalorischer Beziehung liegt (1800—1850 Kal.!) Doch darüber sei an anderer Stelle berichtet.

Hier interessiert das Verhalten der Gasstoffwechselverhältnisse nach Präphysongaben. Nach dreiwöchiger Darreichung von täglich 3 Tabletten Präphyson konnte ein deutliches Absinken des Ruhennüchternumsatzes festgestellt werden (auf 1648 Kal.!) und die Prüfung der spezifisch-



Pat. L., 38 J., 154 cm, 62—63 kg,  
inkomplette Laurence-Biedische Krankheit.

dynamischen Wirkung auf die Mischkost ergab jetzt eine ganz wenig positive Kurve (+2,4%).

Es sei betont, daß in all den Wochen vorher nie ein Ruhenüchternumsatz unter 1900 Kal. bei der Patientin beobachtet worden war, mit Ausnahme eines Versuches nach 4 Tagen einer sehr strengen Diät von etwa 800 Kal., wo ein Ruhenüchternumsatz von 1770 Kal. gefunden wurde. Diäten herab bis zu 1500 Kal. täglich beeinflußten den Ruhenüchternumsatz nicht!

Auch in diesem Falle brachten die Präphysongaben der Patientin subjektiv deutliche Besserung, besonders in bezug auf das quälende Spannungsgefühl, auch wurde sie deutlich mobiler. Das besserte sich noch, als wir Atropin in steigenden Dosen später hinzugaben.

Die beiden anderen Parkinsonpatientinnen wurden nur kurz beobachtet. Eine zeigte eine hochgradige Fettleibigkeit, der Ruhenüchternumsatz lag bei +22%. Die spezifisch-dynamische Wirkung war gleich null. Die andere, bei der ein postencephalitischer Parkinsonismus vorlag, war eher mager im ganzen zu nennen, bot aber typische Fettpolster an den Prädilektionsstellen. Bei ihr, die z. Z. im Gewichtsstillstand sich befand, lag der Ruhenüchternumsatz bei +13%; die spezifisch-dynamische Wirkung nach der Probekost zeigte sich zunächst in mäßiger Senkung (−3% nach 1 Stunde, −10,5% nach 2 Stunden), dann trat Steigerung ein: +4,9% nach 3 Stunden.

Alle drei Parkinsonpatientinnen boten durchaus charakteristische, ausgeprägte Parkinsonsymptome. Aber es fehlten alle irgendwie störenden Komplikationen.

Zusammenfassend möchte ich sagen:

1. Bei Normalpersonen treten Gasstoffwechselsenkungen nach Nahrungszufuhr (negative spezifisch-dynamische Wirkung) nur unter ganz seltenen Bedingungen, so bei raschster Gewichtszunahme in der Rekonvaleszenz auf. Dagegen neigen Patienten mit Störungen im Bereich der centralnervösen Stoffwechselregulationen, so besonders der Zwischenhirnzentren, sehr stark zu der Erscheinung der negativen spezifisch-dynamischen Wirkung. Sie zeigen sie keineswegs nur im Stadium der Gewichtszunahme, sondern oft auch im Stadium des Gewichtsstillstandes. Ja sogar bei Abnahme scheint sie unter Umständen vorzukommen.

2. Besonders eindrucksvoll ließ sich das an mehreren Patientinnen mit Parkinson und an einer Patientin mit Retinitis pigmentosa und Adipositas (inkomplettes Laurence-Biedlsches Syndrom) zeigen.

3. Es gelang diese negativen Stoffwechselphasen nach Probekost durch längere perorale Darreichung von Präphyson fast oder auch ganz zum Verschwinden zu bringen, dabei zeigte sich stets gleichzeitig ein deutliches Absinken des Ruhenüchternumsatzes. Die Versuche müssen aber mindestens 3–4 Wochen durchgeführt werden. Ob diese Beeinflussung regelmäßig möglich ist, ist heute noch nicht zu sagen.

4. Alle Maßnahmen, die den erhöhten Vagustonus zu bekämpfen geeignet sind, sind auch in der Regel Unterstützungsmittel zur Milderung resp. Aufhebung der negativen Phasen.

5. Für die Diagnostik centralnervöser Stoffwechselregulationsstörungen (insbesondere Zwischenhirnstörungen) erscheint mir — natürlich unter Beachtung der nötigen Kautelen — die Feststellung des völligen Fehlens der spezifisch-dynamischen Nahrungszufuhrwirkung und mehr noch die Erfassung einer negativen spezifisch-dynamischen Wirkung von Bedeutung.

6. Es erübrigt sich, noch zu betonen, daß die hier aufgedeckte Wirkung des Präphyson gleichsinnig ist mit der, die es auf die positive spezifisch-dynamische Wirkung ausübt; es sei dabei neben eigener Veröffentlichungen (Klin. Wschr. 1930, 399) besonders der grundlegenden Arbeiten der Kestnerschen Schule gedacht.

## XXI.

### **Die therapeutische Beeinflußbarkeit der Dystrophia myotonica. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis vom intermediären Stoffwechsel des Muskels.**

Von

A. Slauck (Bonn).

Mit 3 Abbildungen.

M. H.! Im Verfolg der Untersuchungen amerikanischer Forscher haben Thomas, Milhorat und Mitarbeiter, auf rein theoretischen Überlegungen aufbauend, den Nachweis zu erbringen vermocht, daß Glykokoll in der Muskelphysiologie neben dem Phosphagen und der Milchsäure eine gewisse Rolle spielt, vor allem einen zur Kreatinbildung führenden Einfluß gewinnt. Da der normale Organismus ohne weiteres Kreatin und seine Vorstufen bei exogener Zufuhr im intermediären Muskelstoffwechsel zum Schlackenstoff Kreatinin verbrennt, konnten sie ihre Beobachtungen nur am stoffwechselkranken Menschen anstellen, wo eine bestehende Kreatinurie bereits die Dysfunktion des Kreatinstoffwechsels im Muskel verriet. So gelangten Thomas und Mitarbeiter zu einer Glykokollmedikation beim Muskeldystrophiker, der ja bekanntlich stets je nach der Schwere des Krankheitsprozesses eine Kreatinurie erkennen läßt. — Und so gelangten sie auch neben der wichtigen physiologischen Erkenntnis der Bedeutung des Glykokolls als Vorstufe des Kreatins zu der wichtigen, klinischen Beobachtung, daß die Glykokollmedikation bei der progressiven Muskeldystrophie therapeutische Erfolge bisher nicht gesehene Ausmaße erzielen ließ.

Gemeinsam mit Herrn Kollegen Kostakow habe ich in zahlreichen Stoffwechseluntersuchungen diese Feststellungen von Thomas und Mitarbeitern nur voll zu bestätigen vermocht. Darüber hinaus haben wir aber auch noch durch langfristige fortgesetzte Glykokollmedikation die

wichtige Feststellung machen können, daß in einem Teil der Fälle die Kreatinurie überhaupt zum Schwinden gebracht werden konnte, und daß bei nunmehriger Belastung des Organismus der Muskeldystrophiker durch exogen zugeführtes Kreatin unter der Glykokollmedikation die Fähigkeit zurückgewonnen wurde, exogen zugeführtes Kreatin nicht mehr ungenützt aus dem Körper wieder auszuschcheiden, sondern wie der Normale im intermediären Stoffwechsel zu verbrennen. Mit anderen Worten, die Glykokollmedikation gleicht den Stoffwechsel des Muskeldystrophikers in einem Teil der Fälle wieder dem normalen Muskelstoffwechsel an. Wir haben in der progressiven Muskeldystrophie heute ein Krankheitsbild zu sehen, wo der Organismus die Fähigkeit der Kreatinverwertung ein-

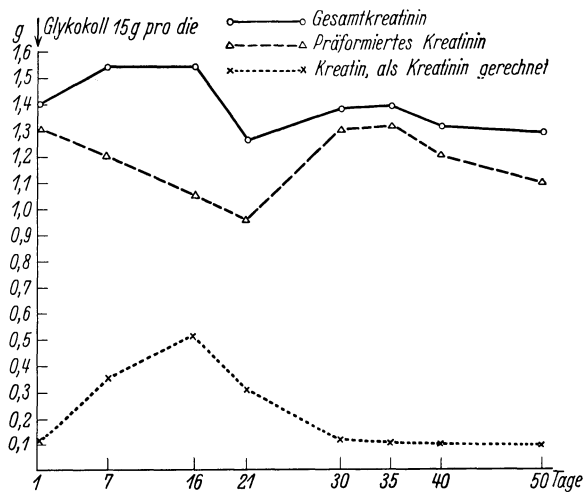


Abb. 1. Typische Stoffwechselkurve bei *Dystrophia musculorum progressiva* unter Glykokollmedikation.

gebüßt hat, eine Störung, die durch dauernd fortgesetzte Glykokollmedikation in einem großen Teil der Fälle behoben werden kann.

Gelegentlich unserer Versuche haben Kostakow und ich mit der Glykokollmedikation bei der *Dystrophia myotonica* zunächst keine therapeutischen Erfolge zu erzielen vermocht. Von der Überlegung jedoch ausgehend, daß die Hodenatrophie bei der dystrophischen Myotonie ein geläufiges Krankheitssymptom darstellt, haben wir eine Kombination von hormonaler Behandlung und Glykokollmedikation versucht, und sind jetzt zu einem vollen, eindeutigen therapeutischen Erfolg gekommen. Wir wählten als Hormon das standardisierte Testishormon der I. G.-Farben, Erugon.

Ich zeige Ihnen zunächst eine typische Stoffwechselkurve bei der progressiven Muskeldystrophie unter Glykokollbehandlung. Sie sehen als Charakteristikum unmittelbar nach Einsetzen der Glykokollmedikation eine starke Ausschüttung von Kreatin, eine Abgabe von „Mehrkreatin“. Der Organismus vermag ja bei dem Muskeldystrophiker mit Kreatin und



seinen Vorstufen nichts anzufangen, scheidet das Kreatin unausgenutzt, ohne Verbrennung zum Schlackenstoff Kreatinin, wieder aus. Aber der kranke Organismus gewinnt unter der fortgesetzten Glykokollmedikation seine Fähigkeit der Kreatinverwertung wieder, und so sinkt die Kreatinurie alsbald rasch ab, die Ausschüttung des „Mehrkreatins“ hört auf, und rasch sinkt die Kreatinurie unter ihren Anfangswert, um, wie schon erwähnt, zuletzt in einem großen Teil der Fälle ganz zu verschwinden. Typisch darf auch eine entsprechende Kurvensenkung des präformierten Kreatinins gelten, die dem Anstieg der Kreatinurie parallel geht. Für diejenigen, denen Stoffwechselbeobachtungen in geschilderter Form nicht möglich sind, genügt die klinische Beobachtung. Mit der Er-

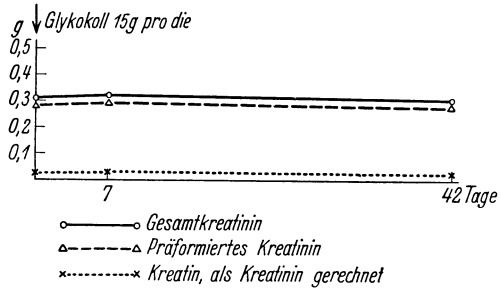


Abb. 2. Stoffwechselkurve bei Dystrophia myotonica unter Glykokollmedikation.

stärkung der Muskelkraft und der subjektiven und objektiven Besserung parallel gehen grobe fasciculäre Muskelzuckungen, die in allen von der Atrophie befallenen Muskelgebieten sich einstellen, von den Kranken oft als lästiges Reißen und Zerren empfunden werden, und erst mit der Senkung

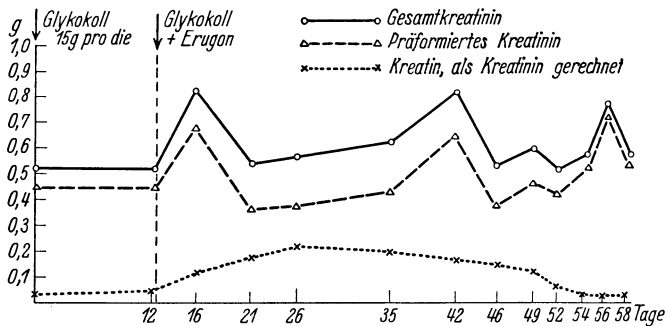


Abb. 3. Stoffwechselkurve bei Dystrophia myotonica, zunächst unter Glykokollmedikation, anschließend unter kombinierter Glykokoll-Erugon-Behandlung.

der Kreatinurie verschwinden. Diese fasciculären Muskelbewegungen stellen wohl nichts anderes dar als einen Ausdruck der Regeneration der Muskelfasern, eine Annahme, die ja inzwischen auch Milhorat durch seine histologischen Muskelfaseruntersuchungen wahrscheinlich machen konnte. Wir haben übrigens heute schon eine Reihe Muskeldystrophiker, die erstaunlich weitgehende Besserungserfolge aufweisen, natürlich vorläufig noch ihr Glykokoll weiter erhalten müssen.

Als zweite Kurve zeige ich Ihnen die unbeeinflusste Stoffwechselkurve bei Dystrophia myotonica unter reiner Glykokollmedikation. Die dritte Kurve zeigt Ihnen den gleichen Fall der Dystrophia myotonica

unter kombinierter Erugon-Glykokollbehandlung. Sie sehen jetzt schlagartig unter der kombinierten Behandlung die Stoffwechselkurve bei der progressiven Muskeldystrophie entstehen. Mit dieser Beobachtung kommt ein langgeführter Streit um die Einordnung des Krankheitsbildes der *Dystrophia myotonica* zur Ruhe. Es handelt sich bei dieser Krankheit um eine hormonale Störung plus Störung der Kreatinverwertung im Sinne der progressiven Muskeldystrophie. Wesentlicher als diese Analysierung des Krankheitsbildes der *Dystrophia myotonica* erscheint mir aber die Tatsache, daß wir jetzt der Krankheit nicht mehr ärztlich machtlos gegenüberstehen; konnten wir doch neben der geschilderten typischen Stoffwechselkurve auch die subjektive und objektive Besserung im Zustandsbild des Kranken beobachten.

Wichtig ist aber weiterhin die physiologische Erkenntnis, daß das Geschlechtshormon einen Arbeitsanteil im intermediären Muskelstoffwechsel, im Kreatinstoffwechsel, gewinnt. So haben wir also neben dem Glykokoll als Vorstufe des Kreatins auch dem Geschlechtshormon gewisse Einflüsse im intermediären Muskelstoffwechsel zuzusprechen. Wie beim Glykokoll gelang die Aufdeckung dieser Tatsache nur am stoffwechselkranken Individuum.

Erinnern wir uns der Tatsache einer Erschlaffung der Muskulatur bei der Alterung, gewisser Muskelercheinungen im Geschlechtsakt und nach demselben, so werden wir vielleicht in Zukunft Erscheinungen, die wir früher mehr oder weniger als reflektorisch-nervös bedingt unter dem Tonusbegriff zu fassen gewohnt waren, als rein humorale Stoffwechselvorgänge im Muskel zu deuten haben, die auch noch einmal stoffwechselgemäßer Betrachtung zugänglich werden. Wieweit übergeordnete nervöse Einflüsse eine Rolle spielen, wird weiterer Forschung überlassen sein müssen. Die histologischen Untersuchungen von Kurés bringen uns hier vielleicht weiter, falls sie späterhin ihre Bestätigungen finden. Jedenfalls zeigen uns diese Untersuchungen, wie weit wir heute noch entfernt sind, völlig in das Geheimnis des intermediären Stoffwechsels des Muskels hineinzuschauen, trotz wichtiger Forscherarbeit, die bereits auf diesem Gebiet geleistet worden ist. Wir werden gut tun, unsere Anschauungen auf diesem Gebiet nicht in eine zu fest gefügte schematische Formel zu bringen, da jeder weitere Ausbau unserer Kenntnisse vom intermediären Muskelstoffwechsel diese sonst unweigerlich zu Fall bringen muß.

### Aussprache.

Herr W. Falta (Wien):

Vor ca. 25 Jahren wurde mir von der Firma Parke Davis ein Extrakt aus Hypophysenvorderlappen zur Verfügung gestellt, das in gemeinsam mit Bernstein durchgeführter Untersuchung (Zuntz-Geppertscher Apparat) eine sehr deutliche, rasch vorübergehende Senkung des Grundumsatzes ergab. Wir waren von dem Ausfall dieser Versuche sehr überrascht, da bisher eine den Grundumsatz senkende Substanz nicht bekannt war. Später haben Höglner und ich alle in den Handel kommenden Hypophysenvorderlappenpräparate untersucht; sie alle wirkten aber nicht oder nur sehr schwach auf

den Grundumsatz ein. Erst als uns von der Firma Promonta das Prähormon zugesandt wurde, konnten wir die früheren Versuche reproduzieren. In allen Versuchen bei normalen und kranken Menschen trat diese Senkung ein. Eine Ausnahme machten nur zwei Fälle mit Eunuchoidismus. Die von Herrn Strieck mitgeteilten Untersuchungen scheinen mir mit unseren Befunden nicht im Gegensatz zu stehen, denn auch er findet in Stundenuntersuchungen eine durchschnittliche Senkung des Grundumsatzes um 8%. Bei dieser Versuchsanordnung allein würde allerdings auch ich eine Abweichung von 8% nicht als beweisend ansehen, sie stimmt aber gut zu unseren Untersuchungen, da wir einwandfreie Senkungen (bis zu 25%) innerhalb der ersten 20 Minuten auftreten sahen, die nach 1 Stunde meist wieder abgeklungen waren. Man sollte nach diesem Befund erwarten, daß beim Ausfall des Hypophysenvorderlappens eine Grundumsatzsteigerung auftritt. Bekanntlich findet man dann aber eine starke Senkung desselben offenbar dadurch, daß von dem Hypophysenvorderlappen trophische Einflüsse auf die Schilddrüse ausgehen, bei deren Ausfall es zu starker Atrophie dieser Blutdrüse kommt, wodurch die Wirkung des Ausfalles der Prähypophyse auf den Grundumsatzwert überkompensiert wird. In betreff der Untersuchungen von Herrn Lücke möchte ich auf die Beobachtung von Winter (Wien) hinweisen, daß bei Hypophysentumoren oft hypophykämische Anfälle beobachtet werden, und auf unsere Untersuchungen, die zeigten, daß Prachormon in manchen, allerdings nicht in allen Fällen, einen antiinsulären Effekt hat.

Herr Prof. Brugsch (Halle/Saale):

Ich begrüße die schönen Untersuchungen des Herrn Lucke, die eine experimentelle Bestätigung des hypophysären Diabetes darstellen, den ich im Jahre 1916 gegenüber dem insulinären Diabetes abgegrenzt habe, also noch in der Zeit der Vorinsulinära. Damals habe ich die Berechtigung zur Abtrennung der hypophysären Form abgeleitet aus den mit Akromegalie verbundenen Formen von Diabetes mellitus, bei denen man autoptisch eine Vergrößerung der Bauchspeicheldrüse und Hypertrophie der Inseln finden kann, ferner eine hohe Polyurie, die durchaus nicht als Lähmungsform im Sinne des Diabetes insipidus anzusprechen ist und drittens aus der experimentellen Erfahrung, daß man mit den damaligen Hypophysinpräparaten eine Glykosurie erzielen konnte. Als die Insulinära anbrach, konnte man Hypophysinpräparate gegen Insulin austarieren und Joachimoglu setzte sich für die Auswertung der Hypophysinpräparate durch Insulin pharmakologisch ein. Damit war schon ein Hinweis gegeben, daß in der Hypophyse ein kontrainsuläres Hormon enthalten sein müsse. Die Fortschritte der Hormonforschung gestatten in dieser Beziehung eine feinere Auswertung und so erscheint es mir nicht zweifelhaft, daß man das kontrainsuläre Hormon auch bald chemisch isolierbar wird fassen können. Ich habe mir die Vorstellung gebildet, daß dieses Hormon identisch ist mit dem Evansschen Hormon des Hypophysenvorderlappens, das aus den oxyphilen Zellen stammt und das instande ist, bei Überangebot den Insulinapparat zu unterdrücken, so daß es selbst zu Hypertrophie der Langerhansschen Inseln kommen kann, ohne daß diese sich hormonal auswirken können.

Herr Krauss (Sulzbach/Saar):

Langfristige Kammerversuche mit einem von Loeser (Pharmakologisches Institut Freiburg) hergestellten thyreotropen Hypophysenvorderlappenhormon, das durch die Arbeiten dieses Instituts hinsichtlich seiner Darstellung und sonstigen Wirkungen genügend bekannt ist, zeigten bei täglichen intramuskulären Injektionen eine Steigerung des Grundumsatzes des normalen Hundes in ähnlicher Weise, wie es Strieck von den thyreotropen Substanzen dargestellt hat. Diese Wirkung erscheint am zweiten bis vierten Tage. Ebenso wurde der vorher erniedrigte Energieverbrauch des hypophysenlosen Hundes

(operiert von Jansen) durch die Darreichung der Substanz zur Norm gebracht. Eine Senkung der absoluten Größe der spezifisch-dynamischen Fleischiweißwirkung nach der Hormonbehandlung, ebenfalls untersucht in der neutralen Temperaturzone war am normalen Hunde sicher nicht zu sehen, es wurde eher eine Erhöhung festgestellt, die jedoch nicht ohne weiteres gesichert erscheint wegen der stark ausgeprägten körperlichen Unruhe der Tiere in diesen langen, mit einer außerordentlich starken Wärmebildung einhergehenden Versuche (30 Stunden). Das eine erscheint jedoch sicher, daß die vorher gegen die Norm erniedrigte Fleischiweißwirkung des hypophysenlosen Hundes im Laufe der Hormonbehandlung ansteigt, da sich der hypophysenlose Hund selbst bei diesen langdauernden Versuchen vorbildlich ruhig verhält. Die Divergenz dieser Versuche gegenüber den Resultaten Striecks bezüglich der Beeinflussung der Fleischiweißwirkung durch thyreotrope Vorderlappensubstanzen kann vielleicht auf der Verschiedenheit der in Anwendung gelangten Substanzen beruhen. Differenzen in der Feststellung der Größe der Fleischiweißwirkung können aber auch entstehen durch verschiedene Berechnung, verschiedene lange Versuchsdauer, nicht zuletzt aber durch Verschiedenheiten in der Temperatur des Kammerinneren, unter welcher die einzelnen Autoren ihre Tiere untersuchten. Liegt die Versuchstemperatur unterhalb der neutralen Temperaturzone, so fällt die Fleischiweißwirkung scheinbar zu klein aus, weil ihre Kalorien zur Wärmedeckung herangezogen werden (Kompensation nach Rubner). Wird der Ruhenüchternverbrauch unter denselben äußeren Bedingungen durch eine Substanz in die Höhe getrieben, dann werden innerhalb der chemischen Regulationsbreite im Fleischversuch entsprechend mehr Kalorien zur Wärmedeckung herangezogen, die Fleischiweißwirkung fällt nunmehr scheinbar gleich oder sogar geringer aus als in der Periode mit normalem Grundumsatz. Dabei kann sie in der Tat gesteigert sein. Deshalb ist als Versuchstemperatur für solche Untersuchungen immer die neutrale Temperaturzone vorzuziehen.

Herr F. Hoff (Königsberg/Pr.):

Herr Lucke hat ausgeführt, daß das kontrainsuläre Hormon des Hypophysenvorderlappens in einer bestimmten Dosis subcutan injiziert noch keine Blutzuckersteigerung macht, daß aber die gleiche Dosis suboccipital eingespritzt einen erheblichen Blutzuckeranstieg herbeiführt. Hieraus wurden Schlüsse auf den physiologischen Wirkungsmechanismus dieses Hormons abgeleitet. Nun muß betont werden, daß die suboccipitale Injektion verschiedenster Stoffe, nicht nur von Präphyson, ganz ähnliche Blutzuckeranstiege hervorrufen kann. In meinem gestrigen Vortrag konnte ich zeigen, daß suboccipitale Einspritzung von Luft bei Mensch und Tier erhebliche Blutzuckeranstiege auslöst, z. B. von Normalwerten auf 200—300 mg%. Aus der Klinik von Bürger, liegen Untersuchungen von Kohl vor, nach denen auch anisotonische Salzlösungen bei suboccipitaler Injektion Blutzuckersteigerungen herbeiführen. Schon infolge einfacher Entnahme größerer Mengen von Liquor durch Suboccipitalstich habe ich gelegentlich erhebliche Blutzuckerschwankungen gesehen. Offenbar können also die verschiedensten Änderungen der chemischen Beschaffenheit und des Drucks des Liquors Blutzuckeranstiege herbeiführen. Es muß deswegen davor gewarnt werden, eine solche Wirkung bei suboccipitaler Einspritzung von Präphyson nur als eine spezifische Wirkung dieses Stoffes anzusehen. Ich betone diese Zusammenhänge besonders, weil es in letzter Zeit, wie aus der Literatur ersichtlich, üblich ist, die verschiedensten wirksamen Substanzen in den Liquor oder die Gehirnräume einzuspritzen und die dann eintretenden Stoffwechseländerungen als die spezifische Wirkung dieser Stoffe anzusprechen. Jede plötzliche Änderung der Liquorverhältnisse bringt, wie ich auch gestern in meinem Vortrag zeigte, so tiefgreifende Regulationsänderungen auf den verschiedensten Gebieten mit sich, daß man aus diesen Gründen die spezifische Wirkung bestimmter Stoffe bei solcher Methode nur mit größter Kritik beurteilen darf.

Herr Julius Hartmann (Graz):

Zur Frage des auch beim Menschen nachgewiesenen Pigmenthormons und der „möglicherweise“ bestehenden Beziehungen desselben zu den pathologischen Pigmentationen beim Morbus Addison, habe ich über Untersuchungen zu berichten, die ich nach einer Beobachtung von Vaubel mit diesem an der 2. Med. Klinik in Berlin und später an der Med. Klinik in Graz durchgeführt habe. Wir versuchten neben anderen Methoden das Pigmenthormon bzw. eine Vermehrung desselben in Blut und Harn mit Hilfe der melanophoren Reaktion am Frosche nachzuweisen. Wir fanden bei Addisonkranken im Harn und Serum selbst bei größerer Verdünnung des letzteren die Melanophorenreaktion deutlich positiv. In normalen Kontrollfällen zeigte sich nie eine solche Reaktion. Neben den bereits bekannten Beziehungen von Hypophysenvorderlappen und Nebennieren beim Morbus Addison sehe ich in diesen Versuchsergebnissen, die mangels geeigneter Fälle noch nicht abgeschlossen sind, einen wichtigen Beweis für die Beteiligung der Hypophyse beim Zustandekommen pathologischer Pigmentationen beim Morbus Addison. Über die Bedeutung der Befunde für die Diagnose und die Pathogenese dieser Erkrankung soll hier nicht gesprochen werden. Über die tierexperimentellen Ergebnisse nach Nebennierenexstirpation und über das Auftreten von Pigmenthormon bei verschiedenen krankhaften Zuständen wird an anderem Orte berichtet werden.

Herr Morawitz (Leipzig):

Die therapeutischen Ergebnisse der Glykokollbehandlung der Dystrophia musculorum nach Thomas und Millorat sollten nicht überschätzt werden. Nur in einem meiner etwa zehn Fälle war ein klinisch eindrucksvolles Ergebnis festzustellen. Bisher hat auch die Behandlung von Poliomyelitis-kranken mit Glykokoll keinen deutlichen Einfluß auf die Regeneration gelähmter Muskeln gehabt.

Herr Prof. A. Schittenhelm (Kiel):

Der Kreatin-Kreatinstoffwechsel unterliegt nach unseren bisherigen Kenntnissen einer endokrinen Regelung. Die Umwandlung von Kreatin in Kreatinin (Anhydrierung des Kreatins) wird im Organismus durch das Keimdrüsenhormon weitgehend beeinflusst. Bei Fehlen des Keimdrüsenhormons oder bei ungenügender Produktion desselben tritt bei Männern eine Kreatinurie auf. Die tägliche Ausscheidung an Kreatin beträgt bei solchen Menschen, eine kalorisch ausreichende und fleisch- und extraktivstofffreie Nahrung vorausgesetzt, 80–250 mg. Die Kreatinurie schwindet, wenn man das Keimdrüsenhormon in genügenden Mengen zuführt. Hierzu reichen nach Untersuchungen von mir mit Eisler an Kastraten und anderen Kranken bereits Tagesmengen von 2–2½ Hahnenkammeinheiten aus. Es besteht kein wesentlicher Unterschied in der Wirkung, ob man das männliche Keimdrüsenhormon – wir haben hauptsächlich das Proviron (Schering) geprüft, das Erugon (I.-G. Farben) scheint gleichsinnig zu wirken, ist aber nur ein Injektionspräparat – oral oder intramuskulär zuführt. Nach unseren Untersuchungen an einem Kranken mit Zwischenhirn-Hypophysensyndrom und vollkommener sexueller Insuffizienz, bei dem starke und konstante Kreatinurie besteht, verschwand die Kreatinausscheidung nach intramuskulärer **Prolanzufuhr** (3 Tage täglich 200 Einheiten). Nach Abklingen der Prolanwirkung kehrt die Kreatinurie wieder. Es besteht die Möglichkeit, daß das Prolan aktivierend auf die Produktionsstätte des männlichen Keimdrüsenhormons wirkt. Therapeutisch haben wir das Proviron, größtenteils unter Kontrolle des Kreatin-Kreatinstoffwechsels, bei Systemerkrankungen der Muskulatur, wie Myotonie und Myasthenie, bei Kastraten und bei Neurasthenikern angewandt. In allen

Fällen waren die Erfolge befriedigend. Die tägliche Zufuhr, mit der eine therapeutische Wirkung zu erzielen ist, beträgt fünf bis zehn Einheiten Proviron per os.

Was das Präphyson anbelangt, so muß betont werden, daß nach meinen Erfahrungen und Analysen das Präparat, das heute ausgegeben wird, ein verbessertes reines Produkt des Hypophysenvorderlappens darstellt im Gegensatz zu dem früheren Präparat, das zu den Untersuchungen Kaestners und anderer verwandt wurde. Die Resultate z. B. der Stoffwechseluntersuchungen von damals und heute lassen sich daher nicht vergleichen.

## XXII.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt a. M.  
(Direktor: Prof. F. Volhard.)

### **Zum Mechanismus des blassen Hochdrucks, vasoaktive und antidiuretische Stoffe im Blut, Liquor und Harn, Kreatin und Kreatinin im Blut und Harn.**

Von

Privatdozent Dr. med. et phil. nat. **H. Bohn**, Oberarzt (Frankfurt a. M.).

Mit 1 Abbildung und 1 Tabelle.

#### I.

Auf den drei letzten Kongreßtagungen dieser Gesellschaft hatte ich Gelegenheit über meine Untersuchungen zum Mechanismus des blassen Hochdrucks zu berichten. In Bestätigung der Auffassung Volhards vom chemischen Mechanismus des blassen Hochdrucks und in Erweiterung der erfolgreichen Vorversuche von Huelse aus der Volhardschen Klinik konnte ich erstmals vor 3 Jahren den Nachweis führen, daß beim blassen Hochdruck im Gegensatz zum roten Hochdruck vaso-pressorische Stoffe im Blute zugegen sind. Diese Befunde haben inzwischen von mehreren Seiten Bestätigung erfahren.

Die Fortsetzung dieser Untersuchungen im vergangenen Jahre führte in gemeinsamen Untersuchungen mit F. Hahn einerseits zum Nachweis pressorischer Stoffe in jedem untersuchten Harn, beim Normalen und beim Hochdruck. Beim blassen Hochdruck war aber regelmäßig eine erheblich stärkere Wirksamkeit der pressorischen Harnstoffe nachzuweisen, als beim roten Hochdruck und beim Normalen. Gleichzeitig mit in die Harnextrakte aufgenommene depressorische Stoffe waren jedoch beim roten Hochdruck vermehrt im Harn aufzufinden. Das letztere stimmt mit ähnlichen Befunden von F. Lange aus der von Rombergschen Klinik überein und steht im Gegensatz zu Angaben von Wollheim und K. Lange aus der von Bergmannschen Klinik.

In anderen Untersuchungen des letzten Jahres suchten wir die Technik des biologischen Nachweises der pressorischen Blutstoffe zu verbessern und auszubauen.

In Anlehnung an das Vorgehen von Hoffmann und Anselmino haben wir uns vornehmlich mit der Darstellung wirksamer Blutultrafiltrate beschäftigt. Denn der Nachweis des Pressoreffektes mit dem frisch gewonnenen Blutultrafiltrat gibt die sicherste Gewähr dafür, daß die pressorischen Stoffe schon im nativen Blute vorhanden sind und nicht erst im Laufe komplizierter Aufbereitungsverfahren wirksamer Blutextrakte künstlich entstehen.

Die hochgradig adsorptive Eigenschaft unserer pressorischen Blutstoffe gegenüber den Ultrafiltergeräten wirkte sich bei der Ultrafiltration zunächst sehr störend aus. Diese Erscheinung teilen die Pressorstoffe neben anderen früher von uns beschriebenen biologischen und chemischen Eigenschaften mit dem bekannten pressorischen Prinzip des Hypophysenhinterlappenhormons. Über ähnliche Beobachtungen hinsichtlich des Adrenalins habe ich im Vorjahre an dieser Stelle eingehend berichtet.

Nach Kenntnis und Ausschaltung dieser Störungen bei der Darstellung wirksamer Blutultrafiltrate kam man mit großer Regelmäßigkeit zu einem positiven biologischen Ergebnis. In Paralleluntersuchungen zwischen der Pressorwirkung und der früher von uns beschriebenen antidiuretischen Wirkung des Blutultrafiltrates, des nativen Liquors und des Harnextraktes bei ein- und demselben Kranken wurden wichtige Vergleichsbefunde erzielt.

Am konstantesten war die typische Pressorkurve von Harn und Blut, weniger die vom Nativliquor zu beobachten, während die diuresehemmende Wirkung nur vom Harn regelmäßig, vom Blut und Liquor weniger häufig festgestellt wurde.

Auf die einzelnen Ergebnisse dieser Untersuchungen brauche ich hier nicht näher einzugehen. Für die wechselseitigen Beziehungen der Pressor- und Antidiuresewirkung der Blut- und Harnstoffe verdient mit Hinsicht auf die Hypophysinähnlichkeit der Pressorstoffe eine interessante Beobachtung von Kamm und Grothe Erwähnung, wonach eine chemische Umwandlung des pressorischen in den antidiuretischen Stoff des Hypophysenhinterlappenhormons *in vitro* möglich sein soll.

## II.

Vor 3 Jahren habe ich an dieser Stelle mitgeteilt, daß wir beim blassen Hochdruck, auch im Stadium voll ausreichender Nierenfunktion, eine mehr als 100% betragende Herabsetzung des Blutkreatinspiegels regelmäßig festgestellt haben.

Da diese Befunde mit den Angaben des Schrifttums in Widerspruch stehen, andererseits bei ihrer Bestätigung auf eine Störung im Kreatin- bzw. Phosphagenhaushalt des Skelettmuskelsystems hinzuweisen schienen, habe ich in gemeinsamen Untersuchungen mit meinen Mitarbeitern Hahn und Friedsam in dreijähriger ununterbrochener Arbeit eine Klärung dieser wichtigen Befunde angestrebt und erzielt.

Schon Hunter und Campbell, Greenwald und Mac Guire, Wilson und Class, sowie Patsch und Rabinowitsch haben in verschiedenartigen eindrucksvollen Untersuchungen wichtige Beweisgründe

für die Auffassung erbracht, daß die uns allein zur Verfügung stehende Methode nach Folin überhaupt nicht oder nicht ausschließlich das wahre Kreatinin und Kreatin des Blutes anzuzeigen vermag. Während die Untersuchungen der genannten Autoren im deutschen Schrifttum wenig Beachtung gefunden haben, hat van Slyke in seinem neu erschienenen Werke über quantitative klinische Chemie eine mit der Ansicht obiger Autoren übereinstimmende Auffassung zum Ausdruck gebracht.

Unsere eingehenden methodischen Untersuchungen haben gezeigt, daß es sich bei dem nach Folin bestimmten sogenannten präformierten Kreatinin des Blutes nicht um echtes Kreatinin handeln kann. Wahres Kreatinin scheint vielmehr beim Normalen nicht in meßbarer Menge im Blute zugegen zu sein; es kann aber in fortgeschrittenen Stadien der

Niereninsuffizienz in deutlich meßbarer, ja sogar in großer Menge im Blute auftreten.

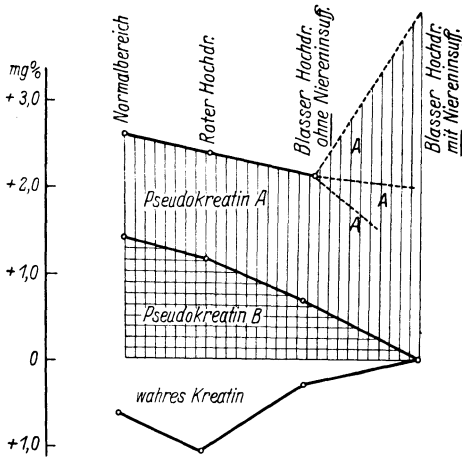
Auch der nach der üblichen Arbeitsvorschrift nach Folin gemessene Blutkreatinwert entspricht nach unseren Untersuchungen nur zu einem kleinen Teil dem wahren Kreatin, während der überwiegende Teil eine kreatinähnliche, auch nach Jaffé reagierende Substanz anzeigt.

Wir haben nachweisen können, daß der wahre Blutkreatinwert nur 0,5–0,8 mg% beträgt und damit mit den

von Hunter und Campbell auf ganz andere Weise erhaltenen Ergebnissen in sehr gutem Einklang steht.

Je nach der eingeschlagenen Arbeitsweise zur Kreatinumwandlung wird eine größere oder geringere Menge kreatinähnlicher Substanz mitbestimmt. Ihrem verschiedenen Verhalten nach bei der Urämie ist man berechtigt zwei verschiedene „Pseudokreatine“ zu unterscheiden.

Auf der Abbildung sehen Sie das Verhalten des wahren Kreatins nach unten, die Pseudokreatinformen A und B — wie ich sie nennen möchte — nach oben von der Nulllinie eingetragen. Die Kurvenknickpunkte entsprechen den Mittelwerten beim Normalen und bei den einzelnen untersuchten Krankheitsgruppen. Beim roten Hochdruck findet man einen geringen Anstieg des wahren Blutkreatins gegenüber der Norm, beim blassen Hochdruck dagegen, schon beim Kranken mit voll ausreichender Nierenfunktion, eine sehr erhebliche Kreatinverminderung, die beim Eintritt von Niereninsuffizienz zu einem völligen Verschwinden des Kreatins aus dem Blute führen kann. Während die Verlaufskurve des Pseudokreatins B bei den einzelnen Krankheitsgruppen annähernd parallel dem Verhalten des wahren Kreatins gelegen ist, erkennt man





eindrucksvoll das abweichende Verhalten des Pseudokreatins A. Sein Ansteigen bei der Urämie und seine Mitbestimmung bei der bisher üblichen Arbeitsvorschrift hat zu der irrigen Auffassung von der Kreatinvermehrung im Blute bei der Urämie geführt.

Die charakteristische Veränderung des Blutkreatinspiegels kann nicht mit einer Nierenfunktionsstörung in direktem ursächlichem Zusammenhang stehen, denn man findet sie ja schon im Zustand noch völlig ausreichender Nierentätigkeit und sie wird vermißt bei der im Verlaufe einer Hepatargie auftretenden Niereninsuffizienz, bei der ein völlig normaler Blutkreatinspiegel gemessen wird.

Vielmehr steht die Blutkreatinveränderung beim blassen Hochdruck mit dem chemischen Mechanismus dieser Form des Hochdrucks, damit mit der allgemeinen, das ganze periphere Gefäßsystem betreffenden Querschnittsverminderung in Zusammenhang.

Sehr leicht kommt es bei dieser Form des Hochdrucks zu angiospastischen Durchblutungsstörungen in verschiedenen Gefäßgebieten. In der Niere führen diese Durchblutungsstörungen, wie Volhard seit 20 Jahren lehrt, zum Bilde der Nephritis, im Augenhintergrund zur Retinitis angiospastica (Volhard). Bei ungenügender Blut- oder Sauerstoffzufuhr zum Skelettmuskel kommt es zu Störungen im Kreatin- bzw. Phosphagenhaushalt des Muskelsystems.

So findet man die Blutkreatinverminderung auch bei ungenügender Sauerstofftransportfunktion des Blutes bei Kranken mit perniziöser Anämie und schlechtem roten Blutbild. Im Stadium der Remission, bei gebessertem oder normalem roten Blutbild, wird wieder ein normaler Blutkreatinwert gemessen.

Da es nicht möglich ist, den Kreatin- oder Phosphagenhaushalt des Muskels beim Menschen direkt zu studieren, lag es nahe nach indirekten Anzeichen von Störungen im Betriebsstoffwechsel des Muskels zu suchen.

Wir fanden regelmäßig Kreatinurie beim blassen Hochdruck und im Zusammenhang mit dieser einen ganz erheblichen Muskelglykogenschwund, wie ihn Brentano bei anderen Formen von Kreatinurie beschrieben hat.

Bei 42 Kranken mit blassem Hochdruck stellten wir regelmäßig Kreatinurie fest. Sie wurde vermißt bei 15 untersuchten Kranken mit rotem Hochdruck, bei denen keine andere mit Kreatinausscheidung im Harn einhergehende Erkrankung gleichzeitig vorhanden war.

Erzwingt man nach Cori und Cori durch Adrenalininjektion einen exzessiven Glykogenabbau im Muskelsystem, so kann man aus der Größe des Milchsäureanstiegs im Blute nach dem Vorgehen von Brentano Beziehungen zur Größe des Muskelglykogenabbaus und damit zum Glykogenvorrat des Muskels herstellen.

Bei vier Kranken mit rotem Hochdruck und fehlender Kreatinurie verfolgten wir den Blutmilchsäureanstieg nach Adrenalininjektion und fanden in Übereinstimmung mit den von Brentano angegebenen Normalwerten einen maximalen Milchsäureanstieg zwischen 13 und 30 mg%.

Bei sechs untersuchten Kranken mit blassem Hochdruck und mit Kreatinausscheidung im Harn dagegen lag der maximale Milchsäureanstieg nach Adrenalin zwischen 0 und 6 mg%.

Bei der engen Verknüpfung des Glykogen- und Kreatinstoffwechsels im Muskelsystem dürfte unsere Annahme berechtigt sein, daß beim blassen Hochdruck eine Störung im Kreatin- bzw. Phosphagenhaushalt des Skelettmuskels anzunehmen ist. Es ist naheliegend diese Befunde in Zusammenhang zu bringen mit den meist schon sehr frühzeitig auftretenden Klagen dieser Kranken über große körperliche Leistungsunfähigkeit, die wiederum bei Kranken mit rotem Hochdruck, bei denen keine Störung im Kreatinstoffwechsel besteht, vermißt wird.

Es ist interessant zu erfahren, daß wir auch bei anderen mit Kreatinurie verlaufenden Krankheitszuständen deutliche Veränderungen des wahren Blutkreatins festgestellt haben: so bei Diabetikern, bei bestimmten Zuständen von sogenanntem Muskelrheumatismus, bei perniziöser Anämie mit schlechtem rotem Blutbild. Bei einer nicht völlig kompensierten Isthmusstenose der Aorta trat Kreatinurie und Blutkreatinverminderung schon bei geringgradiger körperlicher Belastung auf, während diese Erscheinungen bei Bettruhe verschwanden. Im akuten Adrenalinversuch scheint ein zweiphasischer Verlauf des Blutkreatinspiegels — beginnende Steigerung und nachfolgende Senkung — vorhanden zu sein, während eine Kranke mit Asthma bronchiale und langdauernder täglicher Adrenalintherapie eine ausgesprochene Verminderung des wahren Blutkreatins aufwies. Andererseits haben wir bei drei Fällen von Addison und bei einer Kranken mit progressiver Muskeldystrophie eine ausgesprochene Vermehrung des wahren Blutkreatins festgestellt.

Auch diese Befunde sind ein wichtiger Hinweis darauf, daß die beschriebene Veränderung des Blutkreatins beim blassen Hochdruck mit Störungen im Betriebsstoffwechsel des Muskels in Zusammenhang stehen.

Blutmilchsäureanstieg nach Adrenalininjektion.

Nr.	Name	Tagesharn- kreatin in mg	Blutmilchsäure in mg%					Maximaler Anstieg in mg%	
			vor- her	nach Minuten					
			20	40	60	90	120		
B l a s s e r   H o c h d r u c k .									
1	Sa.	100	13,2	—	16,9	15,1	14,9	—	3,7
2	Wei.	45	14,2	—	14,3	16,5	15,7	—	2,3
3	Bick.	72	19,5	—	24,1	25,2	21,9	—	5,7
4	Wag.	60	12,9	—	14,5	18,3	17,0	—	5,4
5	Seuf.	63	16,5	—	16,3	16,3	16,0	—	0
6	Adam	132	15,7	14,4	14,6	17,3	12,6	—	1,6
R o t e r   H o c h d r u c k .									
1	Ohn.	—	16,1	22,5	28,0	44,7	28,0	22,6	28,6
2	Tüll.	—	11,5	—	24,2	19,9	15,4	—	12,7
3	Wolb.	—	13,3	—	21,5	28,8	14,0	—	15,5
4	Sliop.	—	12,2	—	24,1	27,5	16,5	—	15,3

## XXIII.

**Über periphere Kreislaufregulierung bei der Nierentätigkeit.**

Von

A. Schretzenmayr (Rostock).

Die zahlreichen Untersuchungen über die Abhängigkeit der Organdurchblutung von der Organtätigkeit haben immer wieder gezeigt, daß das Gewebe von sich aus imstande ist, seine Blutzufuhr dem wechselnden Funktionszustand anzupassen; die Regulierung wird durch gefäß-erweiternde, vom Gewebe gebildete Stoffe geleistet, in erster Linie durch die bei der Tätigkeit freiwerdenden Stoffwechselprodukte, vielleicht auch durch Produkte der Resorption und Exkretion. Mit Hilfe dieser in der Peripherie ablaufenden Vorgänge erweitert die zur Sekretion angeregte Glandula submaxillaris ihr Strombett, kommt die Mehrdurchblutung des arbeitenden Muskels und die Hyperämie des Darmes in der Phase der Verdauung zustande. Analoge Verhältnisse werden an der Niere vermutet, ohne daß jedoch bisher der experimentelle Nachweis für eine Regulierung der Blutzufuhr zur Niere vom Nierengewebe aus erbracht werden konnte. Die Schwierigkeiten liegen hier nicht allein in dem komplizierten Aufbau des Nierenkreislaufes, sondern vor allem darin, daß wir kein exaktes Maß zur Bestimmung einer Nierenfunktionsänderung besitzen. Aus diesem Grunde wurden die folgenden Untersuchungen, die in der Absicht angestellt wurden, Anhaltspunkte für eine periphere Regulierung der Nierenblutversorgung im Sinne der oben zitierten Beispiele zu gewinnen, zunächst auf ganz spezielle Fälle beschränkt, indem in bestimmter Richtung die Beziehungen zwischen Nierenkreislauf und -sekretion unter dem Einfluß solcher Mittel studiert wurden, die gefäßverengernd wirken und gleichzeitig eine Diurese hervorrufen.

Ein derartiges Mittel stellt der Hypophysenhinterlappenextrakt, speziell seine reinste Form, das Tonephin, dar. Sein Einfluß auf die Harnsekretion besteht an der urethannarkotisierten Katze in der Erzeugung einer mächtigen Diurese, seine Gefäßwirksamkeit, mit der Ganterschen Methode der Gefäßtonusbestimmung untersucht, ist dadurch charakterisiert, daß die Arteriolen aller Organe des Körpers aktiv verengt werden, mit Ausnahme der Nierenarterien der urethannarkotisierten Katze. Diese Diskrepanz zwischen der Reaktionsweise der Nierenarterien einerseits und der des übrigen Kreislaufes andererseits an der urethannarkotisierten Katze wird an Hand eines Versuches demonstriert, in dem bei gleichzeitiger Registrierung der Darm- und Nierenarterien eine starke Verengung der Arteriolen des Darmes, jedoch das Ausbleiben einer Verengung der Nierenarterien unter der Extrakteinwirkung feststellbar ist. Infolge der Blutdrucksteigerung kommt es zu

einer Mehrdurchblutung der Niere nach der Extraktinjektion. Registriert man neben dem Verhalten des Nierenkreislaufes die Harntropfenzahl als den graphischen Ausdruck all der bekannten Änderungen der Harnsekretion bei der Tonephindiurese, so zeigt sich, daß das Ausbleiben der Tonephinverengung an den Nierengefäßen jeweils begleitet ist von einer mächtigen Harnflut. Bei der Beurteilung dieses Versuches drängt sich die Vermutung auf, daß der verengernde Effekt des Tonephins an den Nierenarterien deshalb nicht zustande kommt, weil er durch irgendeinen mit der Diuresesteigerung im Zusammenhang stehenden Prozeß unterdrückt wird. Es wurde zunächst an nervös regulatorische Einflüsse auf den Nierenkreislauf während der Tonephindiurese gedacht. Es zeigte sich aber, daß an der urethannarkotisierten Katze durch Ausschaltung des Großhirnes, der Medulla oblongata und des Carotissinusreflexes, durch nervöse Isolierung der Niere am Hilus und durch chemische Entnervung mittels Gynergen, Atropin und Cocain die beschriebene Wirkung des Tonephins auf Nierenkreislauf und -Sekretion sich gegenüber der Norm nicht ändert. Die vermutete Unterdrückung der Tonephinverengung an den Nierengefäßen muß also unabhängig vom Nervensystem durch einen in der Peripherie, im Gewebe selbst ablaufenden Prozeß bedingt sein, in Analogie zu den Vorgängen in anderen tätigen Organen, durch das Auftreten erweiternder Stoffe in der Niere während der Diuresesteigerung. Für die Richtigkeit dieser Vermutung gibt es ein Experimentum crucis: das Tonephin muß die Nierenarterien dann verengern, wenn eine gleichzeitige Beeinflussung der sekretorischen Tätigkeit der Niere durch den Extrakt ausgeschlossen ist, wenn eine Versuchsanordnung geschaffen wird, bei der der Nierenkreislauf intakt bleibt, die Niere selbst aber sich dem Tonephin gegenüber, wie andere Organe, als indifferentes Gewebssystem verhält.

Zur Erreichung dieses doppelten Zieles bewährte sich am besten eine 4–5stündige Abklemmung der Nierenarterien. Nach Lösung der Klemmen zeigten die Nierenarterien prompte Reaktion auf alle erweiternden und verengernden Gifte, eine Harnabscheidung fehlte. Wird bei einer urethannarkotisierten Katze mit derart vorbehandelten Nieren unter sonst gleichen Bedingungen dieselbe Extraktmenge wie im Diureseversuch vorher gegeben, so kommt im Gegensatz zu dem Befund an der in ihrer Diurese gesteigerten Niere jetzt an der indifferenten Niere auf die Extraktinjektion eine ausgesprochene Tonussteigerung d. h. eine aktive Verengung ihrer Arterien zustande.

In gleicher Weise wurde der Harnstoff untersucht: Konzentrierte Harnstofflösungen verursachen an allen Gefäßgebieten nach einer kurzen Phase der Erweiterung eine aktive Verengung der Arteriolen außer an der normalen Niere. Hier fehlt die verengernde Wirkung des Harnstoffs, wobei gleichzeitig eine Diurese einsetzt. Prüft man nun dieselbe Harnstoffmenge an der „indifferenten“ Niere, so sehen wir jetzt, wie an den anderen Gefäßgebieten, den verengernden Effekt auftreten.

Ähnliche Verhältnisse gelten beim Coffein. Die central erregende Wirkung des Coffeins, die bekanntlich im Tierversuch nicht regelmäßig

auftritt, ist niemals an den Arterien der normalen Niere nachweisbar. Schaltet man aber auf die angegebene Weise das Nierenparenchym aus, so kommt, wenn überhaupt, die central erregende Wirkung des Coffeins auch an der Niere in Form einer Tonussteigerung ihrer Arteriolen zum Ausdruck.

Es zeigt sich somit, daß diese drei, durch ihre arteriolenverengernde Wirkung bekannten Gifte an der in ihrer Tätigkeit gesteigerten Niere den verengernden Effekt vermissen lassen. Ausschaltung des Nervensystemes bei erhaltenem Nierenparenchym hat keinen Einfluß auf diesen Befund, bei Ausschaltung des Nierenparenchyms aber kommt der verengernde Effekt dieser Mittel wie an anderen „indifferenten“ Organen zustande. Diese Befunde müssen so gedeutet werden, daß während und durch die Diuresesteigerung von der Niere erweiternde Stoffe, wahrscheinlich Stoffwechselprodukte gebildet werden, die während der erhöhten Tätigkeit lokal in der Niere dem verengernden Einfluß der genannten diuretischen Mittel entgegenwirken und so den Nierenkreislauf offen halten.

Die Kenntnisse über den Mechanismus der Harnsekretion weisen darauf hin, daß diese Befunde nicht auf jede Diuresesteigerung übertragen werden dürfen. Tatsächlich findet sich bei der Wasserdiurese z. B. kein Anhalt für die Bildung erweiternder Stoffe. Erwähnt sei auch, daß die antidiuretische Beeinflussung der Niere durch Hypophysenhinterlappenextrakt die verengernde Wirkung des Tonephins nicht ausschließt. Wahrscheinlich hängen diese Verhältnisse damit zusammen, daß nicht, wie bei anderen drüsigen Organen, an der Niere jede Steigerung der Ausscheidung mit einer Mehrleistung der Orgazellen identifiziert werden kann, und vielleicht bietet sich hier ein neuer Weg für eine Trennung der Diurese in aktive und Filtrationsvorgänge.

Bei Berücksichtigung dieser Umstände kommt den bei den drei genannten Mitteln erhobenen Befunden eine prinzipielle Bedeutung zu; es ist darin ein Hinweis dafür zu erblicken, daß die Niere im Bedarfsfalle befähigt ist, ihre Blutzufuhr von sich aus, ohne Vermittlung centraler Einflüsse sicherzustellen und daß diese Sicherstellung von der Niere in ebenso einfacher Weise wie von anderen tätigen Organen geleistet wird, durch Erweiterung ihrer Strombahn mit Hilfe von Stoffwechselprodukten im Sinne einer peripheren Kreislaufregulation.

## XXIV.

Aus der Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Altona  
(Direktor: Prof. Dr. Kroetz).

**Einige Befunde am peripheren Kreislauf.**

(Gasdurchlässigkeit der peripheren Gefäßwand. Infrarotphotographie der  
Hautgefäße.)

Von

Prof. Dr. Christian Kroetz (Altona).

**A. Gasdurchlässigkeit der peripheren Gefäßwand.**

An dieser Stelle konnte ich Ihnen in den Jahren 1929 und 1931 Befunde über die Gasdurchlässigkeit der Lungengefäße mitteilen, welche auf klinischer und experimenteller Basis die erste Funktionsprobe der Lungen lieferten. Die *pulmonale Endothelschädigung* wurde damals als das Substrat der von Brauer gelehrtten Pneumonose erwiesen.

*Die Frage lag nahe, ob an den peripheren Gefäßen des großen Kreislaufes, ähnlich wie im kleinen Kreislauf, sich Störungen der Gasdurchlässigkeit nachweisen lassen.* Sie müßten nach den verschiedenen Löslichkeitsverhältnissen des Sauerstoffes und der Kohlensäure zuerst an der Sauerstoffdurchlässigkeit der Gefäßendothelien, erst später an ihrer Kohlensäuredurchlässigkeit in Erscheinung treten. Wenn sich nun in der Tat ein Beweis wechselnder Sauerstoffdurchlässigkeit der peripheren Gefäßwand, der Endothelien des großen Kreislaufes, erbringen läßt, so fällt auf eine Reihe von Problemen der Kreislaufpathologie ein neues Licht. Das gilt vor allem von der capillaren Sauerstoffzehrung (arteriovenöse Differenz des Sauerstoffes), von der capillarogenen Form der Cyanose sowie von der Entstehung des Ödems.

In *Tierversuchen*, die gemeinsam mit Kl. Gollwitzer-Meier durchgeführt wurden, konnte der periphere Endothelfaktor in Abhängigkeit von einigen Kreislaufbedingungen untersucht werden. Die hinteren Extremitäten des Hundes wurden nach Zerstörung des Rückenmarks am abgetrennten, überlebenden Präparat mit Hundeblood durchströmt unter Konstanz des Blutdrucks und der Durchflußgröße. Das Blut dieses Kreislaufes wurde in einer künstlichen Lunge belüftet und durch ein künstliches Herz rhythmisch bewegt. Es gelang, die Beatmung der Extremitäten mit normalen respiratorischen Quotienten von 0,8–1,0 durchzuführen, die uns für capillare Endothelstudien eine Voraussetzung schienen. Der Kunstgriff, der uns dies ermöglichte, war die Zumischung von 4–6% Kohlensäure zur Beatmungsluft der künstlichen Lunge, womit die normalen Verhältnisse in der Lunge nachgeahmt und störende Kohlensäureverluste, vor allem die Kohlensäureauswaschung des Gewebes, verhindert sind. Wir stellten die Durchströmung ferner so ein, daß im Beginn des Versuches normale arteriovenöse Sauerstoffdifferenzen von 3–4 Vol. % herrschten.

Die periphere Sauerstoffentnahme erwies sich abhängig von drei Faktoren.

Die *Durchströmungsdauer* war der erste dieser Faktoren. In den ersten 2 Stunden (von einer nicht mitgerechneten Einstellungszeit des Präparates mit 20—30 Minuten abgesehen) blieb die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz unverändert; nach dieser Zeit begann sie abzusinken und in der 4. und 5. Stunde betrug sie noch 1,5—0,5 Vol% Sauerstoff. Zugleich nahm das Gewicht der Extremitäten zu, etwas später wurde das Ödem auch sichtbar.

Die *aktuelle Reaktion* des durchströmenden Blutes war von stärkstem Einfluß auf die periphere Sauerstoffentnahme und beherrschte die Geschwindigkeit, mit der die anfängliche arteriovenöse Sauerstoffdifferenz absank. Am konstantesten wurde die letztere festgehalten bei einem Blut- $p_{\text{H}}$  von 7,4—7,5 (gemessen bei 37°); hier gelang es in einzelnen Versuchen 3—4 Stunden lang die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz völlig unverändert zu erhalten. Bei einem Blut- $p_{\text{H}}$  von 7,2—7,3 war die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz nach 2 Stunden im Durchschnitt noch  $\frac{3}{4}$ , nach 3 Stunden noch  $\frac{1}{4}$  des Vorwertes. Wurde das Blut- $p_{\text{H}}$  auf 7,0—6,7 eingestellt, so schritt das Absinken der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz etwa vom Ende der 1. Stunde an so schnell vorwärts, daß am Ende der 2. Stunde nur noch  $\frac{1}{4}$  des Anfangswertes verblieben war.

Die *Sauerstoffzufuhr im arteriellen Gefäß* erwies sich ebenfalls bedeutungsvoll für den zeitlichen Ablauf der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz. Durch wechselnde Mengen Stickstoffzusatz zur Beatmungsluft der künstlichen Lunge bzw. durch Verdünnung des Blutes mit Ringerlösung wurden wechselnde Sauerstoffminderzufuhren im arteriellen Schenkel des Präparates hergestellt (bei konstanter Durchblutungsgröße). Auch in diesen Versuchen war das Absinken der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz beschleunigt gegenüber den Normalversuchen, selbst wenn ein Blut- $p_{\text{H}}$  7,3—7,5 gewählt war.

Die *Ergebnisse* sind so zu beurteilen, daß aktuelle Reaktion und Güte der arteriellen Sauerstoffzufuhr zur Capillare die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz im Kreislauf der überlebenden, atmenden Hundextremitäten stark beeinflussen. Es war uns nicht möglich, gleichzeitig den peripheren Sauerstoffverbrauch zu messen. Wir haben diesen Einwand gegen unsere Befunde in der Weise einzuschränken versucht, daß wir bei gut arbeitenden Präparaten, die in der 1. Stunde durch ein Blut- $p_{\text{H}}$  von 7,5 auf absolute Konstanz der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz eingestellt waren, in der 2. Stunde Kurzperioden der Durchströmung (mit wechselndem Blut- $p_{\text{H}}$  und sinkender Sauerstoffversorgung entsprechend den eben erwähnten Langversuchen) einführten und dann zum anfänglichen Blut- $p_{\text{H}}$  mit  $p_{\text{H}}$  7,5 und normaler Sauerstoffzufuhr zurückkehrten. Bei dieser Versuchsanordnung stellte sich in Kürze der ursprüngliche Wert der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz wieder ein und wurde dann über Stunden festgehalten, als wäre die Kurzperiode nicht eingeschaltet gewesen. Während der Kurzperiode aber war die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz in derselben Weise wie in den Langversuchen abgewandelt worden.

Die *klinische Bedeutung der Ergebnisse* sehen wir in folgenden Überlegungen. Sowohl Acidose als Anoxie sind in den meisten Fällen der langsam fortschreitenden kardialen Insuffizienz vorhanden. Die Verlangsamung des Kreislaufes bedeutet in diesen Fällen eine Verlängerung der Gasaustauschzeit in den Capillaren des großen Kreislaufes und ist damit an sich geeignet, sich selbst bis zu einem gewissen Grad zu kompensieren. Daß eine solche Kompensation in der Tat statthat, lehrt jede gasanalytische Minutenvolumbestimmung an kardial dekompensierten Kranken; denn sie liefert als direktes Meßergebnis ja gerade die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz. Statt normal 60 ccm a. v. O<sub>2</sub>-Differenz pro Liter Blut werden bei kardial Dekompensierten Werte von 70—120 ccm gemessen. Auffallenderweise sind Werte über 120 ccm selbst bei schwerster kardialer Dekompensation langsam absterbender Klappenfehler- und Hypertoniekranker fast nie zu finden, während sie in kurz dauernder erschöpfender Arbeit des Gesunden vorhanden sind (bis 160 und 180 ccm a. v. O<sub>2</sub>-Differenz). Es wird also damit zu rechnen sein, daß die acidotische und anoxische Herabsetzung der Endotheldurchlässigkeit für Sauerstoff in der Peripherie des großen Kreislaufes — welche wir in unseren Tierversuchen erwiesen haben — bei kardial Dekompensierten eine reale klinische Bedeutung besitzt. Die Kompensation der Stromverlangsamung durch vergrößerte periphere Sauerstoffzehrung ist also nicht unbegrenzt. Vielmehr setzt sie sich von einem gewissen Grad der Acidose und vor allem der Anoxie (im Tierexperiment schon deutlich bei ein Drittel arterieller Sauerstoff-Unsättigung!) eine Selbstbegrenzung. *Die Verschlechterung des peripheren capillaren Sauerstoffaustausches bei zunehmender Acidose und Anoxie sehen wir als ein Endothelsymptom an und stellen sie mit der Pneumonose der Stauungslunge in Parallele.* Hier wie dort tritt mit zunehmender Endothelschädigung die Transsudation des Blutwassers auf. Der Verminderung der endothelialen Sauerstoffdurchlässigkeit folgt unmittelbar die Steigerung der endothelialen Wasserdurchlässigkeit nach.

### B. Infrarotphotographie der menschlichen Hautgefäße.

Die Infrarotphotographie der menschlichen Hautgefäße haben wir in Angriff genommen in der Hoffnung, mit ihrer Hilfe die Diagnose und Differentialdiagnose der peripheren Durchblutungsstörungen zu fördern. Es war bei der Niedrigkeit der Hauttemperatur aus physikalischen Gründen nicht möglich zu erwarten, daß die von der Haut ausgehende Wärmestrahlung mittels der heute zur Verfügung stehenden Plattensensibilisierung photographisch im Sinn einer Wärmelandkarte der Haut festgehalten werden kann; denn die in Frage kommenden Wellenlängen sind weit höher als 800—1350 m $\mu$ . Aber es bestand die andere Möglichkeit, daß bestimmte stoffliche Abweichungen des Blutes im Gebiet peripherer Durchblutungsstörungen eine an den Gefäßverlauf gebundene oder auf bestimmte Gewebsgebiete begrenzte Differenz der infraroten Absorption und Reflexion gegenüber der benachbarten Haut verursachen könnten.

*Methodisch gingen wir so vor,* daß wir die Haut stark belichteten mit dem an Infrarot reichen Licht zweier Nitralampen von je 500 Watt. Auf



die Haut wurde eine photographische Camera eingestellt, vor deren Objektiv das Schottfilter RG 7 (Ultrarotfilter, nur durchlässig für Wärmestrahlen) befestigt war. Als Plattenmaterial verwendeten wir die Agfaplatten Infrarot 730, 810, 855, 980, von denen sich die Platte 810 als die am besten zu handhabende erwies. Ihr Empfindlichkeitsbereich geht von 730–950 m $\mu$ ; das Schottfilter RG 7 hat eine Durchlässigkeitszahl D 0,02 bei 700 m $\mu$ , 0,41 bei 850 m $\mu$ , 0,74 bei 950 m $\mu$ . Mit den Platten 855 und 980 hatten wir keine anderen Resultate als mit der Platte 810. Bei gleicher Einstellung der Belichtung, Haut und Apparatur wurde jedesmal noch eine Kontrollaufnahme auf der panchromatischen Kranzplatte und auf der stark rot-empfindlichen Superpanplatte gemacht. In Versuchen an Lösungen wurden außer den Infrarotaufnahmen im auffallenden auch solche im durchscheinenden Licht hergestellt.

*Unsere Beobachtungen sind folgende: Arterien*, auch ganz oberflächlich gelagerte und stark pulsierende, aus dem Hautniveau deutlich vorspringende und nur von dünner, atrophischer Haut bedeckte, sind in der Infrarotaufnahme nie differenziert von der umgebenden Haut. *Kapillaren* sind uns aus technischen Gründen bisher photographisch nicht zugänglich gewesen. *Venen* sind in der Infrarotaufnahme unter bestimmten Bedingungen außerordentlich deutlich von der umgebenden Haut differenziert. Und zwar besteht die Differenzierung in allen bisherigen Fällen darin, daß gegenüber der umgebenden Haut die Haut über einer Vene im Negativ der Infrarotplatte schwächer gradiert, im Positiv tiefer gradiert ist. *In den am stärksten differenzierten infraroten Venenbildern heben sich die Venen im Positiv als schwarze Streifen aus heller Hautumgebung ab.* Mit dem Auge fällt in solchen Fällen auf, daß die Venen in einer mehr oder weniger gelben oder gelbrötlichen Haut als blaue Streifen sichtbar sind; durch Rubinglas gesehen ist in heller Haut dunkle Venenstreifung vorhanden. Die Superpanplatte gibt ungefähr dieselbe Gradation des Bildes wie die unmittelbare Betrachtung durch Rubinglas. Nur in den intensivsten Bildfällen sind aber die Superpanaufnahme und die Besichtigung durch Rubinglas mit der Gradation der Infrarotplatte einigermaßen vergleichbar; in den meisten mittel und schwach infrarot gradierten Venenbildern ist man auf die Infrarotaufnahme angewiesen; oft ist hier die Blaufärbung im natürlichen Sehbild besser angedeutet als die Gradation auf der Superpanplatte und durch Rubinglas.

Es folgt die *Vorweisung und Besprechung von 20 Infrarotaufnahmen der Haut* mit den zugehörigen panchromatischen Aufnahmen. (Ihre Wiedergabe erfolgt an anderer Stelle.)

*Die ausgeprägtesten infraroten Venenbilder* werden gewonnen bei *sklerotischer Durchblutungsstörung, bei prägangränöser Durchblutungsstörung, bei Billroth-Bürgerscher Krankheit, bei Acrocyanose und bei einigen Fällen von Vasoneurose.* *Varicen* verhalten sich wechselnd; die dicken Äste sind im infraroten Bild nicht differenziert, während die engen und zarten Äste sehr stark differenziert sein können. Die *Beschaffenheit der Haut über der Vene* ist von Bedeutung für das infrarote Venenbild. *Sichtbare Venen unter normaler Haut* kommen bei Normalen nicht auf das infrarote Bild, ebenso wenig wie unsichtbare Venen Normaler

auf das Bild kommen. Bei *atrophischer Haut* können jedoch die Venen im infraroten Bild als sichtbare Streifen abgebildet sein. *Experimentelle Durchblutungsänderungen vermögen beim Normalen das infrarote Venenbild nicht zu beeinflussen*; weder Wärmeeinfluß und Arterialisierung noch Kälteeinfluß und mechanische Stauung (sowohl Drosselung des arteriellen Zuflusses als Behinderung des venösen Abflusses), sind trotz intensiver Farbänderungen der Haut und trotz ausgeprägter Füllungsänderungen der Venen dazu imstande. Hingegen gelingt es — bisher freilich nur in vitro — durch Veränderungen der chemischen Blutbeschaffenheit das infrarote Bild von Blutproben stark zu beeinflussen; bisher haben wir den *Einfluß des Kohlensäure- und Sauerstoffgehaltes und des Zuckergehaltes des Blutes* auf dessen infrarote Absorption bzw. Reflexion gesichert. (Die Einzelheiten der Befunde werden an anderer Stelle mitgeteilt.)

*Zusammenfassend können wir von der Infrarotphotographie der menschlichen Hautgefäße bisher aussagen, daß sie geeignet scheint, ein Hilfsmittel in der klinischen Analyse peripherer Durchblutungsstörungen zu werden.* Neben der chemischen Beschaffenheit des Blutes ist der Zustand der über den Venen gelegenen Haut und das Verhalten der Gefäßwand von Einfluß auf das infrarote Venenbild.

## XXV.

### Die Messung des Sauerstoffdruckes im Gewebe von Kreislaufkranken.

Von

Fritz Meyer (Köln-Lindenburg).

Mit 3 Tabellen.

Es schien wichtig, sich um eine Methode zu bemühen, die es ermöglicht, den Sauerstoffdruck im Gewebe zu messen. Die oft geübte gasanalytische Bestimmung des Sauerstoffgehaltes des arteriellen Blutes orientiert uns nicht über die Verhältnisse in der Kreislaufperipherie und wir sehen nur zu häufig, daß bei normalem oder fast normalem Blutsauerstoffgehalt schwere Versorgungsstörungen in der Peripherie nachweisbar sind. Gerade die Untersuchungen über Capillarisation und Permeabilitätsfragen wie sie an klinischem Material von Kroetz und bei der experimentellen Capillarinsuffizienz von Rühl und Bergwall angestellt wurden, ließen solche Spannungsbestimmungen im Gewebe sehr erwünscht erscheinen.

Es wurde eine Mikromethodik ausgearbeitet, die einfach und den Kranken in keiner Weise belästigend solche Spannungsbestimmungen ermöglicht. Sie beruht darauf, daß unter die Haut eine geringe Gasmenge eingespritzt wird, die sich dann wie in einem Tonometer mit den Gasspannungen im Gewebe ausgleicht. Unter bestimmten Kautelen kann man

eine geringe Menge dieser Luft wiedergewinnen und mit einem Mikroanalysator die Konzentration an Sauerstoff und Kohlensäure bestimmen. Die Methode ist prinzipiell einfach, erfordert aber bei der technischen Handtierung die Beobachtung zahlreicher Kautelen, so daß sie an dieser Stelle nicht näher erörtert werden kann. In der gleichen Weise wie bei der Alveolarluftbestimmung wird aus den Analysenresultaten unter Berücksichtigung der Wasserdampfspannung die Gasspannung des Sauerstoffs und der Kohlensäure ermittelt. In der Tabelle 1 sind zum Vergleich

Tabelle 1.

	O <sub>2</sub>		CO <sub>2</sub>	
	%	mm Hg	%	mm Hg
Gewebe . . . . .	7,6	54,5	5,78	41,2
Arteriellcs Blut . . . . .	10,9	79	5,6	40

die Mittelwerte einer großen Anzahl von Versuchen mit den Ergebnissen der arteriellen Gasspannungsbestimmungen zusammengestellt. Es ergibt sich ein mittlerer Kohlensäuregehalt des Gewebes von 5,78%, was einem Partialdruck von 41,2 mm Hg entspricht. Für den Sauerstoff ergaben sich Werte von 7,6% oder 54,5 mm Hg. Das Ergebnis läßt sich also kurz dahin zusammenfassen, daß der Kohlensäuredruck im Gewebe der Haut des normalen Menschen um ca. 1—2 mm höher ist als im arteriellen Blut. Sehr viel größer ist dagegen der Unterschied in der Sauerstoffspannung. Er beträgt rund 25 mm Hg.

Die gleichen Spannungsbestimmungen wurden in der Haut von dekompensierten Herzkranken vorgenommen. Dabei ließen sich erhebliche Änderungen der Gewebsspannung nachweisen. Tabelle 2 zeigt eine

Tabelle 2. Sauerstoffdruck im Gewebe.

Nr.	Zahl der Messungen	Krankheitsbezeichnung	O <sub>2</sub> %	O <sub>2</sub> -Druck
0	20	Normal . . . . .	7,6	54,5
1	11	Kyphoskoliose dekomp. . . . .	4,0	29
2	6	Hypertension dekomp. . . . .	3,6	26
3	12	Mitralstenose dekomp. . . . .	2,9	21
4	1	Myocardschädigung dekomp. . . . .	2,7	20
5	2	Aorteninsuffizienz dekomp. . . . .	4,1	29
6	1	Myocardschädigung dekomp. . . . .	6,1	43

Reihe von Spannungsbestimmungen, die bei schwer dekompensierten Herzkranken vorgenommen wurden. Als Mittelwert dieser Bestimmungen ergibt sich ein Spannungswert des Sauerstoffs von nur 24 mm Hg. Im Gewebe von Kreislaufkranken war also die Sauerstoffspannung auf fast

die Hälfte des Normalwertes herabgesetzt. Die Herabsetzung der Sauerstoffspannung ist der Ausdruck einer relativen Versorgungsstörung des Gewebes, und wir möchten die physiologische Bedeutung der Untersuchungsmethode gerade darin erblicken, daß sie es uns ermöglicht, beim lebenden Menschen in einfacher und unkomplizierter Weise ein Urteil zu fällen über die relative Sauerstoffversorgung. Je mehr im Gewebe der Sauerstoffdruck dem arteriellen Sauerstoffdruck genähert ist, um so besser ist die Sauerstoffversorgung des untersuchten Gewebes; je mehr sich der Sauerstoffdruck des Gewebes vom arteriellen Wert des Sauerstoffdruckes entfernt, um so schlechter ist die relative Gewebsversorgung. Wir besitzen also in der Bestimmung der Gasspannung im Gewebe ein relatives, objektives Maß für die Capillarisation, wobei wir den Begriff der Capillarisation im Sinne Eppingers als Sammelbegriff auffassen unter dem nicht nur hämodynamische Momente, sondern auch Diffusions- und Permeabilitätsbedingungen zusammengefaßt sind.

Es war nun wichtig, eine Entscheidung darüber zu treffen, welche dieser möglichen Ursachen einer Capillarisationsstörung im einzelnen Falle in Betracht zu ziehen war. Es gibt prinzipiell vier Möglichkeiten, die einer Capillarisationsstörung zugrunde liegen können. Sie kann bedingt sein

1. durch gesteigerte Oxydationsgröße des Gewebes,
2. durch ungenügende Arterialisierung des Blutes,
3. durch Verminderung des peripheren Stromvolumens,
4. durch Änderung der Diffusionskonstanten in der Peripherie.

Es ist gelungen, diese differentiellen Fragen prinzipiell einer Lösung zugänglich zu machen. Dies geschieht in folgender Weise: Bei absoluter Betruhe wird die Oxydationsgröße des Gewebes als konstant angesehen. Damit ist die Änderung des Verbrauchs ausgeschlossen. Nun wird die Sauerstoffspannung im arteriellen Blut bestimmt. Ist sie nachweisbar verringert, so ist damit ein wichtiger Koeffizient der Versorgungsstörung erfaßt. Ist die Sauerstoffspannung im arteriellen Blut normal, so können nur die Punkte 3 und 4 Verminderung des peripheren Stromvolumens oder Änderung der Diffusionskonstanten eine Rolle spielen. Diese Differentialdiagnose ist am schwierigsten. Das hierzu ausgearbeitete Verfahren beruht auf der Verschiedenheit der Diffusionsgeschwindigkeiten für Sauerstoff und Kohlensäure. Die Diffusionsgeschwindigkeit der Kohlensäure ist 40mal größer als die für Sauerstoff, so daß auch unter den ungünstigsten Bedingungen immer ein vollkommener Druckausgleich der Kohlensäurespannungen zwischen Gewebe und Blut angenommen werden muß. Es können demnach Diffusionsstörungen nur für den Sauerstoff in Frage kommen. Das entscheidende Kriterium einer Diffusionsstörung wird darin erblickt, daß sie die Kohlensäurespannungen intakt läßt und nur die Sauerstoffspannungen erniedrigt. Umgekehrt aber wird jede Änderung des Stromvolumens dadurch charakterisiert sein, daß sie in gleicher Weise die Kohlensäurespannung wie die Sauerstoffspannung betrifft. In diesem Falle spielt nur die Transportfunktion

des Blutes eine Rolle, die sich naturgemäß für beide Gase in derselben Weise auswirken muß. Man kann also, je nachdem ob eine Störung nur den Sauerstoffdruck oder auch den Kohlensäuredruck betrifft, feststellen, ob eine zirkulatorische Störung im Sinne eines verringerten Stromvolumens vorliegt oder ob die Diffusionskonstante geändert ist. In Tabelle 3 sind die einzelnen Möglichkeiten, die sich bei der differentiellen

Tabelle 3. Ursachen der Erniedrigung des O<sub>2</sub>-Druckes im Gewebe.

		O <sub>2</sub> -Druck Gewebe	CO <sub>2</sub> -Druck Gewebe	O <sub>2</sub> -Druck art. Blut
1	Gestörte Arterialisierung . . .	herabgesetzt	—	herabgesetzt
2	Verringerung des Stromvolumens	herabgesetzt	erhöht	normal
3	Permeabilitätsstörung . . . .	herabgesetzt	normal	normal

Betrachtung von Gasspannungsänderungen im Gewebe ergeben, schematisch zusammengestellt.

Es ist gelungen, bei Herzkranken jede einzelne Form dieser Capillarisierungsstörungen nachzuweisen. Es wurden Arterialisierungsstörungen bei Klappenfehlern des linken Herzens gefunden. Es zeigten sich Änderungen des Durchblutungsvolumens in reiner Form bei einer chronischen Nephritis im Stadium der cardiovasculären Insuffizienz. Eine sichere periphere Diffusionsstörung ließ sich bei einem schwer dekompensierten Kreislaufkranken mit chronischem Stauungsödem nachweisen.

## XXVI.

### Die Kreislaufwirkung hochprozentiger Zuckerlösungen.

Von

**F. Hildebrandt** (Gießen).

Mit 5 Abbildungen.

Die im Jahre 1913 von Büdingen eingeführte intravenöse Injektionstherapie hochprozentiger Zuckerlösungen bei Kreislaufstörungen ist bisher experimentell noch nicht eigentlich fundiert. Es herrscht noch ziemliche Unklarheit darüber, inwieweit der Kreislauf durch diese Injektion beeinflusst wird, nicht einmal die am Blutdruck sich abspielenden Veränderungen werden einheitlich gewertet. Dies liegt wohl darin begründet, daß je nach den Gesichtspunkten, aus denen heraus die Versuche unternommen wurden, die bei der Injektion verwandten Flüssigkeitsmengen sehr stark differieren. So haben Ellinger und Lipschitz (1) beim Kaninchen Dosen von 50 bis 80 ccm 25%iger Glykose, Bürger und

Baur (2) sogar 100 bis 200 ccm einer 35%igen Lösung verwandt. Derartig massive Dosen haben wir nicht herangezogen, da es uns darauf ankam, die Wirkung solcher Dosen zu untersuchen, die einen Vergleich der in der menschlichen Therapie angewandten gestatteten. In dieser Größenordnung bewegen sich auch die von F. Kisch (3) angewandten Mengen. Kisch fand hierbei — als Versuchstiere dienten ihm Katzen und Hunde — eine deutliche Blutdruckwirkung, die wir vollkommen bestätigen können: der Blutdruck steigt kurz zunächst an, fällt dann wieder etwas ab und darauf folgt eine ausgesprochene Steigerung, die längere Zeit anhält. Die Pulsamplituden sind dabei vergrößert. Ebenso wie Kisch führen wir diese Veränderungen auf die hydrämische Plethora zurück, die infolge des starken osmotischen Reizes auftritt und zum Einstrom von Gewebswasser in die Blutbahn und somit zu einer stärkeren Füllung des Gefäßsystems führt.

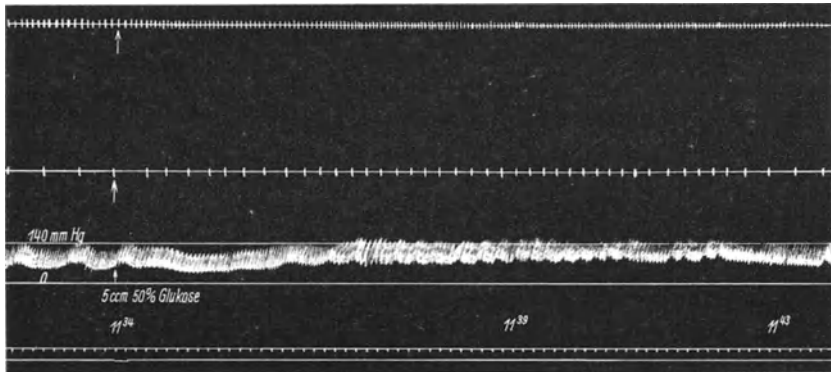


Abb. 1. Versuch vom 5. 10. 32. Katze 3000 g. Urethannarkose. 10 mg/kg Liquid. Von oben nach unten: Auslauf aus V. portae. Auslauf aus V. femor. Carotidruck. Zeitmarkierung: 10 Sek.

Um einen näheren Einblick in die an den einzelnen Gefäßgebieten sich abspielenden Vorgänge zu gewinnen, haben wir nach der Methode von Schilf (4) am ganzen Tier den Ausfluß aus verschiedenen Venen gemessen. Dabei ergab sich, daß kurz nach der Infusion von 2 bis 5 ccm 50%iger Zuckerlösung der Ausfluß sowohl aus der V. femoralis wie auch aus der V. portae stark ansteigt.

Die aus beiden Gefäßgebieten ausströmenden Blutmengen betragen etwa das Doppelte bis Dreifache des Wertes vor der Injektion. Der Anstieg erfolgt rasch, das Maximum ist nach 4 bis 5 Minuten erreicht, hält einige Minuten an, worauf ein langsamer Abfall erfolgt. Eine Überschlagsrechnung ergibt, daß zur Herstellung der Isotonie zu den 5 ccm der ca. neunfach hypertonen Lösung rund 40 ccm Wasser in die Blutbahn einströmen muß. Bei einer Katze von 3 kg und ca. 200 ccm Gesamtblutmenge würde das eine Erhöhung der Gesamtblutmenge um ca. 20% bedeuten.

Wie schon aus der Steigerung der Pulsamplituden hervorgeht, wird das Herz zur Mehrleistung von Arbeit gezwungen, denn die aus den venösen Abschnitten ihm zufließende Blutmenge ist erhöht. Damit muß auch das Minutenvolumen ansteigen, was Kisch ebenfalls gefunden hat. Es ist nun die wichtige Frage, ob das Herz durch die hypertonische Zuckerlösung günstig beeinflusst wird. Anhaltspunkte dafür finden sich in der Literatur: am methodisch allerdings nicht einwandfrei isolierten Herz nach Langendorff haben Kirchheim und Klewitz (5) unter dem Einfluß hypertonischer Zuckerlösungen eine Besserung der Kontraktionen beobachtet. Auch Starling (6) hat in seinen klassischen Versuchen am Herz-Lungen-Präparat festgestellt, daß man durch

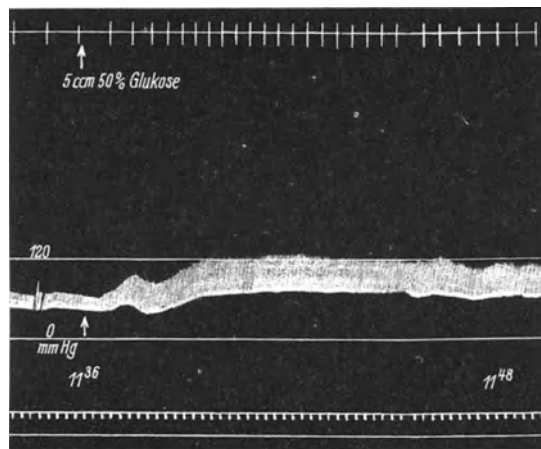


Abb. 2. Versuch vom 18. 10. 32. Katze 2200 g. Urethannarkose. 10 mg/kg Liquoid.  
Oben: Coronardurchfluß. Mitte: Carotisdruck. Unten Zeitmarkierung: 10 Sek.

steigenden Zusatz von Traubenzucker das Präparat länger funktions-tüchtig erhalten kann.

Wir haben den Einfluß hypertonischer Traubenzuckerlösungen auf das Herz nach verschiedenen Richtungen untersucht. Zunächst bezüglich des Coronardurchflusses, der am Herzen in situ mittels der Morawitzkanüle gemessen wurde.

Wie aus der Kurve (Abb. 2) ersichtlich, steigt der Coronardurchfluß im Anschluß an die Zuckerinjektion auf das Zwei- bis Dreifache an. Das Maximum fällt mit dem Maximum der Blutdrucksteigerung und dem Maximum der Pulsamplituden zeitlich zusammen. (Abb. 3.)

Weiter haben wir die Druckverhältnisse im großen und kleinen Kreislauf untersucht, indem wir gleichzeitig die Drucke in der Carotis, Pulmonalis, im rechten und linken Vorhof registrierten.

Als Ausdruck der allgemeinen stärkeren Füllung des Gefäßsystems steigt der Druck in den Vorhöfen an und zwar im linken etwas stärker als im rechten Vorhof. Dies weist bereits darauf hin, daß der Lungen-

kreislauf stärker gefüllt ist. Noch deutlicher zeigt sich dies bei Registrierung des Druckes der Pulmonalarterie. Hier ist der Druckanstieg am intensivsten ausgeprägt und beginnt sofort im Anschluß an die Injektion. Das Maximum, das in der Zeit zwischen 5 und 10 Minuten p. injektionem fällt, beträgt etwa 200% des Druckes vor der Injektion, ist also entschieden höher als die prozentuale Drucksteigerung im Körperkreislauf. Um eine Hypodynamie des Herzens handelt es sich hier keineswegs. Würde eine solche vorliegen, so müßte der Druck im linken Vorhof

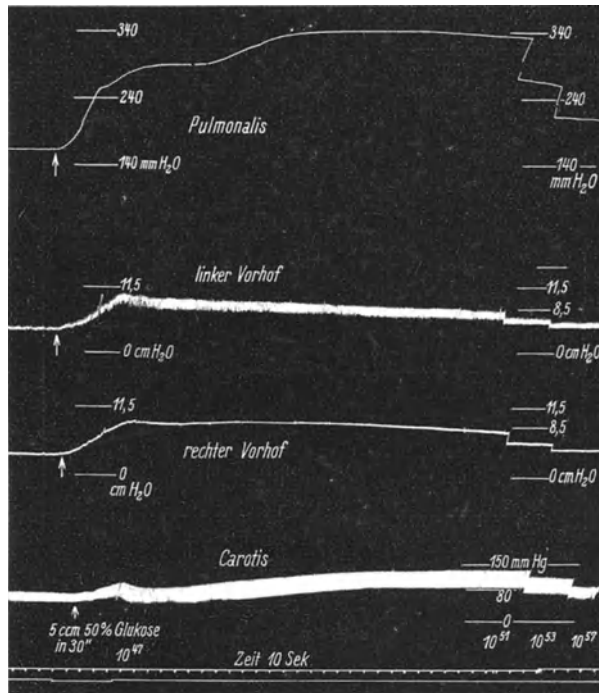


Abb. 3. Versuch 7. 2. 33. Katze 2000 g. Urethamarkose. Vagi durchschnitten, 10 mg/kg Liquoid. Von oben nach unten: Pulmonalisdruck, linker Vorhofdruck, rechter Vorhofdruck, Carotisdruck. Zeitmarkierung: 10 Sek.

bedeutend ansteigen; da dieser aber nur wenig ansteigt, muß der starke Druckanstieg in der Arteria pulmonalis der Ausdruck einer stärkeren Füllung des Lungenkreislaufes sein. Die Erklärung für diese Inkongruenz der Füllung zwischen Lungen- und Körperkreislauf wird wohl mit Sicherheit in der verstärkten Coronardurchblutung zu suchen sein. Durch diese, die ja einen „Kurzschluß“ in gewissem Sinne bedeutet, strömt in der Zeiteinheit mehr Blut durch die Coronarien und damit durch den Lungenkreislauf als durch den Körperkreislauf. Daß beide Wirkungen zusammen — also vermehrter Coronardurchfluß und vermehrte Lungendurchblutung — von günstigem Einfluß auf die Herzfunktion sein müssen, liegt auf der Hand.



Dieser günstige Einfluß läßt sich mit Hilfe der Belastungsversuche, die P. Trendelenburg (7) zum Nachweis der Strophantinwirkung auf das Herz benutzt hat, erbringen. Steigert man am Herz-Lungen-Präparat durch Heben des venösen Zuflußreservoirs das Blutangebot zum Herzen, so steigt entsprechend der besseren Füllung der Druck im rechten Vorhof langsam an; solange das Herz suffizient ist, kann es das Überangebot glatt auf die arterielle Seite hinüerpumpen. Bei langsamer Steigerung des Blutangebotes kommt man zu einer Grenze, zur „Suffizienzgrenze“

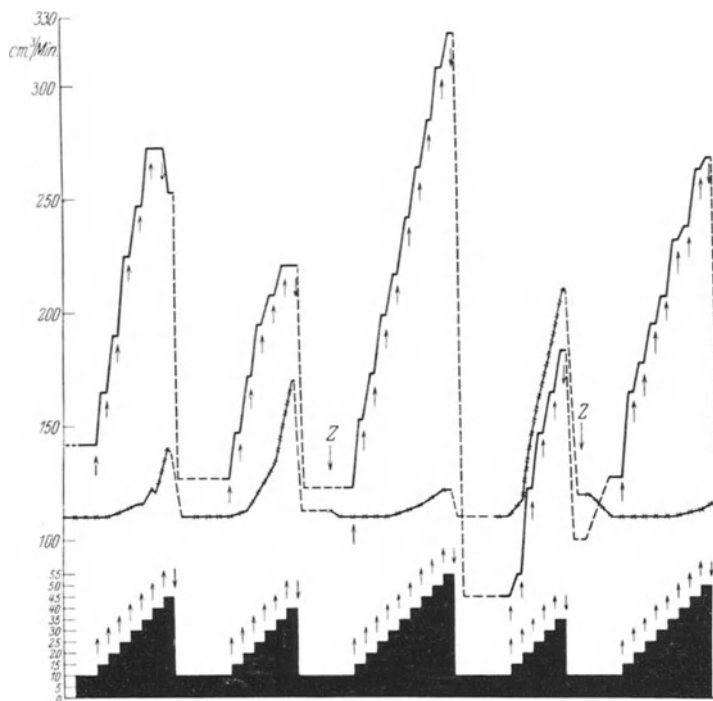


Abb. 4. Versuch vom 30. 11. 31. Katze. Herz-Lungen-Präparat. Von oben nach unten: Minutenvolumen, rechter Vorhofdruck, Blutangebot (Höhe des Zulaufgefäßes).

des Herzens, wo das Minutenvolumen trotz Steigerung des Blutangebots keine Erhöhung mehr erfährt, sondern gleichbleibt oder sogar abzufallen beginnt. Zugleich tritt Dilatation des Herzens auf und starker plötzlicher Druckanstieg im rechten Vorhof, als Zeichen dafür, daß das Herz das Blutangebot nicht mehr zu bewältigen vermag. (Abb. 4.)

Bei der hier schematisch wiedergegebenen Kurve liegt die Suffizienzgrenze für das Herz bei einem Minutenvolumen von 273 ccm bei der ersten Belastung. Bei der nach ca. 20 Minuten vorgenommenen Belastung — das Herz ist in der Zwischenzeit funktionsunfähiger geworden — liegt die Grenze bei 222 ccm Minutenvolumen, die Herzleistungsfähigkeit hat also beträchtlich abgenommen (siehe auch Abb. 5). Auf Zusatz von

2 ccm 50%iger Glykose bessert sich die Herzleistung sofort: das Blutangebot kann viel höher gesteigert werden, bis die Grenze der Leistungsfähigkeit des Herzens erreicht ist; das Herz pumpt ohne Schwierigkeit ein Minutenvolumen aus, das 50% über dem bei der zweiten Belastung, wo es insuffizient geworden, liegt und das sogar das bei der ersten Belastung fast um 12% übersteigt. Nach einiger Zeit ist die Wirkung des Zuckers abgeklungen, das Herz ist wieder insuffizient geworden; bei der vierten Belastung genügt schon eine verhältnismäßig geringe Steigerung des Blutangebots, um das Herz zum Versagen zu bringen, schon bei einem Minutenvolumen von 183 ccm ist die Suffizienzgrenze erreicht; der Druck im

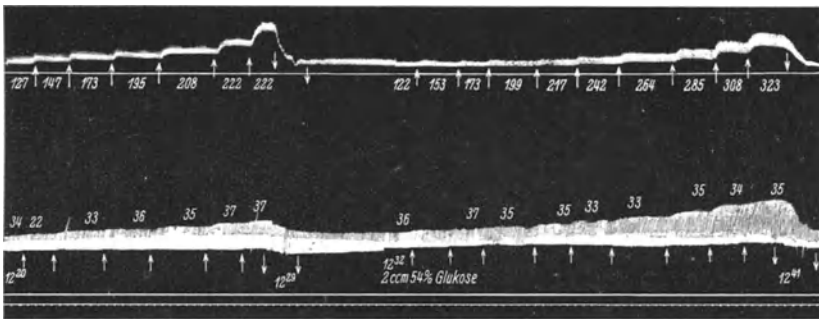


Abb. 5. Versuch vom 30. 11. 31. Katze 3200 g. Urethannarkose. Herz-Lungen-Präparat. Oben: Druck im rechten Vorhof. Mitte: Arterieller Druck. Unten: Zeitmarkierung: 10 Sek. Die Zahlen oberhalb der mittleren Kurve geben die Herzfrequenz pro  $\frac{1}{4}$  Min. an.

rechten Vorhof steigt außerordentlich an. Erneute Gabe von 2 ccm 50%iger Glykose verwandelt das jetzt insuffizient gewordene Herz wieder in ein suffizientes, die Belastung kann wieder erheblich gesteigert werden, bis der Druck im rechten Vorhof stärker ansteigt, und das Herz erreicht wieder ein Minutenvolumen von 268 ccm.

Die Wirkung der hypertonen Traubenzuckerlösung auf das Herz ist demnach außerordentlich günstig: der Herzmuskel wird besser durchblutet und zu besserer Kontraktion befähigt.

Es darf wohl angenommen werden, daß die günstigen Erfahrungen der intravenösen Injektionstherapie mit hypertonen Zuckerlösungen in erster Linie auf dieser Herzwirkung beruhen.

#### Literaturverzeichnis.

1. Ellinger u. Lipschitz: Arch. f. exper. Path. **85**, 359 (1920).
2. Bürger u. Baur: Z. exper. Med. **43**, 175 (1926); **56**, 1 (1927).
3. Kisch, F.: Z. exper. Med. **56**, 215 (1927).
4. Schilf: Klin. Wschr. **1928**, 1345.
5. Kirchheim u. Klewitz: Klin. Wschr. **1922**, 1397.
6. Bayliss, Müller u. Starling: J. of Physiol. **65**, 33 (1928).
7. Trendelenburg, P. u. Anitschkow: Dtsch. med. Wschr. **54**, 1672 (1928).

XXVII.

**Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus  
des Strophantins.**

Von

**A. Rühl** (Köln-Lindenburg).

Mit 2 Abbildungen.

Zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre haben Klarheit darüber gebracht, daß die Ursache der seit Eppinger und Mitarbeitern bekannten Stoffwechselstörungen des Kreislaufkranken in Sauerstoffmangel zu suchen ist, einem Sauerstoffmangel, der hämodynamisch allein nicht zu erklären ist. Ebenso kann — was die Stoffwechselfvorgänge anlangt — der Wirkungsmechanismus der zweckmäßigsten Therapie, der Digitalis- und Strophantintherapie, durch eine Besserung der Herzleistung allein nicht gedeutet werden.

Ausgangspunkt der eigenen Untersuchungen waren Versuche über die Wirkung von Strophantin bei experimenteller Pneumose, der seit Brauer und Kroetz bekannten Störung des Sauerstoffdurchtritts von Lungenalveole zum Blut. Es ließ sich der Nachweis führen, daß es bei Anwendung der verschiedensten Capillargifte — von Histamin, oxydiertem Neosalvarsan und Barbitursäurederivaten — zu einer Abnahme der arteriellen Sättigung kam, deren Ursache nur in der Capillarwand selbst gelegen sein konnte. Als anatomisches Substrat fand sich meist eine ödematöse Quellung der Capillarwandungen, es ist jedoch mit Kroetz anzunehmen, daß schon nicht mikroskopisch sichtbare Schädigungen für eine Störung des Sauerstoffdurchtritts genügen. Das gilt insbesondere für die Pneumose mit dem Barbitursäurepräparat Numal, bei der auch die Wirkung von Strophantin untersucht wurde.

Bestimmt wurde in diesen Versuchen die arterielle Sättigung bei verschiedenem Sauerstoffgehalt der Inspirationsluft vor und nach Strophantin, das hier, wie immer in kleinen, therapeutischen Dosen gegeben wurde. Dabei lagen die Werte nach Strophantin deutlich höher (in 70% von 18 Versuchen). Als Ursache dieser Strophantinwirkung konnte die Beseitigung einer Lungenstauung (vgl. die Versuche von Hochrein und Keller) und sonstige hämodynamische Veränderungen ausgeschlossen werden. Der Angriffspunkt des Strophantins mußte an der geschädigten Capillarwand selbst liegen; die Durchlässigkeit für Sauerstoff mußte gebessert worden sein, nur so ließ sich der Anstieg der arteriellen Sättigung erklären. An der isolierten Lunge konnte Bock eine ödemhemmende Wirkung des Strophantins feststellen.

Eine derartige Beeinflussung der capillaren Sauerstoffpermeabilität an geschädigten, d. h. ödematös gequollenen Capillarwandungen kann

eindeutig nur an der Lunge nachgewiesen werden; diese Befunde wurden vorangestellt, weil sie für die eigenen Vorstellungen vom Angriffspunkt des Strophantins im übrigen Organismus richtunggebend geworden sind.

Es wurde nun weiterhin untersucht (Versuche mit Wiehler) die Strophantinwirkung am isolierten Herzen in der Anordnung nach Starling.

Als Vorteil ist beim Arbeiten am isolierten Organ, besonders bei Stoffwechseluntersuchungen, der Wegfall nervöser Einflüsse anzusehen. Außerdem kann nur in der Starlingschen Anordnung die Herzleistung in den notwendigen weiten Grenzen variiert werden. Aus der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz kann auch bei bekannter Coronardurchblutung der Sauerstoffverbrauch des Herzens bestimmt werden. Da es für eine absolute Wertung der gefundenen Zahlen notwendig ist, die gesamte Coronardurchblutung zu kennen, wurde zusammen mit Bergwall noch eine besondere Methode ausgearbeitet, die sich im wesentlichen an das zuerst von Bohr und Henriques, dgl. Brömser eingeschlagene Prinzip hielt. Einzelheiten

werden hierüber an anderer Stelle veröffentlicht werden. Es fand sich in diesen Versuchen, daß mit der Morawitzkanüle ermittelte Coronarwerte auch unter unseren Versuchsbedingungen als absolut vergleichbar angesehen werden dürfen.

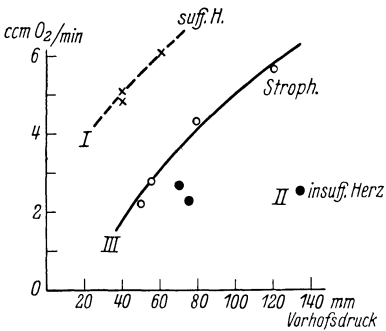


Abb. 1. Beziehungen zwischen Vorhofdruck und Sauerstoffverbrauch am Starlingschen H. L. P., nach Somnifenschädigung und nach Strophantin.

eine Mehrbelastung nur unter starker Dilatation bewältigt, bzw. überhaupt keine größeren Leistungen vollbringen kann, wird es unter Strophantin wieder in die Lage versetzt, Mehrarbeit zu leisten, die „Suffizienzgrenze“ wird gesteigert, wie Krayer das ausgedrückt hat.

Diese latente Fähigkeit des strophantinierten Herzens, die sich erst bei Beanspruchung manifestiert, läßt sich vielleicht ursächlich deuten, wenn man den Sauerstoffverbrauch unter verschiedenen Bedingungen, wie es in Abb. 1 geschehen ist, verfolgt. Sie zeigt die Beziehung zwischen Sauerstoffverbrauch und Vorhofdruck — bekanntlich geht nach Starling und Visscher der O<sub>2</sub>-Verbrauch dem diastolischen Volumen parallel — am suffizienten Herzen (I) nach Somnifenschädigung (II) und am strophantinierten Herzen (III) bei wechselnden Leistungen. Es ergibt sich, daß das insuffiziente Herz hier dem Starlingschen Gesetz nicht folgt, daß es trotz größeren diastolischen Volumens nur wesentlich kleinere Sauerstoffmengen aufnehmen kann, daß es unter O<sub>2</sub>-Mangel arbeitet. Unter Strophantin wird das Herz nun wieder leistungsfähig, an

Bekanntlich findet sich eine Strophantinwirkung nur am insuffizienten Herzen; nur dort kommt es, wie Trendelenburg und Anitschkow in grundlegenden Untersuchungen festgestellt haben, neben der Steigerung der Leistung durch direkte systolische Wirkung zu der wichtigen Steigerung der Leistungsfähigkeit; d. h. während das insuffiziente Herz

der Kurve des Sauerstoffverbrauchs sieht man eine Besserung im Sinn einer Rückkehr zu den Ausgangswerten.

Nun ist auch Somnifen als Barbitursäurederivat ein Capillargift und es finden sich an den Herzmuskelcapillaren ähnliche Veränderungen, wie sie in der Lunge beschrieben worden sind. Es darf somit wohl angenommen werden, daß diese Capillarveränderungen Ursache des gezeigten O<sub>2</sub>-Mangels am insuffizienten Herzen sind, der Sauerstoffdurchtritt wird in gleicher Weise, nur in umgekehrter Richtung als in der Lunge gestört. Im Zuge dieser Vorstellung würde sich dann die Steigerung der Leistungsfähigkeit unter Strophantin durch eine Besserung der Fähigkeit Sauerstoff aufzunehmen, erklären. In der Steigerung der capillaren Gaspermeabilität durch Strophantin wäre demnach ein wesentlicher Faktor der Strophantinwirkung zu sehen. Dabei sind die Faktoren, von denen die Gaspermeabilität durch Gefäßwände abhängt, wesentlich andere, wie diejenigen bei Diffusionsvorgängen von Flüssigkeiten usw.; entscheidend ist für sie die funktionelle Struktur der Gefäßwand. Ausdrücklich betont sei, daß sich mit der besprochenen Vorstellung nur ein Teilgebiet der Strophantinerzwirkung erklären läßt.

Diesen Untersuchungen am isolierten Herzen sollen nun solche am Ganztier gegenübergestellt werden, bei denen außer einer Narkose (Numal) kein Eingriff gemacht wurde. Hierbei stellte die Narkose eine nahezu reine Sauerstoffmangelschädigung dar, wie für den Menschen mit verschiedenen Narkoticis Fuss und Derra feststellen konnten.

In Abb. 2 zeigt sich der Sauerstoffmangel in der niedrigen arteriellen Sättigung, in den hohen Milchsäurewerten und nicht zuletzt in dem für einen ca. 9 kg schweren Hund relativ großen Minutenvolumen von nahezu 2 Litern. Daß der Organismus versucht, Sauerstoffmangel durch Vergrößerung des Minutenvolumens regulatorisch auszugleichen, wissen wir aus den bekannten Ergebnissen bei Unterdruckatmung. Es ist zu betonen, daß die Numalnarkose des Hundes bei geeigneter Dosierung zu keiner manifesten Herzschädigung führt und der Kreislauf nur unter dem Einfluß der Narkose als solcher (Sauerstoffmangel!) steht.

Unter Strophantin wird nun, wie schon besprochen, die arterielle Sättigung gebessert, dann aber nimmt hier das nach Fick bestimmte Minutenvolumen ab, und zwar vor allem auf Grund einer Zunahme der arteriovenösen Differenz, also einer Besserung der Ausnutzung des Bluts

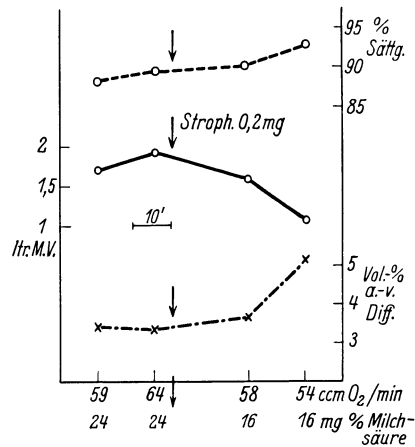


Abb. 2. Wirkung von  $\frac{1}{5}$  mg Strophantin auf arterielle Sättigung, Minutenvolumen, arteriovenöse Differenz, Sauerstoffverbrauch und Milchsäurespiegel am numalnarkotisierten Hund. (8,6 kg, 4 ccm Numal.)

in der Kreislaufperipherie. Damit Hand in Hand geht ein erheblicher Abfall des pathologisch erhöhten Milchsäurespiegels.

Bezieht man nun den vor Strophantin bestehenden Sauerstoffmangel auf universelle capillare Funktionsstörungen, wie es nach den Untersuchungen an Lunge und Herz erlaubt erscheint, so müßte man aus der Summe der Befunde nach Strophantin eine Beeinflussung des Sauerstoffmangels durch Besserung der capillaren Gasdiffusion auch in der Peripherie des Kreislaufs (Abnahme der Milchsäurewerte, Zunahme der Ausnutzung des Bluts) folgern. Die Senkung des Minutenvolumens, wie in Abb. 2 wäre demnach nur eine Rückkehr zur ökonomischen Norm.

Eine Abnahme des Minutenvolums unter z. T. sehr hohen Dosen von Digitalis oder Strophantin ist von amerikanischen Autoren schon früher beobachtet, von Tainter in neuerer Zeit auf eine Lebersperre bezogen worden. Eigene Untersuchungen, sowie bisher unveröffentlichte Versuche von Laszlo und Schürmeyer machen ein Versacken von Blut im Splanchnicusgebiet als Folge einer Lebersperre unwahrscheinlich. Vielmehr wird nach Laszlo und Schürmeyer das Blut nach der Muskulatur hin verschoben.

Diese Vorstellungen von den Vorgängen am ganzen Tier werden durch Befunde an der isolierten Extremität unterstützt. Auch hier läßt sich durch Gifte, die zu Capillarveränderungen und Ödem führen, eine Gewebsanoxämie hervorrufen (Bergwall und Rühl). Einen Strophantineinfluß haben wir am ruhenden Muskel nur in der Minderzahl der Versuche gefunden, die experimentellen Bedingungen unter denen einheitliche Ergebnisse gewonnen werden können, liegen jedoch noch nicht fest.

Als zusammenfassendes Ergebnis dieser ganzen experimentellen Untersuchungen leiten wir die Folgerung ab, daß Änderungen der Gaspermeabilität der Capillarwandungen überall im Organismus — an Lunge, Herz und Muskel, wahrscheinlich auch in anderen Organen (Gehirn?) — von Bedeutung für die auf Sauerstoffmangel beruhenden Störungen sind, und daß Strophantin hier einen Angriffspunkt hat.

Der Versuch einer Übertragung dieser Vorstellung auf die Verhältnisse am Kreislaufkranken kann nur eine Hypothese sein, die bei der Vielheit der sich gegenseitig beeinflussenden Faktoren nur mit Analogieschlüssen gestützt werden kann.

So führt Strophantin auch beim Dekompensierten im kurzfristigen Versuch (Rühl) zu einer Besserung der arteriellen Sättigung — wobei hier allerdings eine etwaige Besserung von Lungenstauung zu berücksichtigen ist — und zu einer Abnahme des Milchsäurespiegels. Aus den Untersuchungen von Hartl geht hervor, daß unter Strophantin der Kreislaufkranke ökonomischer arbeitet, insofern als er körperliche Anstrengungen bei besserer Ausnutzung des Bluts mit kleinerem Anstieg des Minutenvolumens als bei gleicher Arbeitsbelastung vor Strophantin zu leisten vermag. Die Parallelen zu den experimentellen Ergebnissen ergeben sich hier ohne weiteres. Auch die Befunde von Grosskurth und Bansi, die nach Digitalisierung des Kreislaufgesunden ein ökonomischeres

Arbeiten, ähnlich wie nach Training, fanden, würden sich in die Vorstellung einreihen, daß die Sauerstoffaufnahme der Gewebe erleichtert wird. Dies kann sich naturgemäß erst dann auswirken, wenn mit gesteigerter Arbeit die Sauerstoffversorgung ungenügend wird. Bei einer an sich schon optimalen Sauerstoffversorgung in der Ruhe müssen die Digitaliskörper wirkungslos bleiben.

Ein Wort noch zur vielfach diskutierten Frage der Wirkung von Strophantin auf das Ruhe-Minutenvolumen des Kreislaufkranken. Hier ist zu berücksichtigen, daß das Minutenvolumen bestimmt ist einmal durch den Zustand des Herzens, auf der anderen Seite aber durch den Zufluß, der sich aus der Summe der peripheren Kreislaufvorgänge in ihren ganzen regulatorischen Abhängigkeiten, auch von den nervösen Centren und deren Ansprechbarkeit, ergibt. Das Herz selbst ist beim Kreislaufkranken insuffizient und die Insuffizienz für sich allein bedingt ein kleines Minutenvolumen, das durch Strophantin, wie experimentell zu zeigen ist, gebessert wird. Der bestimmende Faktor der peripheren Vorgänge dagegen ist nach unserer Vorstellung der Sauerstoffmangel, aus dem für sich allein ein großes Minutenvolumen resultiert. Mit der Beseitigung dieses Sauerstoffmangels durch Strophantin wird das Minutenvolumen wieder zur Norm zurückgeführt.

Das gegenseitige Überschneiden beider Vorgänge beim Kreislaufkranken wird es mit sich bringen, daß je nach dem Überwiegen der einen oder anderen Möglichkeit im Einzelfall verschiedene Ergebnisse nach Strophantin erhalten werden. Die klinische Beobachtung einer Senkung des Minutenvolumens in bestimmten Fällen, wie sie zuerst von Eppinger und Mitarbeitern erhoben und in neuerer Zeit wiederholt bestätigt worden ist (Hartl u. a.), darf im Sinn der diskutierten Vorstellungen als Rückkehr eines infolge Sauerstoffmangels unökonomisch hohen Minutenvolumens zur Norm aufgefaßt werden.

## XXVIII.

### **Diskussionsbemerkung zu dem Vortrag von H. Bohn.**

Von

**C. Coester (Frankfurt a. M.).**

Mit 3 Abbildungen und 1 Tabelle.

In Erweiterung der von Bohn vorgetragenen Resultate über die pressorische und antidiuretische Wirkung der Harnextrakte vom Kranken mit blassem Hochdruck seien noch kurz die Ergebnisse einer systematischen Untersuchungsreihe über vasoaktive und diuresehemmende Stoffe im Harn, Blut und Liquor mitgeteilt.

Insgesamt kamen etwa 130 Harn- und Blutextrakte, sowie Liquores zur biologischen Untersuchung. Darunter befanden sich die Extrakte aus dem Harn von 33 Kranken mit blassem Hochdruck. In 29 dieser Fälle wurde die erwartete, für den blassen Hochdruck charakteristische intensive Blutdrucksteigerung im Tierversuch erzielt, die sich auch mit Harnen verschiedener Tage immer wieder reproduzieren ließ. Diese Beobachtungen stehen demnach im vollen Einklang mit den von Bohn und Hahn mitgeteilten Befunden.

Überraschend war das Ergebnis hinsichtlich der Beeinflussung des Wasserhaushaltes. Außer in 2 der 33 ausgewerteten Harne wurde in allen Fällen eine ausgesprochene Diuresehemmung beim Kaninchen festgestellt, die bis zum vorübergehenden völligen Versiegen der Harnsekretion führen konnte.

Bei der gleichzeitigen Verfolgung des Kochsalzspiegels im Harn und der Gesamtkochsalzausscheidung wurde, bis auf sechs Fälle, die erwartete prozentuale und absolute NaCl-Vermehrung vermißt. Im Parallelversuch mit dem HHL-Hormon (Tonephin) konnte fast immer Erhöhung des Harnkochsalzspiegels beobachtet werden, dagegen blieb eine Vermehrung der Gesamt-NaCl-Ausscheidung während der dreistündigen Beobachtungsperiode auch hierbei aus.

Gegen die Erwartung verliefen die Kontrollversuche mit dem Harnextrakt von Kranken mit rotem Hochdruck und von Blutdrucknormalen. Auch in diesen Gruppen trat hin und wieder eine sehr deutliche Diuresehemmung auf. Gerade beim Blutdrucknormalen stimmten die Resultate in einigen Fällen mit derartiger Regelmäßigkeit überein, daß wir glauben, diese Befunde für weiter anzustellende Untersuchungen als wegweisend ansehen zu dürfen. Im einzelnen werden wir darüber in Kürze berichten.

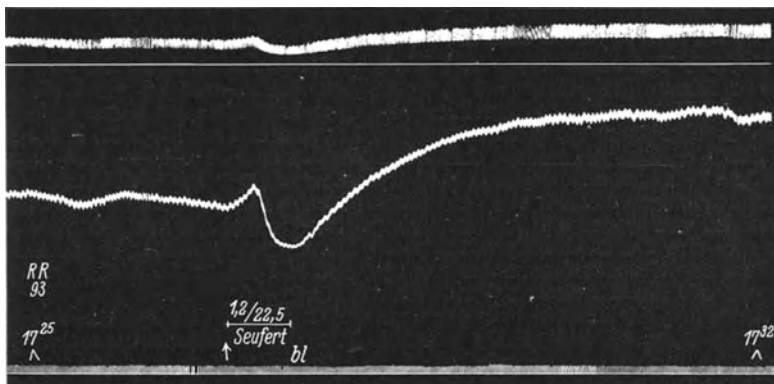
Tabellarische Übersicht der antidiuretischen  
und pressorischen Wirkung von Harnextrakten beim  
blassem Hochdruck.

Nr.	Name	Diagnose	Pressor- effekt *	antidiur. Effekt	
1	Jag.	mal. Skl.	+++	++	* Für den blassen Hochdruck charakteristische intensive pressorische Wirkung im Blutdruckversuch.
2	Kip.	mal. Skl. (Ps. Ur.)	+	0	
3	Sa.	mal. Skl.	++	++	
4	Fer.	mal. Skl.	+	++	
5	Wei.	ak. Gl. Neph.	+	++	
6	He.	mal. Skl. (Ps. Ur.)	++	0	
7	Hi.	mal. Skl. (Übg.)	(+)	+	



Nr.	Name	Diagnose	Pressor- effekt*	antidiur. Effekt	
8	Pa.	mal. Skl.	++	++	Normale Diuresekurve beim Kaninchen. 
9	Ru.	subchr. Neph.	+	+	
10	Rö.	mal. Skl.	+	++	
11	Neu.	chron. Neph.	+++	++	
12	Bi.	mal. Skl. (Ps. Ur.)	++	++	
13	Str.	chron. Neph.	++	++	
14	Po.	chron. Neph.	(+)	++	
15	Do.	mal. Skl.	+++	+	
16	Gei.	mal. Skl.	0	++	
17	St.	Präekl.	+	+++	
18	Ho.	ak. Gl. Neph.	+	+	Diuresekurve nach Harnextrakt vom Blasen-Hochdruck. 
19	Sch.	mal. Skl. (Übg.)	+++	+	
20	Wo.	mal. Skl. (Ps. Ur.)	++	+	
21	Ad.	mal. Skl. (Übg.)	+	+	
22	Kr.	ak. Gl. Neph.	++	+	
23	Si.	ak. Gl. Neph.	++	+	
24	Sta.	ak. Gl. Neph.	++	+	
25	Ki.	mal. Skl.	(+)	+	
26	Tö.	mal. Skl.	++	+++	
27	Seu.	pyelonephrit. Sch. N.	+++	+++	
28	Ca.	mal. Skl.	(+)	+	
29	Sch.	mal. Skl. (Uräm.)	0	+	
30	Br.	mal. Skl.	+	+	
31	Pr.	mal. Skl.	++	+	
32	Wa.	mal. Skl.	(+)	(+)	
33	Bi.	mal. Skl.	++	(+)	

Typische Blutdruckkurve mit Harnextrakt vom Blasen-Hochdruck-Kranken.



**Aussprache.**

Herr Vorschütz (Wiesbaden):

Ich ließ menschliches Blut aus der Armvene auf körperwarme mit *bacterium coli*, bzw. mit pathogener Hefe versetzte Normosallösung strömen, filtrierte dieses Gemisch nach Brutschrankaufenthalt durch Seitzfilter und verimpfte es dann auf Menschen. Mit den von diesen durch Aderlaß gewonnenen Antikörpern behandelte ich Störungen im vegetativen Nervensystem, wie multiple Sklerose, Bluthochdruck mit und ohne Nierenerkrankung, Asthma bronchiale, Psoriasis und Angioneurosen, wobei ich gute Erfolge erzielen und in der Wirkung von Coliantikörpern einerseits, Hefeantikörpern andererseits bei den einzelnen Krankheiten einen Antagonismus (krampflösend bzw. erregend) beobachten konnte.

Herr Herbst (Königsberg/Pr.):

Zu dem Vortrag von Herrn Schretzenmayr soll nur kurz bemerkt werden, daß die angewandte lang dauernde Abklemmung der Nierenarterie nicht nur die Parenchymtätigkeit der Nieren, die Urinsekretion schädigt, sondern auch die Zirkulationsvorgänge in der Niere nach Wiederfreigabe der Durchblutung wesentlich beeinträchtigt. Weitgehende Schlußfolgerungen dürfen deshalb nur mit äußerster Vorsicht gezogen werden.

Herr Max Bürger (Bonn):

Die Wirkung hochprozentiger Zuckerlösungen auf den Kreislauf ist abhängig von der Menge, der Konzentration und dem Injektionsort der Lösung. Ich habe zusammen mit Hagemann und Baur unter dem Begriff der Osmotherapie in einer Folge systematischer Arbeiten die pharmakologischen und klinischen Wirkungen hypertonischer Traubenzuckerlösungen studiert (Z. f. d. ges. exp. Med. und Arch. f. Pt. u. Ph.). Die osmotischen Wirkungen der Wasserentziehung bei intraperitonealer Injektion gehen bis zur Krampfbildung (Versuche an Mäusen und Kaninchen). Therapeutische Erfolge hat die Osmotherapie bei Muskel- und Nervenentzündungen fraglos gebracht. Bei Lungenödem kommt alles auf die Wahl des richtigen Zeitpunkts der Anwendung der Osmotherapie an.

Herr Prof. Dietlen (Homburg/Saar):

Mit einer der üblichen roten Adaptionsbrillen zur Vorbereitung für die Röntgendurchleuchtung kann man einfacher und billiger, wenn auch weniger vollkommen, mit direktem Auge das sehen, was Herr Kroetz photographisch mit infrarotem Licht gezeigt hat.

Herr Karl Hartl (Köln-Lindenthal):

Zu den Untersuchungen von Herrn Hildebrandt bemerke ich, daß die von Herrn Hildebrandt festgestellten Veränderungen ganz ähnlich liegen wie die Verhältnisse beim Menschen nach Injektion von hypertonischen Traubenzuckerlösungen. Gemeinsam mit F. Bonsmann [Z. klin. Med. **120**, 549 (1932)] konnte ich zeigen, daß nach intravenöser Injektion einer hypertonischen Traubenzuckerlösung ein eigentümlicher doppelgipfliger Anstieg des Minutenvolumens erfolgt, wie dies jetzt auch die tierexperimentellen Untersuchungen von Herrn Hildebrandt ergeben. Uns scheint nur der erste Anstieg mit den durch die Hypertonie der Lösung verursachten osmotischen Veränderungen zusammenzuhängen, der zweite Anstieg ist wohl auf eine Veränderung der Herzleistung zurückzuführen.

Bezüglich der Untersuchungen von Rühl verweise ich auf die von mir [Z. exper. Med. **84**, 249 (1932)] durchgeführten Beeinflussungsversuche des Kreislaufes und der Atmung bei statischer Arbeit mittels Strophantin. Die Ergebnisse gehen danach, daß die gleiche Arbeitsleistung nach Strophantin rationeller durchgeführt wird. Die Steigerung des Minutenvolumens während

der Arbeit ist geringer, der reine Arbeitssauerstoffverbrauch wird höher. Nach der Arbeit ist das Hillsche „Debt“ vermindert. Die Summe des während und nach der Arbeit bestehenden Sauerstoffmehrverbrauches ist konstant, dagegen ist noch Strophanthin eine Verschiebung im Sinne der Erhöhung des reinen Arbeitssauerstoffverbrauches vorhanden. Besonders deutlich sind diese Verhältnisse beim Herzkranken, deutliche Ausschläge konnten jedoch auch bei Gesunden beobachtet werden. Die Erklärung dieser Verhältnisse scheint uns gemeinsam mit Herrn Rühl in einer Permeabilitätsveränderung der Capillarwandungen zu liegen. Dies stimmt auch mit älteren Untersuchungen von Neuschloß am Froschmuskel überein.

Die Steigerung des Sauerstoffverbrauches nach Strophanthin und damit eine erhöhte Alkalisierung des Körpers geht so weit, daß auch eine deutliche Vermehrung der Pufferkapazität des Blutes gefunden werden konnte. Diese ist schon 1 Stunde nach der Strophanthininjektion vorhanden und je nach der Lage des Falles bis zu 24 Stunden nachzuweisen. Diesbezüglich verweisen wir auf die von Rühl festgestellte Verminderung des Milchsäurespiegels und auf die von Veil und Heilmeyer gefundene Alkalisierung des Körpers bei chronischer Digitalisierung. Auch nach Strophanthin ist diese in der Wirkung mittels der Bestimmung der Pufferkapazität deutlich nachzuweisen.

Herr Prof. Nonnenbruch (Prag):

Im vergangenen Jahre berichtete ich hier über eine gemeinsam mit O. Klein in Prag ausgearbeitete Methode der Lungenfunktionsprüfung, wobei wir als Maßstab die Zeit bestimmten, in der sich ein nach Einatmung reinen Stickstoffs entstandenes arterielles O<sub>2</sub>-Defizit wieder ersetzte bei Übergang zu Normalatmung unter Anwendung der von O. Klein ausgearbeiteten Methode der kontinuierlichen Arterienpunktion. Nach den Mitteilungen von Rühl über die Histaminwirkung auf die Lungenfunktion verwendeten wir in letzter Zeit diese als Maßstab in ihrer Auswirkung auf das Auftreten einer arteriellen Anoxämie. Für die Praxis kann man schon aus der Verfolgung der Vitalkapazität vor und nach Histamin und dann folgender Strophanthingabe einen gewissen Maßstab bekommen.

Herr Prof. Westphal (Hannover):

Die hypertonen Traubenzuckerlösungen wirken als Osmotherapie oft auch ausgezeichnet bei akut entzündlichem Glottisödem, hämorrhagischer Tracheitis und beginnendem Lungenödem bei Pneumonie. Starke Verkleinerungen des Gehirns finden statt (Ernst) nach solcher hypertonisch-intravenösen Injektion. Beseitigung von Ödem am Rande der apoplektischen Blutung im Gebiet der inneren Kapsel erklärt nur den oft danach beobachteten guten Effekt. Auch bei beginnender atherosklerotischer Demenz sind oft Injektionen von 50–500 ccm hypertonischer Traubenzuckerlösung von gutem Erfolg.

Herr Schretzenmayr, Rostock (Schlußwort):

Zu den Ausführungen von Herrn Krebs möchte ich bemerken, daß ein wesentlicher Unterschied in der Beurteilung von Versuchen an dem „überlebenden“, durchströmten Organ und von den am „intakten“ Kreislauf durchgeführten Untersuchungen zu machen ist. Die geringe Ansprechbarkeit des überlebenden Gefäßpräparates auf erweiternde Gifte sowie das verhältnismäßig rasch eintretende Versagen dieses Gefäßpräparates nach längerer Durchströmung ist ja bekannt; diese Verhältnisse würden sich noch verschlimmern, wenn man die Durchströmung 4–5 Stunden unterbrechen würde. Ganz anders ist das Verhalten des Nierenkreislaufes, wenn er „intakt“ und mit normalem Blut gefüllt bleibt; wir konnten uns immer wieder überzeugen, daß nach der 4–5stündigen Abklemmung die Nierenarterien, sofern nicht eine Thrombosierung eingetreten war, auf erweiternde und verengernde

Mittel wie Cholin und Adenosinphosphorsäure bzw. Adrenalin, Ephedrin, Sympatol, Barium usw., ja sogar auf Nervenreiz prompte Reaktionen wie vor der Abklemmung zeigten. Ich möchte deshalb die Zweifel von Herrn Krebs wohl etwa für das überlebende Nierenpräparat, nicht aber für Untersuchungen am „intakten“ Nierenkreislauf, wie sie von mir durchgeführt wurden, gelten lassen.

Herr Prof. Kroetz (Altona):

Herrn Dietlen stimme ich zu, daß bei der Besichtigung durch Rubinglas in einzelnen Fällen die Venenzeichnung ähnlich zum Vorschein kommt, wie auf der Infrarotplatte. Das Sehbild ist aber wesentlich weniger ausgeprägt und nur in Fällen eines ausgesprochensten infraroten Venenbilds zur Beurteilung ausreichend. Das Sehbild durch Rubinglas entspricht ungefähr den Bildern, die mittels der rotüberempfindlichen Superpanplatte gewonnen werden. Besser als die dunklen Venenstreifen durch Rubinglas ist in vielen Fällen eine Blaufärbung der Venen mit unbewaffnetem Auge festzustellen. Herrn Nonnenbruch bitte ich auf meine hier 1929 vorgetragene Lungenfunktionsprüfung verweisen zu dürfen. Als Test diente mir damals die Verminderung der arteriellen Sauerstoffsättigung in der Underdruckkammer. Auf den gleichartigen Histamineffekt habe ich bereits damals hingewiesen. Eine Abnahme der Vitalkapazität unter Histamin ist nach meiner Meinung gerade *kein* Beweis für eine Endothelschädigung der Lungen, sondern in diesen Fällen müßte die Abnahme der arteriellen Sauerstoffsättigung auf eine Verkleinerung der äußeren Atmung bezogen werden. Übrigens ist die Abnahme der Vitalkapazität nach den Untersuchungen meines Mitarbeiters Tang [Arch. f. exper. Path. **168**, 274 (1932)] kein maßgebendes Moment. Wegen der gleichzeitigen Beeinflussung der Sauerstoffbindungsfähigkeit des Blutes habe ich 1931 an dieser Stelle vorgeschlagen, nicht mehr die Abnahme der arteriellen Sauerstoffsättigung, sondern die Höhe des arteriellen Sauerstoffdruckes als Test der endothelialen Lungenfunktion zu verwenden. Nach meinen inzwischen noch wesentlich erweiterten Untersuchungen sind Werte unter 80 mm Hg. arteriellen Sauerstoffdruckes Zeichen einer verschlechterten Gefäßendothelfunktion der Lungen.

## XXIX.

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Würzburg.  
(Vorstand: Prof. Dr. E. Magnus-Alsleben.)

### **Zur Behandlung der paroxysmalen Tachycardie.**

Von

**Gerhard Schöne (Würzburg).**

Mit 3 Abbildungen.

Unter den vielen bei der paroxysmalen Tachycardie empfohlenen Behandlungsarten stehen diejenigen im Vordergrund, welche die hemmende Wirkung des Vagus steigern, sei es mechanisch (Carotis- und Bulbusdruck), sei es pharmakologisch (Cholin, Physostigmin). Zu der ersteren Gruppe ist auch die indirekte Vaguserregung durch Provokation des Brechaktes zu zählen. In der neuesten Literatur finden sich zwei Berichte über den auffallend günstigen Erfolg mit Apomorphin

von E. Drucker (Klin. Wschr. 1931, 469) und V. Weiss (Med. Klin. 1931, 1608), die beide bei je einem Patienten den paroxysmalen Anfall prompt damit kupieren konnten. Elektrocardiographische Untersuchungen wurden nicht angestellt und die Ursache der Wirkung auf den indirekten Vagusreiz zurückgeführt.

Ich möchte über einen Fall berichten, bei dem ich ebenfalls einen prompten Erfolg nach der Apomorphin-Injektion sah und durch fortlaufende Ekg-Kontrollen dabei Besonderheiten fand, die auf neue Gesichtspunkte hinsichtlich der Apomorphinwirkung und seiner Anwendung bei Herzkrankheiten hinzuweisen scheinen.

Es handelt sich um einen 57jährigen Mann, der 1916 angeblich einmal im Felde kurze Zeit starkes Herzklopfen verspürte. In den letzten Jahren traten wieder vereinzelt solche Attaken auf. 14 Tage vor Eintritt in unsere Behandlung bekam der Pat. in der Nacht einen heftigen Anfall von Herzklopfen mit starker Atemnot. Der behandelnde Arzt gab Valeriana, Digitalis und Morphium ohne Erfolg; der Anfall setzte nur stundenweise aus. Aus dem klinischen Befunde ist erwähnenswert, daß die Herzsilhouette nicht vergrößert, die Töne rein und der Blutdruck mit 85/72 mm Hg niedrig waren. Die Pulsfrequenz betrug 180—200.

Im während des Anfalls aufgenommenen Ekg. beträgt die Frequenz 178; die Ventrikelkomplexe sind normal, während die P- und T-Zacken verschmolzen, aber doch noch voneinander abzugrenzen sind. Die Vorhofsableitung zeigte die P-Zacke deutlicher und zwar in einem Abstand von 0,17 Sekunden vor dem Ventrikelkomplex. Danach möchte ich diese Tachycardie doch als nomotope, vom Sinus ausgehende bezeichnen. Da der Carotis- und Bulbusdruckversuch vollkommen negativ ausfallen, wird 0,01 Apomorphin subcutan injiziert und etwa nach 5 Minuten, zum Beginn des Nauseastadiums schon sinkt die Pulsfrequenz plötzlich auf 45 herunter.

Man sieht im Ekg. Kurve I einen bradycardischen Sinusrhythmus mit normalem Erregungsablauf (Frequenz 44). Einige Sekunden später, nach Einsetzen von leichtem Würgen, sieht man anfangs (Kurve II) noch diesen Sinusrhythmus; dann aber bei gleichzeitiger geringer Frequenzabnahme auf 39 tritt ein a-v-Rhythmus auf, der seinen Ursprung vom mittleren oder mehr unteren Knotenanteile nimmt, wie die öfters hinter dem Kammerkomplex sichtbar werdenden negativen P-Zacken andeuten. Das Auffallendste ist auf Kurve III zu sehen, wo bei fortbestehendem unterem Knotenrhythmus die Ventrikelkomplexe sehr klein werden, eine deutliche astblockartige Aufsplitterung eintritt und eine Verbreiterung der Q-R-S-Zacke auf 0,1 Sekunde auszumessen ist. Wir haben es hier zweifellos mit einer plötzlich einsetzenden intraventrikulären Leitungsstörung zu tun; die Frequenz beträgt 44. Wieder einige Minuten später sieht man auf der IV. Kurve den Übergang vom Sinus in mittleren Knotenrhythmus durch einfache Interferenz vor sich gehen. Der Pat. wurde nach 2 Stunden aus der ambulanten Behandlung mit normalem, noch bradycardischem Sinusrhythmus von 48 Schlägen entlassen. Die

Anfälle haben sich bisher nicht wiederholt, Pat. fühlt sich wohl und ohne Beschwerden; 8 Tage später konnte eine Sinusfrequenz von 80 festgestellt werden.

Der Erfolg ist sichtbar prompt auch bei diesem Kranken eingetreten. Aber wie soll man sich die dabei zutage getretene Reizleitungsstörung erklären? Daß der durch das Apomorphin hervorgerufene Brechreiz

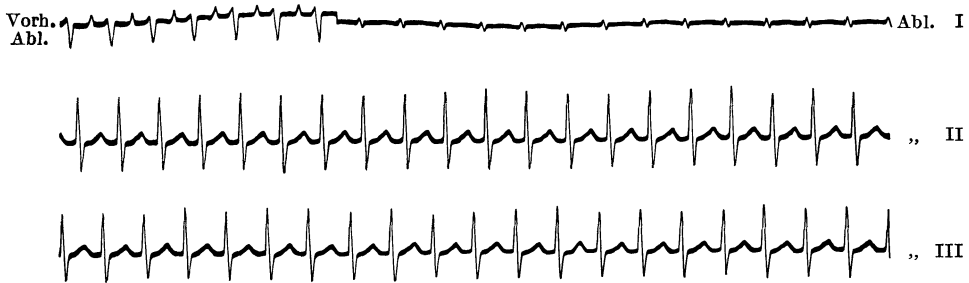


Abb. 1. (Thoraxnadelableitung.) Zeit 0,05 Sek.

stark auf den Vagus gewirkt hat, sieht man an der ausgeprägten, plötzlich einsetzenden negativ-chronotropen Wirkung der Sinusbradycardie von 44 Schlägen. Auch das Auftreten des a-v-Rhythmus könnte man mit diesem Effekt evtl. in Einklang bringen; dagegen ist dann das Auftreten der intraventrikulären Leitungsstörung nicht so ohne weiteres mit der Vagusreizung zu erklären, da bis jetzt eine Einwirkung des Vagus auf die unterhalb des Tawaraschen Knotens gelegenen Reizleitungsfasern nicht erwiesen ist. Freundlich hat durch Carotidruck-Vagusreiz vorhandene

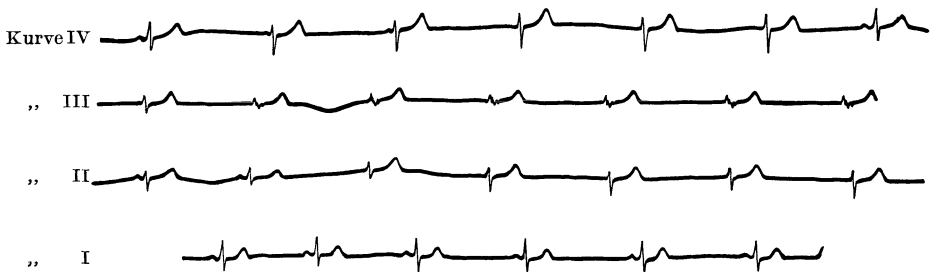


Abb. 2.

ventrikuläre Leitungsstörungen dahingehend beeinflussen können, daß sich die Ast- oder Schenkelblockkomplexe unter diesem Einfluß in mehr normal aussehende umwandeln und zwar bei gleichzeitig eintretender Bradycardie. Diese Beobachtung würde hinsichtlich der Vaguswirkung mit der meinigen nicht übereinstimmen. Die Leitungsstörung andererseits nur auf den Kollaps mit seiner möglicherweise schlechteren Blutversorgung des Herzens zu beziehen, ist nicht befriedigend, da die Störung schon im Anfang des Nauseastadiums deutlich wird. Es gibt noch eine

dritte, bisher in der Klinik noch nicht erwogene Erklärungsmöglichkeit, daß nämlich das Apomorphin direkt auf den Herzmuskel wirkt. Schon Harnack beobachtete, daß neben den übrigen Emeticis auch das Apomorphin die Erregbarkeit des quergestreiften Muskels herabsetzt. Dreser (Arch. f. exper. Path. 26, 50) wies dann am Froschmuskel exakt nach, daß sich die Herabsetzung der Muskelarbeit durch das Apomorphin in der starken Abnahme der Arbeitsmaxima zeigt. Über die Wirkung des Apomorphins am Froschherzen hat N a v r a t i l (Arch. f. exper. Path. 131, 159) vor noch nicht langer Zeit berichtet. Er fand neben einer Herabsetzung der Empfindlichkeit des Froschherzens für pressorische und depressorische Substanzen eine Abnahme der Größe der Kammerpulse, eine Verschlechterung der Reizleitung an der Vorhofkammergrenze und mitunter Verlangsamung der Reizbildung, Wirkungen, die reversibel waren.

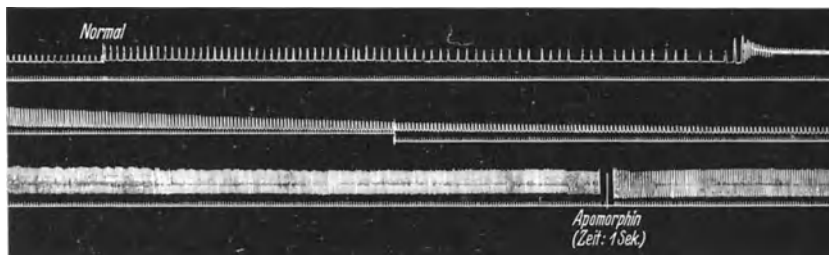


Abb. 3.

Ich habe nun am Langendorff-Katzenherzen, das mit der Aortenkanüle nach Staub und Grassmann durchströmt wurde, die Wirkung des Apomorphins studiert.

Die aus dem linken Ventrikel direkt fortgeleiteten Volumenschwankungen sind mit einer Mareyschen Kapsel registriert und auf der Abb. 3 zu sehen. Der Anfang der unteren Kurve zeigt die Ausschläge des Normalherzens. Nach Apomorphinzusatz in einer Konzentration von 1:20000 ist sofort bei einer anfänglich geringen Vergrößerung der Hubhöhe eine leichte Pulsverlangsamung zu sehen, die schon nach kurzer Zeit immer ausgeprägter wird, während dann gleichzeitig die Kontraktionshöhen stetig bis zu ganz kleinen Werten abnehmen. Nach Wiederherstellung der normalen Durchströmung steigt prompt die Hubhöhe, die Pulsfrequenz dagegen nimmt erst allmählich wieder zu, erreicht aber nicht die Ausgangswerte. Bei längerer Versuchsdauer treten ja oft beim Warmblüterherzen Pulsirregularitäten auf, die die weitere Beurteilung erschweren. Jedenfalls ist auch am Warmblüterherzen diese Apomorphinwirkung größtenteils reversibel. Auffällig war, daß der Coronardurchfluß nach Apomorphin sehr stark herabgemindert war — etwa auf den zehnten Teil — und daß auch nach Wiederherstellung der Normaldurchströmung diese Drosselung, wenn auch in etwas geringerem Maße, anhielt. Die im Verein mit anderweitigen Arbeiten ausgeführte Stoffwechselunter-

suchung ergab, daß nach Apomorphin der arbeitende Herzmuskel fast keinen Sauerstoff mehr verbraucht, die Oxydation also fast vollkommen gehemmt wird.

Nach diesen Untersuchungen handelt es sich bei dem Apomorphin um ein lähmendes Herzmuskelgift, das durch seine direkte Einwirkung auf den Herzmuskel als auch indirekt über den Vagus zur Behandlung der paroxysmalen Tachycardie und evtl. auch anderer Herzkrankheiten, vor allem Rhythmusstörungen geeignet erscheint. Weitere klinische Beobachtungen müssen zur Klärung der Indikation und zur Frage der Dosierung angestellt werden. Als eine durch das Experiment bisher sichergestellte Kontraindikation für die Anwendung des Apomorphins dürfte wegen der danach auftretenden Verschlechterung der Coronardurchblutung die Coronarsklerose gelten.

### XXX.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Breslau.  
(Direktor: Prof. Dr. Stepp.)

## Coronardarstellung.

Von

**G. W. Parade** (Breslau).

Mit 8 Abbildungen.

Auf Grund der Fortschritte der modernen Arteriographie ist es in den letzten Jahren möglich geworden, verschiedene arterielle Gebiete des menschlichen Körpers durch direkte Einführung von Kontrastsubstanzen in die zuführende Arterie im Röntgenbild zur Darstellung zu bringen. Eine Methode, die es ermöglicht, die Kranzarterien des Herzens auf eine solche Weise am lebenden Menschen im Röntgenbild sichtbar zu machen, gibt es nicht; sie scheitert an der Gefährlichkeit und an der wohl kaum zu überwindenden Schwierigkeit, die Kontrastmasse in das Coronargebiet einzuführen.

Am narkotisierten Tier ist eine Darstellung der Kranzgefäße im Röntgenbild möglich. Es ist uns in den letzten Jahren gelungen, eine Methode auszuarbeiten, mit der man sowohl kontrastgebende wie auch andere Substanzen (z. B. Pharmaka) direkt in die Kranzarterien ohne Eröffnung des Thorax gelangen lassen kann. Wir schieben zu diesem Zwecke eine, an ihrem Ende mit einem kleinen Knopf versehene, metallene Hohlsonde von der eröffneten Carotis her bis in den Aortenbulbus vor und gelangen unter leichter Drehung der Sonde in die linke Kranzarterie, in die sich nunmehr Substanzen einführen lassen. Die Sondierung wird vor dem Röntgenschild beobachtet. Auf diese Weise ist es uns z. B. gelungen, das Bild des plötzlichen oder langsamen Coronarverschlusses am Ganztier ohne Thoraxeröffnung nachzuahmen und die dabei auf-



tretenden Veränderungen der Herztätigkeit im Elektrokardiogramm zu registrieren. Abb. 1 führt Ihnen das Röntgenbild einer solchen Sondierung vor Augen. Man sieht die Sonde in der Herzwand liegen und die Kontrastmasse das Ausbreitungsgebiet des Ramus descendens der linken Kranzarterie ausfüllen.

Jamin und Merkel haben als erste die stereoskopische Röntgenaufnahme des Herzens zum Studium der anatomischen Verteilung der Kranzarterien herangezogen. Diese Methode, die in der Folgezeit auch von vielen anderen Anatomen angewandt wurde, haben wir in den letzten Jahren herangezogen, um an Leichenherzen von Fällen, die an unserer



Abb. 1.

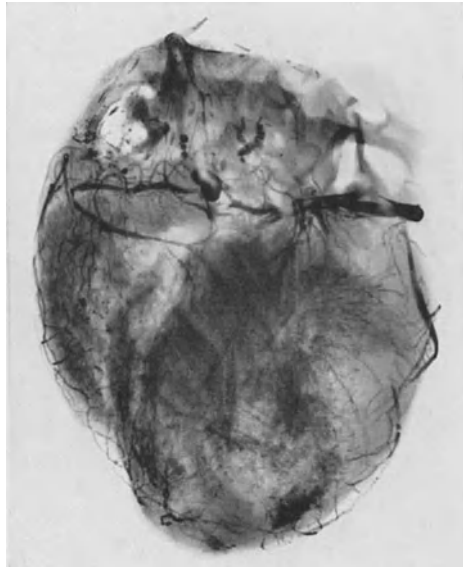


Abb. 2.

Klinik an Herzerkrankung gestorben waren, die Kranzarterien im stereoskopischen Röntgenbild zur Darstellung zu bringen. Wir injizierten zu diesem Zweck in die rechte und linke Kranzarterie, die nach Einführung einer Hohlsonde abgebunden wurde, eine 40%ige Jodipinlösung und fertigten von den so injizierten Herzen Röntgenaufnahmen an. Derartige, stereoskopisch gesehene Herzen ergeben ein eindrucksvolles, plastisches Bild von der Coronarverteilung und erlauben es u. a., die Blutversorgung der einzelnen Herzabschnitte, so z. B. des Septums, des Sinusgebietes oder der Herzmuskulatur eingehend unter pathologischen Verhältnissen zu studieren. So sieht man z. B. bei Coronarverschlüssen den Stop der Kontrastflüssigkeit an der Stelle der Occlusion, man erkennt den Ausfall größerer Herzmuskelgebiete bei Schwielenbildungen oder die abnorm verteilte Vascularisierung bei Hypertrophie des einen oder anderen Teiles

des Herzens. Im folgenden zeige ich Ihnen als Beispiel das Bild einer Thrombose des Ramus descendens, wobei das Jodipin aus dem offenbar durchlässiger gewordenen, schwer veränderten Ramus descendens gerade in diejenigen Teile des Myocards eingedrungen ist, die der Myomalacie anheimgefallen sind (Abb. 2). Im folgenden Bilde sehen Sie das Herz eines Patienten, der an schwerer Kyphoskoliose mit starker Rechtshypertrophie und -dilatation zugrunde ging (Abb. 3). Man kann hier erkennen, wie die rechte Kranzarterie im Gegensatz zur Norm weit mehr

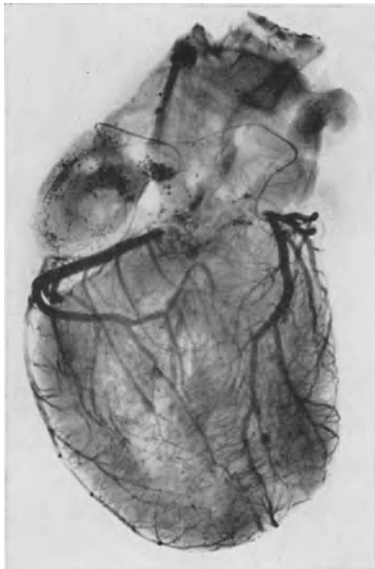


Abb. 3.



Abb. 4.

Blut führen muß, entsprechend der Mehrleistung des rechten Ventrikels. Schließlich zeige ich Ihnen als Beispiel noch das Herz einer Kranken mit schwerer Hypertension, bei der Sie die starke Linkshypertrophie erkennen, aber auch feststellen können, daß die Blutversorgung der Spitzengegend der linken Kammer, also der Ausflußbahn des linken Ventrikels, erheblich Not leidet (Abb. 4). Dieses Mißverhältnis zwischen Leistung und Durchblutung mag in unserem Fall zu dem plötzlichen Tod der Kranken beigetragen haben.

Die Möglichkeit, die Kranzarterien oder einen ihrer Äste am Lebenden im Röntgenbild zur Darstellung zu bringen, erscheint nur dann gegeben, wenn eine hochgradige Verkalkung der Coronararterien vorliegt. Lenk hat unseres Wissens als Einziger im Jahre 1927 zum erstenmal auf Grund von Bucky-Aufnahmen bei einem Patienten über der Mitte des linken Herzens kalkdichte Streifen festgestellt, die er als verkalkte Kranzarterien ansprach. In der Folgezeit ist die Darstellung der Coronarsklerose im Röntgenbild nicht weiter verfolgt worden. In den

letzten Monaten ist es mir gemeinsam mit Kuhlmann gelungen, in mehreren Fällen die Coronarsklerose röntgenologisch zu erfassen. Die Darstellung solcher Gefäßverkalkungen in einem so dichten Gebiet des Thorax ist außerordentlich schwierig, und es bedurfte des Ausbaues einer besonderen Technik, um hier zum Ziele zu kommen. Wir mußten das Gefäß, dessen Verkalkung am häufigsten vorkommt, nämlich den Ramus descendens anterior, durch Drehung des Brustkorbes in den zweiten schrägen Durchmesser und leichte Beugung nach vorn möglichst an den Herzrand projizieren, damit die Röntgenstrahlen das Gefäß möglichst tangential am Herzrand trafen, und außerdem den Zwischenrippenspalt durch tiefes Inspirum erweitern, um in dieser Stellung das

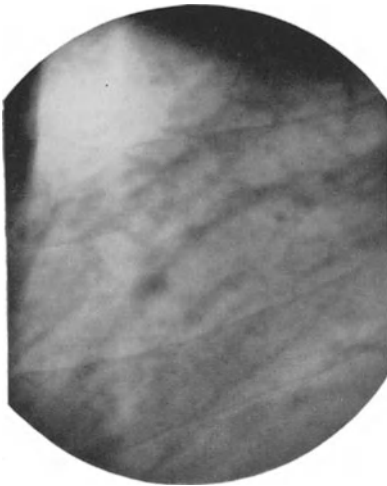


Abb. 5. Verkalkung des Ram. descendens anter. bei einem Fall mit Herzinfarkt.

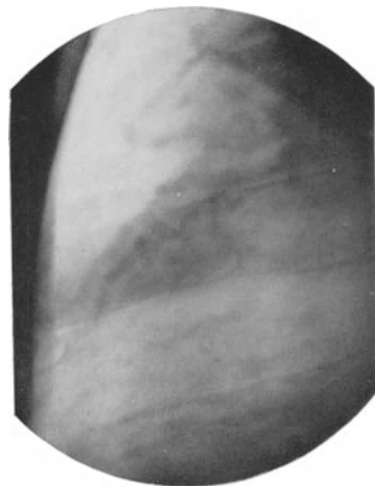


Abb. 6. Verkalkung des Ram. descendens anter. und eines weiteren, nach links verlaufenden Kranzarterienastes (Ram. circumflexus?).

Coronargefäß auf die Platte zu bringen. Daß wir dabei Verkalkungen der Brustwand, der Lungengefäße, des Perikards usw. differentialdiagnostisch ausschlossen, braucht hier nicht besonders betont zu werden. Wir nahmen nur in solchen Fällen gezielte Aufnahmen vor, wo wir die verkalkte Kranzarterie vor dem Röntgenschild bei starker Abblendung sehen konnten. Bei dem ersten Fall, dessen Bild ich hier demonstriere, handelt es sich um eine klinisch sichergestellte Coronarthrombose des Ramus descendens anterior (Abb. 5). Sie werden deutlich den verkalkten Ast am Herzrand erkennen. Bei dem zweiten Kranken handelt es sich um einen alten Herrn mit allgemeiner Arteriosklerose (Abb. 6). Hier können Sie den zarten, unten etwas geschlängelten Verlauf des Ramus descendens verfolgen. Sie sehen außerdem, daß der Hauptast noch einen bogig verlaufenden Nebenast nach links aussendet, bei dem es sich möglicherweise um den Ramus circumflexus handelt. Zum Schluß

zeige ich Ihnen noch zwei Fälle, bei denen Sie ein raupenförmiges, verkalktes Gefäß erkennen werden, das wahrscheinlich den Ramus circumflexus darstellt (Abb. 7 u. 8).



Abb. 7.  
Verkalkung eines Kranzarterienastes (wahrscheinlich Ram. circumfl.).

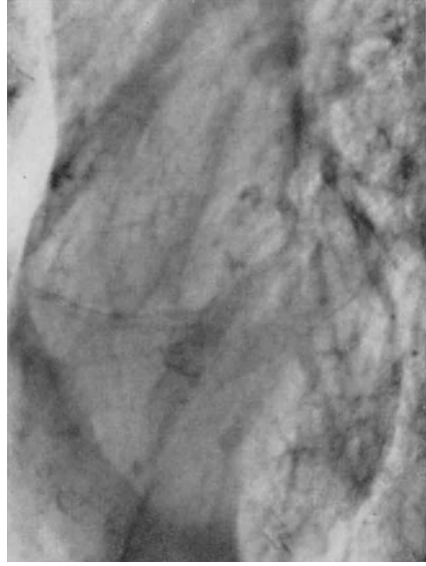


Abb. 8.

Ich möchte abschließend ausdrücklich betonen, daß eine große Übung im Sehen und viel Kritik dazu gehört, um die verkalkten Kranzgefäße als solche mit Sicherheit zu erkennen.

### XXXI.

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Bonn.  
(Direktor: Prof. Dr. M. Bürger.)

## Die akute traumatische Herzdilatation.

Von

**G. Schlomka** (Bonn).

Mit 4 Abbildungen.

M. D. u. H.! In der Frage der Schädigung des Herzens durch stumpfe Gewalteinwirkung auf die Brustwand bestehen trotz gewisser durch die früheren experimentellen Untersuchungen namentlich von Riedinger und Külbs gewonnener grundsätzlich wichtiger Kenntnisse für die Klinik eine Reihe von Schwierigkeiten und eine unbe-

friedigende Unsicherheit gerade in der Praxis des Einzelfalles. Mehrfache eigene Erfahrungen in diesem Sinn gaben den Anlaß, das Thema „Herz und Trauma“ erneut auf breiter Grundlage experimentell zu bearbeiten, mit dem Ziel, konkretere Kenntnisse zu gewinnen, welche dem Arzt diagnostische Handhaben, aber auch prognostische und therapeutische Hinweise geben sollten. Im Rahmen dieses Arbeitsplanes habe ich zunächst gemeinsam mit Herrn Dr. Hinrichs und Herrn Dr. Schmitz am Verhalten des Elektrokardiogramms, des arteriellen und des venösen Drucks die akuten Einwirkungen stumpfer Brusttraumen auf Herz und Kreislauf untersucht, also das experimentelle Analogon dessen, was in der älteren Klinik unter dem allerdings wenig klaren Begriff der *Commotio cordis* zusammengefaßt ist. Diese Untersuchungen, über deren Einzelheiten in mehreren Mitteilungen in der Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin berichtet ist, hatten zu folgenden klinisch wichtigen Ergebnissen geführt: So gut wie regelmäßig kommt es bei den zu den Versuchen benutzten Kaninchen und Katzen schon nach relativ geringfügigen, ja oft sogar sehr leichten stumpfen Brusttraumen, jedoch nur sofern diese herznahe Thoraxabschnitte treffen, zu meist sehr ausgesprochenen und charakteristischen kardiovaskulären Erscheinungen, wie sie typisch das folgende Bild (Abb. 1) wiedergibt: Im Moment des Traumas (bei  $\downarrow$ ) treten im Elektrokardiogramm zwar nomotop ausgelöste, aber völlig atypische, rein monophasische Kammerkomplexe auf, unterbrochen von einer kurzen Serie von Extrasystolen. Gleichzeitig stürzt der arterielle Druck von 95 mm Hg auf 28 mm ab, während der venöse umgekehrt steil von 18 auf 50 mm  $MgSO_4$  ansteigt. 85 Sekunden später (bei B) setzt erneut eine länger anhaltende Extrasystolie ein, wobei der arterielle Druck noch sehr tief bleibt, der venöse jedoch schon etwas abgesunken ist. Nach weiteren 2 Minuten (bei C) steigt mit Wiedererscheinen einer normorhythmischen Aktion der arterielle Druck allmählich an, während der venöse absinkt, so daß sich beide Kurven zum zweitenmal in charakteristischer Weise kreuzen. Von da ab erfährt die Atypie der Kammerkomplexe eine weitere, jedoch nicht vollständige Rückbildung, und streben auch die Kurven des arteriellen und venösen Drucks langsam ihren Ausgangswerten zu.

Im einzelnen bietet dieses so charakteristische Bild der *Commotio cordis* zwar einerseits eine große Mannigfaltigkeit, speziell insofern, als die in der Stromkurve beobachteten Herzfunktionsstörungen den ganzen Bereich krankhafter Abwandlungen des Elektrokardiogrammes umfassen. Andererseits ergeben sich jedoch zwei gerade im Hinblick auf die Klinik wichtige Gesetzmäßigkeiten: Erstens erweist sich die Art des elektrokardiographischen Effektes sehr wesentlich abhängig von dem engeren Einwirkungsort des Traumas im Bereich der überhaupt herzwirksamen Thoraxpartien. Zweitens zeigt auch das Verhalten des arteriellen und venösen Drucks enge Bindungen an die Schwere und Art des elektrokardiographischen Effektes, und zwar so, daß diese nur kardiodynamisch aus der Art der jeweils vorliegenden Herzfunktionsstörungen erklärt werden können.

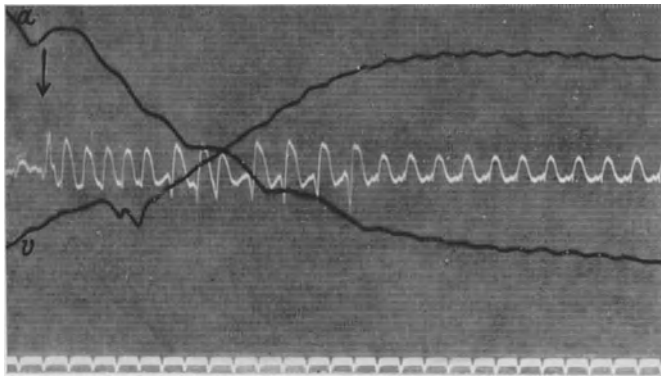


Abb. 1 a.

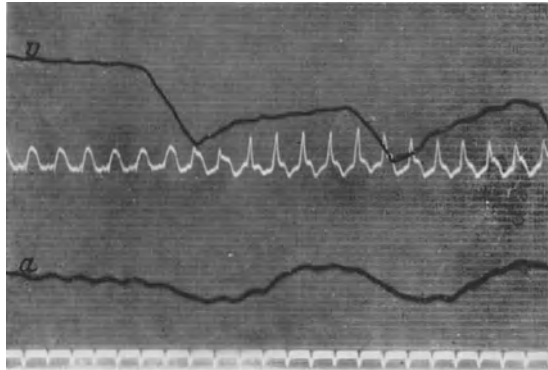


Abb. 1 b.

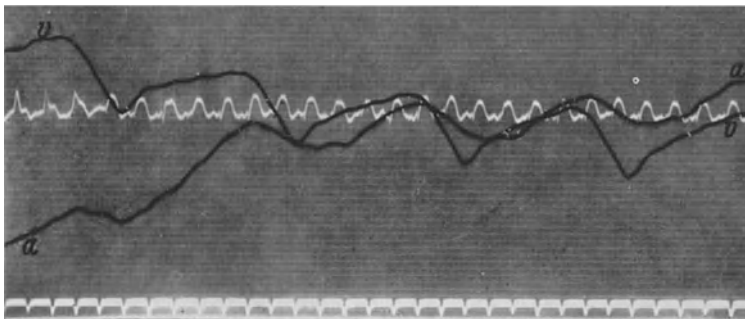


Abb. 1 c.

Abb. 1 a—c. a Typische Überkreuzung der Kurve des fallenden arteriellen und des steigenden venösen Druckes bei ausgesprochenem (teils extrasystolischem) „Coronareffekt“. b 85 Sekunden später: mit dem erneuten Einsetzen einer Extrasystolie sinkt der venöse Druck zunächst nicht weiter ab. c 2 Minuten später: Normalrhythmus mit noch typischen, wenn auch schon in Rückbildung begriffenen „Coronarkomplexen“. Zweite Überkreuzung der Kurven des langsam steigenden arteriellen und des etwas schneller sinkenden venösen Druckes. a arterieller Druck; v venöser Druck; bei ↓ Trauma.

Durch diese Ergebnisse des Experimentes erfahren zunächst zwei in der Klinik der *Commotio cordis* als besonders auffällig betonte Symptome ihre Objektivierung: Die immer wieder als typisch beschriebene, oft hochgradige Unregelmäßigkeit und das Kleiner-, bzw. Unfühlbarwerden des Pulses. Außerdem finden damit die in der Unfalliteratur als fast obligates Symptom der *Commotio cordis* beschriebenen Bewußtseinsstörungen leichten bis schwersten Grades, die bisher allerdings als „Shock“-Zeichen gedeutet und also nicht auf das Herz bezogen wurden, in einfacher Weise ihre Erklärung: Diese Zeichen einer Funktionsstörung gewisser Teile des Hirns sind nur die Folge einer akuten Hirnanämisierung, bedingt durch den traumatischen Absturz des arteriellen Drucks.

Darüber hinaus geben diese Ergebnisse des Experimentes die Grundlagen für eine zureichende begriffliche und praktisch-diagnostische Abgrenzung der *Commotio cordis*. Denn die nur aus den anatomischen Lagebeziehungen zwischen Herz und Traumaewirkungsort verständlichen Besonderheiten und die nur kardiodynamisch ableitbaren Gesetzmäßigkeiten im typischen Bild der experimentellen *Commotio cordis* nötigen zu folgender Auffassung: Einerseits muß der ganze Komplex kardiovasculärer und cerebraler Störungen nach stumpfen Brusttraumen einheitlich auf eine primäre Schädigung des Herzens selbst bezogen, also im engsten Sinne einer „*Commotio cordis*“ aufgefaßt werden. Die erhobenen Befunde sind dagegen unvereinbar mit der bisher geltenden, allerdings nie zureichend begründeten Annahme einer primär reflektorischen, shockartigen Natur der *Commotio cordis*. Andererseits ist bei der praktischen Differentialdiagnose gegenüber echten Shockzuständen das größte Gewicht auf den Nachweis akuter kardialer Insuffizienzsymptome zu legen.

Da unter letzteren Herzerweiterungen geläufig sind, ergab sich die Notwendigkeit, die in der Klinik bisher ebenfalls umstrittene Frage der „akuten traumatischen Herzdilatation“ in die bisherigen Untersuchungen einzubeziehen. Zugleich bot sich damit die Möglichkeit, die von uns gewonnene neuartige Auffassung der *Commotio cordis* an einem andersartigen Material zu überprüfen. Schließlich versprach noch die genauere Klarstellung des zeitlichen Ablaufes einer evtl. nachweisbaren akuten traumatischen Herzdilatation gerade praktisch wichtige Ergebnisse.

Zur Versuchsanordnung nur kurz folgendes: die in den bisherigen Versuchen bestanden die angewandten Traumen in aus dem Handgelenk vorgenommenen Schlägen teils mit einem Reflexhammer von 125 g Gewicht, teils mit einem Holzhämmerchen von nur 20 g Gewicht. Daß diese Traumen auch im Verhältnis zu den in den Versuchen benutzten Kaninchen und Katzen relativ leicht waren, ergibt sich aus folgendem: Bei insgesamt jetzt über 700 von mir beobachteten Traumaefekten sind Klappenrupturen bisher nie aufgetreten; auch Wandrisse oder gröbere Wandblutungen fanden sich nur in  $1\frac{1}{2}\%$  der Traumen;

ja selbst bei akut tödlichem Ausgang der Commotio cordis erwies sich das Herz der Versuchstiere in mehreren Fällen nicht nur makroskopisch, sondern auch mikroskopisch ohne jeden pathologischen Befund!

Die Untersuchung der Herzgrößenänderungen unter dem Einfluß der stumpfen Brusttraumen erfolgte durch wiederholte, in geeignet scheinenden Augenblicken vorgenommene Röntgenaufnahmen mit Hilfe eines uns liebenswürdigerweise von der Firma Müller zur Verfügung gestellten transportablen Metalix-Apparates. Daneben wurde wie bisher in allen Versuchen das Elektrokardiogramm und meist auch das komotionelle Verhalten des arteriellen und venösen Drucks mitregistriert. Speziell für die Fragen des zeitlichen Ablaufes der traumatischen Herzgrößenänderungen wurden in einer besonderen größeren Versuchsreihe der Effekt nur eines Traumas am einzelnen Versuchstier über mehrere Stunden hin, in einer Anzahl von Versuchen auch noch innerhalb der folgenden 24 Stunden kontrolliert.

An über 150 in dieser Weise untersuchten Traumaeffekten ergab sich nun in der Tat als regelmäßiges Begleitsymptom jeder einigermaßen ausgesprochenen Commotio cordis eine eindeutig nachweisbare akute traumatische Dilatation. Das Ausmaß derselben schwankte zwar in den einzelnen Versuchen erheblich, ergab jedoch im ganzen als Durchschnitt der 150 Kaninchenversuche die doch beträchtliche Vergrößerung der Herzfläche des Röntgenbildes um 23%. Dieser Wert entspricht beim Kaninchen einer Volumvergrößerung um etwa 35% — eine Zahl, die sich ebenfalls als Mittel einer wesentlich geringeren Anzahl von Katzenversuchen fand. Sehr häufig lagen jedoch die Grade traumatischer Herzdilatation erheblich oberhalb dieser Mittelwerte und erreichten beim Kaninchen z. B. maximal eine Flächenvergrößerung um 85%, also eine Volumzunahme etwa auf 250%!

Tabelle 1.

Abfall des arteriellen Drucks auf mm Hg	Herzflächenvergrößerung um %	Anzahl der Beobachtungen
71	7	25
39	16	38
13	45	13

Tabelle 2.

Anstieg des venösen Drucks um mm MgSO <sub>4</sub>	Herzflächenvergrößerung in %	Anzahl der Beobachtungen
6	9	21
17	18	33
64	40	24



Innerhalb dieses Variationsbereiches geht nun, wie vom Standpunkt der primär kardialen Natur der *Commotio cordis* zu erwarten, das Ausmaß der Herzerweiterung der sonstigen Schwere der kommotionellen Beeinträchtigung des Herzens parallel. Besonders eindrucksvoll belegen dies zahlenmäßig die beiden Tabellen 1 und 2. Je tiefer der traumatische Abfall des arteriellen Drucks, um so größer das Ausmaß der Dilatation; umgekehrt, je hochgradiger der traumatische Anstieg des venösen Drucks, desto stärker die begleitende Herzerweiterung. Darüber hinaus waren jedoch gerade bei der Betonung der primär kardialen Natur der *Commotio cordis* noch gewisse Besonderheiten zu erwarten je nach der Art der im Elektrokardiogramm sich spiegelnden Herzfunktionsstörung. Tatsächlich erweist Tab. 3 solche eindeutig in der vorauszusetzenden Art:

Tabelle 3.

Art des elektrokardiographischen Effektes	Herzflächenvergrößerung um %	Anzahl der Beobachtungen
Herzflimmern . . . . .	51	12
Leitungsstörungen . . . . .	35	29
Extrasystolien bzw. Automaten .	21	33
Kammerkomplex-Atypien . . . . .	17	66
Einzelne Extrasystolen . . . . .	7	10

Obenan stehen mit einer durchschnittlichen Erweiterung um 51% die Fälle von Herzflimmern- oder Flattern als Ausdruck eines völligen Versagens der Herzentleerung. Bei den Überleitungsstörungen kommt es zwar nur zu einer wesentlichen Entleerungshemmung der Vorhöfe; da aber diese nach den Untersuchungen Hochreins die erweiterungsfähigsten Herzhöhlen darstellen, ist es kardiodynamisch begreiflich, daß alle Formen von Block mit einer relativ noch sehr erheblichen Dilatation um 35% an zweiter Stelle stehen. Ähnlich, wenn auch wegen der höheren Frequenz der Ventrikelaktion schon wesentlich günstiger liegen die Verhältnisse beim Vorherrschen von Extrasystolien bzw. Automaten heterotoper Zentren. Daß demgegenüber dann die nur durch Kammerkomplexatypien charakterisierten Traumaefekte bei ungestörter Koordination der Schlagfolge der einzelnen Herzabschnitte und intaktem Klappenmechanismus nur noch eine Vergrößerung um 17% aufweisen, wird eben durch das Fehlen einer Rückstauung auf die Vorhöfe klar. Am wenigsten schließlich ist der Entleerungsmechanismus des Herzens durch in Form von Einzelschlägen oder doch nur in kleineren Gruppen auftretende Extrasystolen gestört.

Unsere Untersuchungen erweisen damit also die akute traumatische Herzdilatation nicht nur als ein regelmäßiges, sondern zugleich als ein wesentliches und charakteristisches Symptom der experimentellen *Commotio cordis*. Sie stützen zugleich an einem neuen Tatsachenmaterial die Auffassung von der primär kardialen Natur aller kardiovaskulären Störungen nach stumpfen Brusttraumen.

Der zeitliche Ablauf der akuten traumatischen Herzdilatation sei zunächst an zwei Beispielen (Abb. 2 und 3) dargestellt. Im ersten Fall handelt es sich um eine Dilatation um 52% der Ausgangsfläche bei länger-dauerndem traumatischen Kammerflimmern (bei b u. c); nach Eintritt der spontanen Entflimmerung bildet sich jedoch diese sehr erhebliche Erweiterung im Laufe der nächsten 10 Minuten schon praktisch vollständig zurück (bei d). Auch die Bildfolge der Abb. 3 zeigt bei einer ebenfalls hochgradigen Dilatation als Folge schwerer Überleitungsstörungen eine zunächst ziemlich rasche und erhebliche Rückbildung, die aber doch selbst im Verlaufe einer halben Stunde noch wesentlich unvollständig bleibt. Diese Beispiele belegen damit schon in typischer

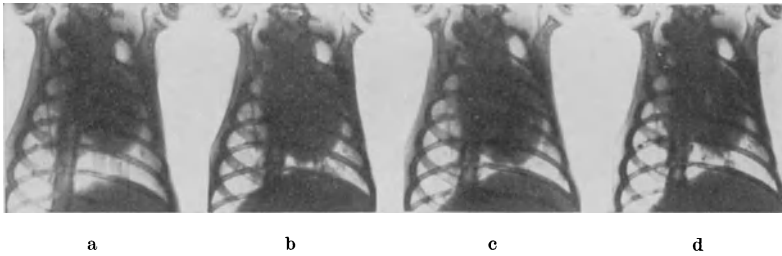


Abb. 2.

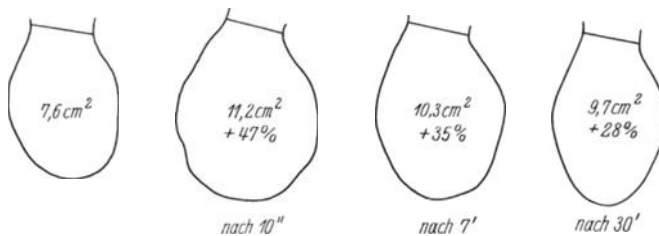


Abb. 3. Zeit nach Trauma.

Weise, daß einerseits die akute traumatische Herzdilatation wie alle sonstigen Symptome der Commotio cordis grundsätzlich weitgehend und oft rasch rückgebildet werden kann, daß andererseits aber in dieser Hinsicht im einzelnen doch wesentliche Unterschiede bestehen. Übersichtlich kommt diese gerade im Hinblick auf die Klinik wichtige Tatsache in der folgenden Abb. 4 zum Ausdruck. Bei den geringeren, im Mittel nur 10% betragenden Dilatationsgraden tritt schon im Verlauf von 5–10 Minuten völlige Rückbildung ein. Auch bei den mittleren Erweiterungen um durchschnittlich 20% erfolgt schon innerhalb der ersten 10 Minuten eine sehr weitgehende Verkleinerung; es bleibt jedoch hier selbst während der folgenden 2–2½ Stunden eine gewisse, wenn auch praktisch bedeutungslose Resterweiterung (um 4–6%) bestehen. Anders die ausgesprochen hochgradige Dilatation: Die auch hier anfänglich rasch einsetzende Rückbildung kommt bald zum Stillstand. Ja die Kurve III der Abb. 4 zeigt sogar in ihrer zweiten

Hälfte einen deutlichen Anstieg, der selbst im Laufe der nächsten 24 Stunden noch nicht ganz geschwunden ist. Der gleichmäßige Verlauf der Kurve und die Größe des Materials machen allein schon unwahrscheinlich, daß es sich hierbei um eine etwa rein zufällige Erscheinung handelt. Tatsächlich erfolgte etwa in einem Drittel der in dieser Gruppe zusammengefaßten Beobachtungen nach vorübergehender, mehrfach sogar praktisch vollständiger Rückbildung der akuten traumatischen Dilatation eine erneute, sekundäre Erweiterung, die meist auch noch

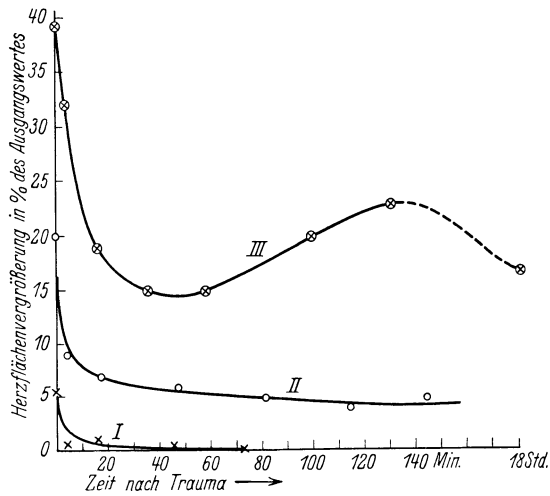


Abb. 4.

	Bereich der Herzflächenvergrößerung in %	Durchschnitt der Herzflächenvergrößerung in %	Anzahl der Beobachtungen
Gruppe I . .	bis 10	6	23
Gruppe II . .	10 bis 30	20	43
Gruppe III . .	über 30	30	27

am nächsten Tage nachweisbar war und nicht selten sogar das Ausmaß der akuten Dilatation unmittelbar nach Einwirkung des Traumas erheblich übertraf! In diesen Fällen ergab sich ferner, allerdings wechselnd stark ausgesprochen, ein recht charakteristischer und gerade klinisch wohl wichtiger Befund: Mit dem Beginn der sekundären Dilatation steigt der bis dahin evtl. sogar etwas unter den Ausgangswert abgesunkene venöse Druck erneut an, während der arterielle wiederum absinkt. Ja unter diesen 27 Beobachtungen erfolgte dreimal unter hochgradigem Anstieg des venösen und gleichzeitigem völligem Zusammenbruch des arteriellen Drucks im Stadium einer gewaltigen sekundären Dilatation der Tod der Versuchstiere 1—2 Stunden nach dem Trauma, obwohl zunächst die Commotio cordis im wesentlichen überwunden schien!

Die hier nur kurz mitgeteilten Untersuchungen machen zunächst einmal bei der Übereinstimmung aller sonstigen wesentlichen Erscheinungen der experimentellen und der klinischen *Commotio cordis* auch für die menschliche Unfallpathologie das z. Z. meist noch bestrittene Vorkommen einer akuten traumatischen Herzdilatation grundsätzlich wohl sicher. Das Ausmaß der im Versuch beobachteten Herzvergrößerung läßt darüber hinaus erwarten, daß eine solche auch klinisch ihrer Größenordnung nach von praktischer Bedeutung und bei bald nach dem Unfall und wiederholt vorgenommener, am besten röntgenologischer Untersuchung nachweisbar sein dürfte. Daß tatsächlich auch mit einfachen klinischen Methoden die Feststellung einer akuten traumatischen Herzdilatation möglich und von Bedeutung ist, lehrt unter den verschiedenen positiven Angaben der Literatur besonders die Zusammenstellung von Schulze über 31 in der preußischen Armee beobachtete Fälle von schwereren Herzschädigungen durch stumpfe Brusttraumen. Denn bei diesem Material wurde „in einer Reihe von Fällen“ eine traumatische Herzerweiterung perkutorisch festgestellt und in den Krankenblättern ausdrücklich vermerkt. Dabei hebt Schulze noch besonders hervor, daß „auffallenderweise übereinstimmend in einer Reihe von Fällen eine Vergrößerung der Herzdämpfung nach rechts“ festgestellt wurde. Der Autor schließt daraus, daß „hier die Schädigung ganz besonders den rechten Herzabschnitt getroffen, und daher die Kontraktilität dieses Herzabschnittes vielleicht besonders gelitten“ hat. Rein klinisch kommt Schulze damit also zu Schlußfolgerungen, die durch unsere Versuche in jeder Hinsicht bestätigt werden.

Therapeutisch nötigen die gemachten Feststellungen zu zwei wichtigen Folgerungen: Übereinstimmend stellen die klinische wie experimentelle akute traumatische Herzdilatation ihr ganzes Symptomatologie nach den Typ einer reinen Schwäche-Dilatation dar. Angesichts der klinisch bekannten, außerordentlichen Labilität des Herzens in diesem Zustand und angesichts der im Experiment so eindrucksvollen sekundären Neigung zur Dilatation ergibt sich die Forderung, nach Erleiden einer *Commotio cordis* das Herz durch absolute Ruhe des Verletzten vor jeder zusätzlichen oder erneuten Belastung zu bewahren. Aus diesem Grunde sollten auch sonst vielleicht angezeigte chirurgische Maßnahmen, wenn möglich, hinausgeschoben werden. Die Gefahr einer erneuten und zusätzlichen Belastung des Herzens ist jedoch auch dann gegeben, wenn gemäß der z. Z. geltenden Auffassung einer im wesentlichen shockartigen Natur der *Commotio cordis* auf medikamentösem Wege versucht wird, den vermeintlich gesunkenen Vasomotorentonus zu heben: Durch die Erhöhung des peripheren Widerstandes und noch mehr wohl durch die Ausschwemmung der Blutdepots mit der Folge eines stark gesteigerten venösen Zustromes zum Herzen wird dies erneut erheblich belastet, und damit evtl. die Gefahr einer deletären Überdehnung heraufbeschworen. Demgegenüber lassen die gewonnenen Kenntnisse vielmehr therapeutisch den Versuch

einer Entlastung speziell des besonders betroffenen rechten Herzens angezeigt erscheinen. Am einfachsten und wirksamsten wohl in Form eines ausgiebigen Aderlasses, wie er sich ja sonst besonders bei Zuständen akuter Rechtsinsuffizienz so oft bewährt — und übrigens in der älteren Medizin als wesentliche Behandlungsmethode der *Commotio cordis* geübt sein soll.

Schließlich dürfte noch prognostisch die Feststellung des Ausmaßes und des zeitlichen Ablaufes einer akuten traumatischen Herzdilatation wichtige Handhaben geben: Nach meinen bisher in dieser Richtung am Tier gemachten Erfahrungen zeigen nämlich die Fälle mit starker, verzögert und unvollständig sich rückbildender akuter traumatischer Herzdilatation eine ausgesprochene Neigung zum Übergang des akuten in den chronischen traumatischen Herzschaden!

#### Literaturverzeichnis.

- Külbs: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **19** (1909).  
 Riedinger: Handb. d. prakt. Chir., 4. Aufl., Bd. 2, 1913.  
 Schlomka u. Hinrichs: Z. exper. Med. **81** (1932).  
 Schlomka u. Schmitz: Z. exper. Med. **83** (1932); **85** (1932).  
 Schulze: Über den Einfluß von Gewalteinwirkungen usw., Dissertation, Berlin 1910.

### XXXII.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Bonn.  
 (Direktor: Prof. P. Martini.)

## **Kombinierte elektrokardiographische, kymographische und röntgenkinematographische Untersuchungen am menschlichen Herzen.**

Von

Privatdozent Dr. J. Jacobi (Bonn).

Th. Becker hat 1914 die von Goett und Rosenthal angegebene Röntgenkymographie mit der Elektrokardiographie gekoppelt und dabei folgendes Ergebnis gehabt: P sei vom Vorhof abhängig, R entspreche der Reizleitung und nicht dem Treibwerk des Herzens. Die T-Zacke setze beim normalen Menschen erst ein, wenn die mechanische Ventrikelkontraktion schon ihr Ende erreicht habe. Sie gehöre also dem eigentlichen Treibwerk nicht mehr an. Th. und F. Groedel versuchten den Zusammenhang zwischen Elektrokardiogramm und Herzaktion durch rasch wechselnde Aufnahmen von Röntgenbild und Abschnitten des Elektrokardiogramms zu klären; sie fanden: P entspricht der Vorhofskontraktion, an R ist die Ventrikelkontraktion beteiligt, die sich im Verlauf von T zur maximalen Höhe steigert.

In eigenen Tierversuchen mit Janker und Schmitz bei gleichzeitiger ununterbrochener Aufnahme von Röntgenkinobild und Elektrokardiogramm hatten wir andere, vor 2 Jahren hier vorgetragene Ergebnisse. Wenn auch ein damals ausgeführtes ionographisches Verfahren die Übertragung dieser Befunde auf das menschliche Herz berechtigt erscheinen ließ, so hielten wir es in Anbetracht der oben angeführten abweichenden Ergebnisse für notwendig, diese Untersuchungen auch beim Menschen durchzuführen. Wir wählten jetzt außerdem noch die Kombination der Elektrokardiographie mit der Kymographie, und zwar für unsere Zwecke abweichend von dem üblichen Verfahren der Kymographie unter folgenden Versuchsbedingungen: Bei 1 mm Schlitzbreite und 5 cm Schlitzabstand wurde bei feststehendem Raster die Kassette mit derselben Schnelligkeit wie der Film für das Elektrokardiogramm bewegt, so daß Elektrokardiogramm und Kymogramm Punkt für Punkt direkt miteinander verglichen werden konnten. Wesentlich war dabei zur genügenden Auflösungsmöglichkeit der Kurven eine Erhöhung der Geschwindigkeit der Kymogrammkassette auf 4 cm pro Sekunde (das 12fache der üblichen Kymogrammgeschwindigkeit).

Entgegen den Ergebnissen von Th. Becker und Th. und F. Groedel fanden wir in allen Untersuchungskombinationen bei Tier und Mensch, daß die Ventrikelkontraktion in den Bereich der T-Zacke fällt und keinerlei unmittelbare Beziehungen zum QRS-Komplex hat.

### XXXIII.

Aus den Krankenanstalten der LVA. Berlin, Beelitz-Heilstätten.  
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Cobet; Dir. Arzt: Dr. Kremer.)

## **Die Veränderungen des Elektrokardiogramms bei Lungentuberkulose.**

Von

**G. von der Weth, Oberarzt (Berlin-Beelitz).**

Im Rahmen umfassender Untersuchungen über die Wechselbeziehungen zwischen Lungentuberkulose einerseits und Kreislauf- sowie Atemfunktionsstörungen andererseits — in den letzten 2 Jahren in Beelitz in Zusammenarbeit mit Prof. Cobet durchgeführt — ergab das Studium der Elektrokardiogramme eine Reihe wertvoller Aufschlüsse. Die Untersuchungen erstreckten sich auf ungefähr 570 Kranke mit etwa 800 EKG.

Die spezifisch tuberkulösen Erkrankungen des Herzens sind selten und sollen nicht erörtert werden. Außerordentlich häufig sind dagegen die unspezifischen Einwirkungen. Hierbei unterscheiden wir bei den gesamten Wechselbeziehungen, wie auch bei den elektrokardiographischen Veränderungen

1. akut toxische Wirkungen,
2. chronisch toxische Schädigungen,
3. mechanische Einwirkungen (auf Mediastinum und besonders das Herz).

Ad 1. Bei den akut toxischen Wirkungen stehen die funktionellen Störungen im Vordergrund. Im EKG. zeigt sich vor allem die Tendenz zur Sinustachykardie. Dauert diese akut toxische Phase nicht allzu lange, so geht die Tachykardie, wie die anderen klinischen Symptome wieder zurück, ohne daß es zu einer Schädigung des Herzens gekommen wäre.

Ad 2. Von chronisch toxischen Wirkungen sprechen wir, wenn die schwer toxischen Symptome lange Zeit anhalten, oder die Kranken im Verlauf ihrer chronischen Phthise wiederholte toxische Schübe durchgemacht haben. Pathologisch-anatomisch kommt es über trübe Schwellung und degenerative Fettinfiltration schließlich zu brauner Atrophie des Herzmuskels. Dem entsprechen im EKG. Veränderungen, wie sie auch nach sonstigen Erfahrungen als charakteristisch für Myokardschädigung angesprochen werden.

Ad 3. Mechanische Einwirkungen sind besonders häufig. Wir fanden bei unseren Kranken in ungefähr 70% mehr oder minder deutliche Veränderungen von Lage und Form des Herzens. Dies ist aber gerade für die Deutung des EKG. wichtig, da sich auf diese Weise die Beziehungen zwischen den elektrischen Vorgängen im Herzen selbst und den von der Haut ableitbaren Strömen in z. T. unübersehbarer Weise verändern (Einthoven, Gildenmeister, Lueg, Schellong, Momm). Deshalb ist bei der Beurteilung der elektrokardiographischen Veränderungen bei der Lungentuberkulose besondere Vorsicht geboten.

Dieses enge Nebeneinander von toxischen, das Myokard schädigenden Einflüssen und von mechanischen Einwirkungen auf das Herz erschwert ungemein die EKG.-Diagnostik. Wenn wir jetzt über die Veränderungen des Vorhof-EKG., der Überleitungszeit und des Kammer-EKG. kurz berichten, so ist das Ziel unserer Untersuchung, festzustellen, welche Zeichen für wirkliche Myokardschädigung sprechen.

Formveränderungen der Vorhofsacken sahen wir ungemein häufig in 56% unserer Fälle: abnorme Größe, extreme Flachheit und negative Zacken, Spaltung, biphasischen Verlauf und auffallende Variabilität der Zackenform während einer Aufnahme oder z. B. vor und nach Pneumothoraxnachfüllungen; vor allem auch zeitliche Verlängerung der P-Zacken selbst über 0,1 Sekunden bis zu 0,13. Beim Zustandekommen dieser Veränderungen spielen mechanische Einflüsse sicher eine große Rolle. Sehen wir doch den Schrumpfungszug sich besonders häufig sich auswirken an den hilusnahen Teilen des Herzens, den Vorhöfen und vor allem rechts, wo die dünnwandigen Venenmündungen und der rechte Vorhof mit seiner engen Beziehung zur Reizbildung und Reizleitung besonders exponiert sind. Nur wenn mehrere Ableitungen verschiedene derartige Formveränderungen zugleich mit einer Verlängerung der Dauer von P aufwiesen, hielten wir uns unter Berücksichtigung der übrigen Befunde

für berechtigt, mit Wahrscheinlichkeit eine Schädigung der Vorhofsmuskulatur anzunehmen.

Die Verlängerung der Überleitungszeit gilt als eines der objektivsten Zeichen für eine Myokardschädigung. Nun schwanken schon normalerweise die Überleitungszeiten in Abhängigkeit von der Pulsfrequenz; eine Beziehung, die zunächst einmal zahlenmäßig festgelegt werden mußte. Deshalb habe ich für jedes EKG. den Wert von P Q eingetragen in ein Koordinatensystem, dessen Abszisse die Frequenz, dessen Ordinate die Überleitungszeit angibt. Die dichteste Streuung liegt um die Mittelwerte herum. Zieht man eine Linie durch die Orte dichtester Streuung, dann zeigt sich deutlich ein Absinken der in leichter Krümmung verlaufenden Linie nach der Abszisse zu, je höher die Frequenz ist. Von dieser Kurve der Mittelwerte aus habe ich die obere Grenze des normalen Bereichs gefunden, indem ich den in der Literatur für die Überleitungszeit festgelegten Maximalwert von 0,2 Sekunden für eine Frequenz von 60 eingesetzt habe und von diesem Punkt aus eine der Mittellinie proportionale Kurve gezogen habe. Nur die Überleitungszeiten, die über die so gewonnene Linie fallen, haben wir als pathologisch gewertet. (Für eine Frequenz von 80 liegt die obere Grenze bei 0,182, für Frequenz 100 bei 0,167 und für Frequenz 140 bei 0,15 Sekunden.)

Für die Verlängerung der Überleitungszeit sind offenbar bei Lungentuberkulösen nicht nur Schädigungen des Myokards von Bedeutung. Von den 42 Fällen mit abnorm langer Überleitungszeit bei denen andere ursächliche Momente (Lues, fortgeschrittene Arteriosklerose, Mitralfehler u. ä.) auszuschließen waren, waren etwa bei der Hälfte keine sonstigen Anhaltspunkte für eine Myokardschädigung zu finden, so daß die vorhandenen mechanischen Einwirkungen als ursächliche Faktoren mit in Rechnung gesetzt werden mußten.

Besonders eindrucksvoll war ein Fall mit einer Überleitungszeit von 0,308 Sekunden bei einer Frequenz von 83. Es wurde trotz dieser erheblichen Störung die rechtsseitige Thorakoplastik vorgenommen, da die übrige Untersuchung keine Zeichen einer ernsteren Kreislaufstörung zeigte. Fünf Tage nach der Operation betrug die Überleitungszeit bei einer Frequenz von 93 nur noch 0,15 Sekunden. Hier kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, daß die Rippenentfernung eine mechanische Entspannung bedeutete.

Im Kammer-EKG. sehen wir sehr häufig abnorme Kleinheit der R-Zacke in einer Ableitung infolge der oft extremen Drehung der elektrischen Achse durch mechanische Verlagerung des Herzens. Nur wenn die Millivoltwerte in allen Ableitungen zugleich klein sind, darf man vielleicht auf eine Myokardschädigung schließen. Wir haben dieses Symptom nur selten beobachten können.

Besonderer Erwähnung bedarf das elektrokardiographische Bild, das man als „Überwiegen eines Ventrikels“ bezeichnet. Experimentell ist erwiesen, daß extreme Lageveränderungen des Herzens, wie wir sie bei der Tuberkulose so häufig finden, dieses Bild in typischer Weise erzeugen können, auch ohne eine Spur von Hypertrophie des Muskels.



Wir fanden bei Tuberkulösen mit kurzer Erkrankungszeit gleich häufig Links- und Rechtsüberwiegen, ohne einen Anhaltspunkt für entsprechende Hypertrophien, in einem Fall besonders eindrucksvoll autoptisch kontrolliert. Aus dem einzelnen EKG. kann man also bei vorhandener Herzverlagerung keinen Rückschluß auf Hypertrophie eines Ventrikels ziehen. Überblickt man aber das gesamte Material (ungefähr 100 derartige Fälle), so zeigt es sich, daß die chronischen Tuberkulösen fast ausschließlich Rechtsüberwiegen zeigen; dies entspricht offenbar der auf dem Sektions-tisch sehr häufig bei chronischer Tuberkulose feststellbaren Hypertrophie des rechten Herzens.

Andere Formveränderungen des QRS-Komplexes: Knotungen, Splitterungen, Schenkelblockkurven fanden sich extrem selten und immer nur, wenn andere Erkrankungen, besonders Lues, mitbeteiligt waren. Hingegen ergab genaue Ausmessung der Dauer des QRS-Komplexes die auffallende Tatsache, daß 52% aller Kranken eine Verlängerung über 0,1 Sekunden zeigten, und zwar 200 Fälle eine Verlängerung zwischen 0,1 und 0,11; 81 Fälle bis 0,12 und 16 Fälle über 0,12 Sekunden. Bei insgesamt 108 Fällen betrug die Dauer des QRS-Komplexes mehr als ein Drittel der Systolendauer! Die Resultate, im allgemeinen gewonnen mit dem großen Spulen-Elektrokardiographen von Siemens, wurden bestätigt bei Nachprüfungen mit einem Edelmannschen Saitengalvanometer, sowie mit dem neuen Spannungselektrokardiographen von Siemens unter Berücksichtigung von dessen kürzerer Einstellzeit. Die Zeitschreibung ( $\frac{1}{50}$  Sekunden) war in der Physikalisch-technischen Reichsanstalt geeicht. Die stärkeren Grade der Verlängerung fanden sich bei Patienten, bei denen wir nach dem ganzen übrigen Befund, z. T. auch auf Grund der autoptischen Kontrollen, annehmen durften, daß bereits eine braune Atrophie des Herzmuskels bestand, während leichtere Grade sicher auch bei noch reversiblen Veränderungen des Herzmuskels vorkommen können, wie aus der Rückbildung des Symptoms bei einigen Kranken geschlossen werden darf.

Negative T-Zacken, nicht nur in Ableitung III, sondern auch in Ableitung I. oder II. fanden sich relativ selten und ausnahmslos bei Fällen, bei denen die übrigen Befunde auf schwere Myokardschädigung schließen ließen.

Ferner scheint bei den meisten Fällen, bei denen das Intervall S T nicht isoelektrisch, sondern „in fließendem Bogen“ (Wenckebach) aus dem S oder aus dem tief abfallenden Schenkel von R unterhalb der isoelektrischen Linie der T-Zacke zustrebt, eine Myokardschädigung vorzuliegen.

Rhythmusstörungen fanden wir relativ häufig, in ungefähr 15% unserer Tuberkulösen. (Hierbei sind nicht die Sinusrhythmuschwankungen mitgezählt.) Ernstere Zeichen von Myokardschädigung fanden mir nur wenn andere Krankheiten (Lues, Myodegeneratio cordis u. ä.) mit im Spiele waren. Bei den rein tuberkulösen Erkrankungen handelt es sich in der überwiegenden Mehrzahl um mechanische Wirkungen, abgesehen von zwei tuberkulösen Erkrankungen des Herzens selbst (eine Myokard-

tuberkulose und eine Pericarditis tuberculosa). Solche mechanische Momente liegen vor bei Pleuraergüssen und -schwarten, bei röntgenologisch deutlichen Strängen, die an umschriebener Stelle am Herzen angreifen, bei künstlichem Pneumothorax, besonders mit Exsudat und bei unvollständigem Pneumothorax, wo sich sehr unangenehme Druckwirkungen auf das Mediastinum entwickeln können; diese mechanischen Wirkungen zeigen sehr häufig Abhängigkeit von bestimmten Atemphasen. Relativ häufig sind gegenüber ventrikulären Extrasystolen aurikuläre und atrioventrikuläre Extrasystolien. Diese sind deshalb bedeutungsvoll, weil sie sich öfters zu paroxysmalen Tachykardien, ferner zu partiellem Block mit Wenckebachschen Perioden, selten (nur in einem einzigen Fall beobachtet) auch zu Vorhofsflattern steigern können.

Es wird ein Fall demonstriert, bei dem während des expiratorischen Atemanhaltens einmal eine einzelne atrioventrikuläre Extrasystole, das andere Mal während der ganzen Dauer des Atemanhaltens eine Periode rein nodaler Führung auftrat; ferner ein Fall, bei dem mittels röntgenkymographischer Aufnahme der abnorme Zug am Herzen nach rechts oben und besonders nach rechts seitlich, in Richtung auf ein randständiges abgekapseltes Exsudat, zur Darstellung gebracht werden konnte; im EKG. fanden sich ventrikuläre Extrasystolen, wahrscheinlich von der Basis des rechten Ventrikels ausgehend.

#### Zusammenfassung.

Auf Grund des EKG. ist es in vielen Fällen von Lungentuberkulose möglich, eine Myokardschädigung zu erkennen. Besonders häufig sind aber die mechanischen Einwirkungen auf das Herz, die sich bis zu ernsteren Rhythmusstörungen steigern können.

#### Aussprache.

Herr Stepp (Breslau):

Wenn man öfters Kranke mit paroxysmaler Tachykardie zu behandeln hat, ist man gezwungen, alle therapeutischen Vorschläge zu berücksichtigen, da man niemals sicher ist, mit einem Mittel, das in einem Falle gewirkt hat, auch in einem anderen Erfolg zu haben. Ich verwende in der Regel zunächst Chininurethan (0,5, evtl. 0,75 g), dann Cholin chlorat. Merck intravenös oder Acetylcholinchlorhydrat subcutan vor oder nach Anwendung von Strophanthin mit Euphyllin in Traubenzucker. Kommt man nicht zum Ziel, so empfiehlt sich Apomorphin (0,02 subcutan).

Herr Peter Roussthöi (Stockholm):

In Stockholm arbeiten wir seit November mit der Kontrastströntgen-darstellung der Coronargefäße mit Versuchen an Tieren in vivo.

Wir haben die Möglichkeiten der direkten Punktion von Bulbus aortae, der Sondierung von einer peripheren Arterie aus nach Incision derselben sowie durch Punktion mit Spezialtroikart in Betracht gezogen.

Im allgemeinen haben wir Bulbus von Arteria carotis communis dextra aus mit einem Katheter sondiert, so daß sich die Spitze unmittelbar oberhalb der Aortenklappen befindet. Danach injiziert man ziemlich langsam, im ganzen bis zu 0,2–0,3 ccm mit Röntgenexponierung gegen Ende der Injektion.

Als Kontrastmittel habe ich für unsere Versuche besonders modifiziertes Thorotrast verwendet. Es besitzt eine bedeutende Röntgenopazität und wirkt hemmend auf die Koagulation, was u. a. Serienversuche zuläßt.

Gleichzeitig nimmt man ein Elektrokardiogramm mit induzierter Markierung der Exponierung auf.

Ein komparatives Studium der Coronargefäße, des Elektrokardiogrammes und wenigstens gewisser Teile der Herzrevolution wird ermöglicht dadurch, daß auch die Stellung der Klappen auf den Röntgenogrammen erhalten werden können.

Da die Methode eine Auffassung von den Coronargefäßen gibt und dem Herzbild größere Plastizität verleiht sowie eine bessere Vorstellung von den verschiedenen Abteilungen des Herzens vermittelt, habe ich die Bezeichnung Angiokardiographie vorgeschlagen.

Bei der Durchleuchtung sieht man beim Kaninchen sehr schön die rhythmische diastolische Kontrastfüllung des Bulbus, sowie den Anfang der linken Coronararterie als einen nach links rhythmisch hervorschnellenden, fadendünnen Schatten. Sein Verhalten gegenüber der diastolischen Füllung des Bulbus auf dem Schirm läßt sich aber mit dem Auge nicht mit Bestimmtheit wahrnehmen.

Möglicherweise läßt sich speziell die angegebene Sondierungsmethode auch für Untersuchungen an Menschen ausarbeiten. Technisch wäre sie u. a. von der Auswahl einer geeigneten Arterie, der erreichbaren Katheterkapazität und dem Kontrastmittel abhängig.

Die Coronararterien des Kaninchens scheinen sich angiokardiographisch normal hauptsächlich — vielleicht ausschließlich — systolisch zu füllen. Im übrigen ist bei Beurteilung der Angiokardiogramme größte Vorsicht notwendig, denn selbst relativ kleine Eingriffe oder technische Fehler scheinen die Sachlage trüben zu können.

Die Elektrokardiogramme sind in der Regel vor, während und nach der Injektion normal. Auf verschiedene Art lassen sich vorübergehend oder definitiv pathologische Zustände des Herzens mit abnormen Elektrokardiogrammen und Angiokardiogrammen herstellen.

Herr Roemheld (Hornegg):

Die alte Ansicht, daß im tachycardischen Anfall kein Exitus vorkomme, stimmt nicht. Ich habe einen Fall am 9. Tag des Anfalls verloren, den Geh. Rat v. Krehl konsultativ gesehen hat, bei dem wir alles vergeblich versucht hatten. Zwei harmlose, aber oft wirksame Methoden der Coupierung des tachycardischen Anfalls sind das Pinseln der hinteren Rachenwand mit einer Feder und vor allem die Magenspülung. Durch letztere wird oft der Anfall schlagartig coupiert, wie ich wiederholt gesehen habe.

Herr Schellong (Kiel):

Zum Vortrag des Herrn Schöne hat soeben Herr Stepp die Behandlung der paroxysmalen Tachykardie ausführlich geschildert. Auch ich habe das Cholinpräparat in Händen gehabt. Ich möchte noch ergänzend ein Mittel hinzufügen, mit dem man selbst bei organisch bedingten Tachykardien und auch bei Versagen von Cholin noch Erfolg haben kann — die Digitalis. Voraussetzung ist aber, daß man sehr große Dosen gibt. Ich habe in solchen Fällen 0,5 Fol. Digit. pro die per os oder auch rectal gegeben, 10 Tage lang oder noch länger, dazwischenherein sogar noch Strophanthin intravenös und konnte den Patienten aus dem gefährlichen Zustand herausbringen. Diese Therapie ist ultima ratio, nur für den Kliniker geeignet, der mit der Digitalisdosierung sehr gut vertraut ist.

Herr Jakobi hat aus dem zeitlichen Zusammenhang zwischen Herzkontraktion und T-Zacke auch auf den ursächlichen geschlossen. Das ist nicht erlaubt. Wir müssen uns endlich davon frei machen, den Q-R-S-

Komplex und die T-Zacke gesondert zu betrachten. Sie sind beides Teile eines Vorganges. Man erhält ja nur deswegen zwei Zacken, weil man mit zwei Elektroden ableitet und daher die Interferenzkurve schreibt; in analoger Weise kann man ja auch das Mechanogramm verzeichnen, wenn man an zwei Stellen eines isolierten Herzens Klammern befestigt und sie mit den entgegengesetzten Armen eines Hebels verbindet: dann zeigt auch die Kontraktionskurve eine „R-Zacke“ und eine „T-Zacke“. Die Klarlegung der Beziehungen zwischen mechanischer und elektrischer Tätigkeitsäußerung ist zwar eine dringende Aufgabe, man darf aber elektrischen und mechanischen Vorgang nur dann vergleichen, wenn man grundsätzlich die gleichen Registrierbedingungen einhält. Am Menschen geht das nicht. Nur der Tierversuch ist dazu geeignet, und zwar nur bei Vergleich der Kontraktionskurve eines Bezirkes mit dem einphasischen Ekg dieses Bezirkes. Alle andern Versuchsanordnungen beruhen auf unrichtiger Fragestellung. Nur so wird man zu richtigen Ergebnissen gelangen können, die auch auf die Verhältnisse beim Menschen Licht werfen können.

Herr Berger (Graz):

Berger ist in hartnäckigen Fällen von paroxysmaler Tachykardie und paroxysmalem Vorhofflimmern auch zu hohen intravenösen Chinin- und Strophantingaben und hohen oralen Digitalisgaben gegangen. Die Krankheit an sich und diese Art der Behandlung haben immer etwas Unheimliches und Gefährliches an sich. Es wäre daher von besonderer Bedeutung, Mittel zur Verhütung der Anfälle zu besitzen. Ein Teil der Fälle trägt Zeichen hormonaler Störungen pluriglandulärer Art mit thyreotischem Einschlag. Behandlung der Thyreose durch Röntgenbestrahlung der Schilddrüse und andere antithyreotische Maßnahmen sind manchmal von Erfolg begleitet. Bei einer Kranken, die durch 30 Jahre nie längere Pausen zwischen Anfällen von paroxysmaler Flimmerarhythmie hatte als 4 Wochen, sind nach der Schilddrüsenbehandlung die Anfälle seltener geworden und zum ersten Male  $4\frac{1}{2}$  Monate ausgeblieben.

Herr Hering (Köln-Lindenthal):

Aufblasung der Lunge an morphinisierten Hunden und Kaninchen hat nach einiger Zeit eine tonische Zusammenziehung der Bauchmuskeln zur Folge, an welche sich erst die Inspiration anschließt. Urethan läßt diese Tonuserscheinung nicht auftreten.

Herr Gerhard Schöne (Würzburg):

Herrn Geheimrat Hering möchte ich erwidern, daß auch Wenckebach den Carotidruck immer als erstes Hilfsmittel empfiehlt, daß er aber bei dem bekanntlich öfteren Versagen desselben die Anwendung von erprobten pharmakologischen Mitteln sehr befürwortet. Zu den Ausführungen von Herrn Geheimrat Roemheld möchte ich bemerken, daß ich bei der Anwendung des Apomorphins nicht so sehr Gewicht auf die indirekte Vagusreizung infolge des Brechaktes, sondern auf die nachgewiesene direkte Herzmuskelwirkung lege. Ich stehe im Begriffe, klinische Beobachtungen mit Apomorphin in einer Dosis, die unterhalb der des Brechzentrum erregenden liegt, anzustellen.

Herr Parade (Breslau):

Parade führte vor etwa 4 Jahren gemeinsam mit Schmidt vom gerichtlich-medizinischen Institut zu Breslau Untersuchungen aus, die sich mit der Frage der stumpfen Gewalteinwirkung auf das Katzenherz beschäftigten. Da damals Störungen der elektrokardiographisch kontrollierten Herztätigkeit nicht beobachtet wurden, fragt Parade an, ob etwa Unter-

schiede bezüglich der Gewalteinwirkung bei einzelnen Tierarten bestehen. Parade weist darauf hin, daß er vor 2 Jahren zwei Fälle beschrieben hat, bei denen auf Druck in die Herzspitzengegend erhebliche Rhythmusstörungen des Herzens auftraten; in beiden Fällen handelt es sich um Kranke mit Mitralfehlern. Schließlich weist Parade darauf hin, daß das paroxysmale Vorhofflimmern außerordentlich oft thyreotoxischer Natur ist. Das paroxysmale Vorhofflimmern thyreotoxischer Genese reagiert oft recht gut auf Behandlung mit Dijodtyrosin; es verschwindet vollkommen, wenn die Schilddrüse reseziert wird. Parade empfiehlt, auch bei Fällen von paroxysmaler Tachykardie möglichst den Grundumsatz zu kontrollieren, um der Ursache dieser Störung auf die Spur zu kommen.

Herr Schlomka (Bonn):

Herrn Geheimrat Hering ist zu entgegnen, daß in besonderen, hier nicht erwähnten Versuchen mit Ausschaltung sämtlicher Blutdruckzügler genau die gleichen Traumaeffekte erhalten wurden. Betont sei in diesem Zusammenhang nochmals die Tatsache des venösen Druckanstieges bei gleichzeitigem traumatischen Abfall des arteriellen, was ebenfalls, wie ja von Prof. Rein heute noch betont wurde, ein Beweis der kardialen Genese der traumatischen Zirkulationsstörung ist. Herrn Parade ist zu antworten, daß die Katze sich zwar im ganzen weniger empfindlich zeigt als das Kaninchen, ebenso auch gewisse Besonderheiten in der Art der Reaktion aufweist; prinzipiell besteht jedoch kein Unterschied zwischen Katze und Kaninchen. Dagegen ließ sich bei keiner der Tierarten durch einfachen Druck auf die Thoraxwand das Bild der Commotio cordis erzeugen; erforderlich hierzu ist vielmehr eine Schlagähnlichkeit des Traumas.

#### XXXIV.

### Über abgestimmte Perkussion.

Von

Erwin Bass (Göttingen).

Der Perkussionsschall ist das Ergebnis gekoppelter Schwingungen von Lunge, Brustwand und Plessimeter. Von diesen einzelnen an der Schallbildung beteiligten schwingenden Systemen hat bisher der Einfluß des Plessimeters auf den Klopfeschall so gut wie keine Beachtung gefunden. Den vorliegenden Untersuchungen liegen folgende Überlegungen zugrunde: Durch die erregende Schwingung des Plessimeters entsteht bei der Beklopfung die erregte Schwingung der Lunge und der Brustwand. Die Koppelung beider Schwingungen ist eine Kraftkoppelung. Wenn die Frequenz der erregenden Schwingung des Plessimeters mit der Frequenz der erregten Schwingung des Brustkorbes möglichst nahe übereinstimmt, so besteht innere Resonanz zwischen dem erregenden und dem erregten System. Die charakteristischen Kennzeichen des sich ergebenden Klopfeschalles müssen dann besonders deutlich hervortreten. Andererseits wird man in der Nähe dämpfender Körper, etwa im Bereich der relativen Herzdämpfung oder bei krankhafter Verminderung des Luftgehaltes der Lunge, infolge des Fehlens innerer Resonanz einen

besonders auffallenden Unterschied des Klopfeschalles feststellen können. Dadurch muß eine wesentlich schärfere Abgrenzung des sogenannten gedämpften Klopfeschalles vom normalen Schall möglich sein.

Die Verwirklichung der durch diese Überlegungen gegebenen Bedingungen wurde folgendermaßen angestrebt: Es wurde eine Reihe von 30 Messingstäben durch passende Wahl der Dimensionen auf fortlaufende Schwingungszahlen zwischen 60 und 400 Hertz abgestimmt. Die äußere Form der Stäbe war der der üblichen Plessimeter angenähert. Zum Festhalten dient ein kleiner Gummipfropf, der in einer Bohrung so angebracht wird, daß der Stab frei ausschlagen kann.

Schon bei der Erprobung mit dem Ohr ließ sich die Brauchbarkeit des Verfahrens nachweisen. Einen objektiven Aufschluß über die Eigenschaften des Klopfeschalles kann man allerdings nur an Hand graphischer Aufzeichnungen gewinnen. Wir verwenden dazu die Methode des Kondensatormikrophons in der von F. Trendelenburg ausgebildeten Form.

Die Ergebnisse können am besten am Beispiel der Perkussion der relativen Herzdämpfung erörtert werden. Der Gang der Untersuchung ist so, daß zunächst der Lungenschall im zweiten Interkostalraum links, dann der Herzschall im dritten Interkostalraum links aufgezeichnet wird. Die Auswahl der beiden Perkussionsstellen wird so getroffen, daß die eine von ihnen noch sicher im Bereich des reinen Lungenschalles, die andere im Bereich der relativen Herzdämpfung gelegen ist, so daß also zwischen beiden der Verlauf der relativen Herzgrenze anzunehmen ist. Von jeder dieser beiden Stellen werden zum Vergleich Schallbilder bei Finger-Finger-, bei gewöhnlicher Hammer-Plessimeter-Perkussion und schließlich bei Perkussion mit abgestimmten Plessimetern aufgenommen.

In Fällen mit subjektiv deutlich nachweisbarer Grenze der relativen Herzdämpfung tritt der Unterschied bei allen drei Perkussionsverfahren in den Schallbildern schon bei der einfachen Betrachtung hervor. In einem speziellen Beispiel war der Schallunterschied im objektiven Kurvenbild am deutlichsten bei Verwendung eines auf 130 Hertz abgestimmten Metallplessimeters. Über der Lunge findet man bei dieser Perkussionsart ein ziemlich lang dauerndes Nachschwingen des Klopfeschalles, das sich aus der weitgehenden Übereinstimmung der Eigenfrequenz der Lunge mit der Plessimeterfrequenz ergibt. Die bei einer derartigen Plessimeterabstimmung vorliegende innere Resonanz zwischen erregendem und erregtem System erlaubt ein besonders langdauerndes und reines Ausschlagen der für den Schall der lufthaltigen Lunge charakteristischen tiefen Eigenschwingungen in dem betreffenden Frequenzgebiet. Über der relativen Herzdämpfung fehlen bei Anwendung desselben abgestimmten Plessimeters diese Nachschwingungen vollständig. Demgegenüber sind bei der Finger-Finger- und bei der gewöhnlichen Hammer-Plessimeter-Perkussion (Elfenbeinplessimeter) die Schallunterschiede subjektiv und objektiv wesentlich geringer, wenn auch immerhin erkennbar (Demonstration).

Einen besonderen Prüfstein für das Verfahren bilden die Fälle, in denen die relative Herzdämpfung mit den üblichen Methoden nur wenig

überzeugend abzugrenzen ist. Die Verhältnisse lassen sich an Hand eines zweiten Beispiels erörtern (Demonstration). In diesem Fall war bei der Finger-Finger- und bei der gewöhnlichen Hammer-Plessimeter-Perkussion kein eindeutiger Unterschied in den Schallbildern über der Lunge und über der relativen Herzdämpfung zu erkennen. Bei Anwendung eines auf 140 Hertz abgestimmten Plessimeters wird die Schallgrenze subjektiv deutlich erkennbar und auch die Schallbilder zeigen entsprechende Unterschiede. Die Schwingungen des Lungenschalles zeigen gegenüber denen des Herzschalles größere Amplituden und langsamere Frequenz.

Um die Ergebnisse in diesem Fall noch überzeugender darzustellen, als es bei der einfachen Betrachtung der Schallkurven möglich ist, wurden die einzelnen Schallkurven harmonisch analysiert, wobei die relativen Teiltonamplituden der vorliegenden Schallgemische in Abhängigkeit von den Frequenzen der einzelnen Teiltöne in Diagrammform dargestellt wurden. Der Unterschied im Verlauf der Diagramme ist ein Maß für den bestehenden Schallunterschied. Bei Finger-Finger-Perkussion sind die beiden Analysendiagramme von Lungen- und Herzschall in dem vorliegenden Fall fast identisch; der Unterschied ist nur sehr klein, was dem subjektiven Hörbefund entspricht. Ein wesentlich deutlicherer Unterschied der beiden Diagramme ergibt sich bei der Anwendung der gewöhnlichen Hammer-Plessimeter-Perkussion. Man stellt hier vor allem fest, daß der Herzschall deutlich höher liegt als der Lungenschall; speziell in den höheren Teiltönen sind die relativen Teiltonamplituden deutlich größer als im Lungenschall, bei dem gerade die tiefsten Teiltöne besonders hervortreten. Noch größere Unterschiede zeigen die Analysendiagramme bei Anwendung des auf 140 Hertz abgestimmten Plessimeters. Die Lungenschallkurve zeigt zwei scharf begrenzte Maxima beim zweiten und vierten Oberton (74 und 148 Hertz) der Grundperiode. Daraus ergibt sich, daß die Lunge in zwei bevorzugten in harmonischem Verhältnis stehenden Frequenzen schwingt. Es wird also durch die erregende Plessimeterfrequenz von 140 Hertz auch der nächst tiefere Eigenton der Lunge angestoßen, so daß er im Klangcharakter deutlich als Maximum hervortritt. Auch bei der relativen Herzdämpfung zeigt der Schall zwei Gipfel bei denselben Obertönen, begreiflicherweise, denn das Herz ist ja zum Teil von Lungengewebe überlagert. Der tiefere Eigenton der Lunge bei 74 Hertz kommt aber hier nur mit wesentlich kleinerer Amplitude zur Ausbildung. Im übrigen zeigen die Teiltonamplituden des Herzschalles in den höheren Frequenzen größere Relativwerte als die des Lungenschalles.

Eine Reihe anderer Fälle ergab ganz ähnliche Befunde. Das ausführlich dargestellte Beispiel ist für die hier vorliegenden Verhältnisse typisch.

Aus den Ergebnissen lassen sich folgende Schlüsse ableiten:

Das lufthaltige Lungengewebe ist als akustisch wohl definierter Schwingungskörper mit charakteristischen Eigenfrequenzen aufzufassen, die in harmonischen Beziehungen zu einander stehen.

Die Eigenschwingungen der lufthaltigen Lunge lassen sich perkussorisch am besten und reinsten auslösen, wenn das Plessimeter auf die Eigentöne der Lunge so abgestimmt ist, daß zwischen beiden Systemen innere Resonanz besteht. Das Fehlen innerer Resonanz im Bereich sogenannter Dämpfungen des Klopfeschalles läßt die Schallunterschiede deutlicher hervortreten, als es bei den bisher üblichen Verfahren der Fall ist. Dies läßt sich speziell für die Perkussion der relativen Herzdämpfung im einzelnen nachweisen. Aber auch bei infiltrativen Lungenerkrankungen liegen bereits entsprechende Befunde vor, auf deren eingehendere Diskussion hier jedoch zunächst verzichtet werden kann.

Die aus den vorliegenden Befunden sich ergebende Forderung der Abstimmbarkeit des Plessimeters läßt sich am besten durch Verwendung von Metall als Plessimetermaterial verwirklichen.

Der Vorteil der indirekten Perkussion gegenüber der direkten liegt darin, daß durch Finger oder Plessimeter die Schallabstrahlung verbessert wird. Die Schallabstrahlung hängt ab von der Schallhärte des Plessimetermaterials. Die Schallhärte wächst mit dem spezifischen Gewicht und der Schallgeschwindigkeit in dem betreffenden Material. Daher sind Metalle wegen ihrer größeren Schallhärte bessere Schallstrahler als etwa Elfenbein oder Plessimeterfinger.

Das Metallplessimeter hat den doppelten Vorzug der Abstimmbarkeit und der größeren Schallhärte. Die Notwendigkeit der Abstimmung ergibt sich aus der oben begründeten Forderung nach innerer Resonanz zwischen erregendem und erregtem System. Die Steigerung der Schallhärte begünstigt die Schallabstrahlung und trägt damit zur besseren Unterscheidbarkeit der einzelnen Schallqualitäten bei. Der Unterschied in der Leistung der Finger-Finger-Perkussion und der Hammer-Plessimeter-Perkussion ist weniger in den Eigenschaften des klopfenden Instrumentes, als in der Schwingungsfähigkeit und in der Eigenfrequenz, sowie in der Schallhärte des beklopften mit dem Thorax in Kraftkoppelung befindlichen Plessimeters begründet.

Damit finden die erhobenen Befunde ihre Erklärung in einfachen schwingungsmechanischen Überlegungen.



XXXV.

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Leipzig.

**Über Änderungen in der tonischen Ausgangslage  
der Atmungsmuskulatur.**

Von

**R. Schoen und J. Hempel (Leipzig).**

Mit 2 Abbildungen.

Die ärztliche Erfahrung lehrt, daß das Zusammenspiel des muskulären Atmungsapparates mannigfachem Wechsel unterliegt. Die Ruhigstellung, das Nachschleppen, die Erweiterung eines Thoraxteils geben uns wichtige diagnostische Hinweise. Die großen Verschiedenheiten der Stellung und der Exkursionsbreite des Zwerchfells kennen wir durch das Röntgenbild.

Es liegt nahe, für die Erklärung solcher klinisch wichtigen Vorgänge den wechselnden Spannungszustand der Atmungsmuskulatur verantwortlich zu machen. Doch sind die physiologischen Voraussetzungen dafür noch unbekannt. Bisher ist die Atmung nur wenig unter dem Gesichtspunkt der tonischen Muskelfunktion betrachtet worden. Vor kurzem hat W. R. Heß<sup>1</sup> in Versuchen am eröffneten Thorax gefunden, daß der Grundtonus des Zwerchfells unabhängig von den Hering-Breuer'schen Schaltreflexen durch die Lungenfüllung reflektorisch beeinflusst wird und daß die Tonuslage maßgebend für Amplitude und Frequenz der Zwerchfellbewegungen ist. Wir versuchten das Zusammenwirken der verschiedenen an der Atmung beteiligten Muskelgruppen bei intaktem Thorax zu erfassen und registrierten gleichzeitig Lage und Bewegungen des Zwerchfells und verschiedener Stellen des Thorax bei Kaninchen im Urethanschlaf unter wechselnden Bedingungen. Die Zwerchfellkuppen wurden vom Abdomen aus durch angeschlungene Fäden mit Keath-Lukashebeln verbunden.

Am besten zeigen einige Beispiele<sup>2</sup>, wie die tonische Ausgangslage von Zwerchfell und Thorax sich ändert und wie dadurch die Bewegungen beeinflußt werden. Besonders geeignet zum Studium von Tonusänderungen ist der Zustand, in welchem störende Bewegungen fortfallen, nämlich die Apnoe. Wir erzeugten sie auf sehr verschiedene Weise: reflektorisch durch Einführung irrespirabler Gase in die oberen und unteren Luftwege, durch Überventilation, Vagusreiz oder durch intravenöse Injektion erregender und lähmender Gifte. Die Apnoereaktion verlief in zwei verschiedenen Formen, die wir als schlaffe und gespannte Apnoe bezeichnen möchten.

---

<sup>1</sup> Heß, W. R., Pflüg. Arch. f. ges. Physiol. **226**, 198, 1930.

<sup>2</sup> Erscheint ausführlich im Arch. f. exper. Path. 1933.

Die schlaffe Apnoe (Abb. 1), wie sie z. B. beim Kratschmer-Reflex durch Einblasen von Tabakrauch in die Nase entsteht, geht mit völliger expiratorischer Erschlaffung des Zwerchfells, also gegenüber der normalen Expiration mit einem erheblichen Tonusverlust einher. Gleichzeitig kommt der Thorax in stärkere Expirationslage, besonders die obere Partie. Die untere Thoraxhälfte macht eine zweiphasische Bewegung, indem die starke Erschlaffung des Zwerchfells eine passive Erweiterung in inspiratorischer Richtung verursacht und dadurch die expiratorische Lageverschiebung überkompensiert. Die schlaffe Apnoe ist also charakterisiert durch gleichzeitige Tonusabnahme des Zwerchfells und der thorakalen Atmungsmuskeln.

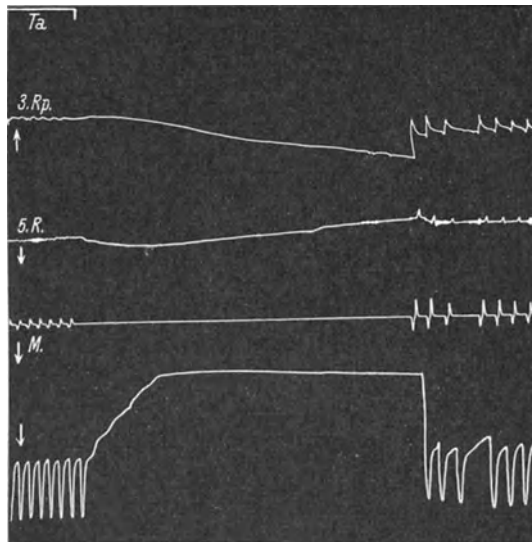


Abb. 1. Schlaffe Apnoe. Bedeutung der Kurven von oben nach unten: 3. und 5. Rippe rechts, Mareysche Kapsel und rechtes Zwerchfell. Ta: Einblasen von Tabakrauch in die Nase, bei Atmung durch die Trachealkanüle. — Synchronkymographion 1 Sek. = 1 mm.

Die gespannte Apnoe bietet das Spiegelbild der schlaffen Form. Wir erhielten sie nach Reizung der tiefen Luftwege (Abb. 2), nach Hyperventilation, Adrenalin, Hypophysin und atmungserregenden Mitteln. Der Atemstillstand erfolgt mit inspiratorischer Tonussteigerung von Zwerchfell und Thorax, die erheblich über das vorherige Niveau der Inspiration hinausgeht. Hier wird auch die untere Thoraxhälfte erweitert trotz des verstärkten Zuges des Zwerchfells. Die inspiratorische Tonuszunahme der thorakalen Atmungsmuskeln überwiegt; in anderen Fällen überwiegt das Zwerchfell.

Ebenso verschieden wie die beiden Formen des Atemstillstands ist der zugehörige Wiederbeginn der Atmung. Nach der gespannten Apnoe beginnt die Atmung mit kleinen, allmählich mit der Abnahme

des gesteigerten Tonus größer werdenden Amplituden des Zwerchfells und mit rascher Frequenz. Nach der schlaffen Apnoe (Abb. 1) dagegen sind die Atemexkursionen von Anfang an groß, die Frequenz ist niemals beschleunigt, häufig verlangsamt. Die Steigerung des schlaffen Tonus erfolgt entweder plötzlich, stufenförmig mit der ersten Inspiration bis zur ursprünglichen Höhe oder allmählich.

So auffallend die beiden verschiedenen Apnoeformen sind, so müssen wir das Wesentliche und prinzipiell Wichtige doch in der Phase des Wiederbeginns der Atmung sehen. Wir finden nämlich die gleichen Typen auch ohne daß Apnoe vorherging, bei Erregung die inspiratorische Tonuszunahme mit Beschleunigung und häufig verkleinerten Amplituden der Zwerchfellkurve, bei Lähmung oder Abklingen einer Erregung die expiratorische Tonusabnahme mit langsamer Frequenz und großen Amplituden.

Die Veränderungen von Frequenz und Amplituden bauen sich im Heßschen Sinne auf Umstellung der tonischen Ausgangslage auf. Wir haben es offenbar mit Grundformen der Erregung und Lähmung der Atmung zu tun, welche ihren extremen Ausdruck in den Spezialfällen der gespannten und schlaffen Apnoe finden. Das Zwerchfell reagiert mit Tonuszunahme ohne Amplitudenvergrößerung bei Atmungserregung. Am Thorax finden wir im Gegensatz zum Zwerchfell Zunahme der inspiratorischen Ausgangslage zugleich mit Amplitudenvergrößerung. Diese bewirkt vor allem das gesteigerte Atemvolumen bei Erregung der Atmung. Die Tonus- und Bewegungsfunktion, die im Zwerchfell vereint ist, verteilt sich am Thorax anscheinend auf verschiedene Muskelgruppen, wobei den Interkostalmuskeln vornehmlich die Tonusfunktion zukommt. Oft bedarf es einer tiefen, seufzerartigen Inspirationsbewegung, um nach Art eines Stellreflexes eine inspiratorische Niveauänderung des Thorax herbeizuführen. Das Zwerchfell, welches sich auch bei einseitigen Eingriffen stets als funktionell einheitlicher Muskel<sup>1</sup> verhält, reagiert auf Atmungsreize empfindlicher und stärker als der Thorax. Der Apnoereiz wird am Zwerchfell zuletzt und am kürzesten wirksam. Seine überragende Bedeutung und Sonderstellung als Atmungs-

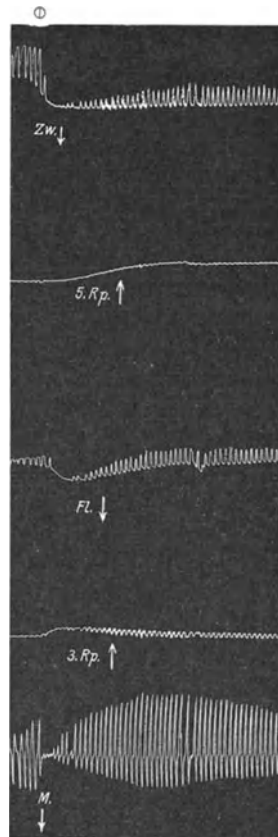


Abb. 2. Gespannte Apnoe. Bedeutung der Kurve von oben nach unten: Rechtes Zwerchfell, rechte 5. Rippe, Flanke (8. Rippe), 3. Rippe rechts, Mareysche Kapsel. Die kleinen Pfeile bedeuten die Inspirationsrichtung; beim Zeichen Einblasen von Tabakrauch in die Trachealkanüle. Synchronkymographion 1 mm = 1 Sek.

<sup>1</sup> Hempel, J., Arch. f. exper. Path. 168, 359, 1932.

muskel zeigt sich auch darin, daß es an der Enthirnungsstarre im Gegensatz zur Thoraxmuskulatur nicht teilnimmt.

Die beiden Formen der gespannten und schlaffen Apnoe, von welchen wir ausgegangen sind, finden sich wieder in der periodischen Atmung. Nicht nur die Lähmung, wie bisher stets angenommen, sondern ebenso die Erregung der Atmung kann zu Apnoe und Periodizität führen. Die periodische Atmung nach Hypophysin, Adrenalin und wahrscheinlich auch nach Überventilation gehört zum gespannten Typ. Wir finden dabei auch im Experiment den charakteristischen Decrescendo- und Crescendotyp des echten Cheyne-Stokes. Beim schlaffen Typ der periodischen Atmung fehlt dieses Ab- und Anschwellen der Atemtiefe, dafür sehen wir den Biotschen Typ der Gruppenatmung mit großen Amplituden. Diese experimentellen Befunde zeigen die Bedeutung der Tonuslage auch für die periodische Atmung; wie weit sie auf die menschliche Pathologie zutreffen, muß vorerst offen bleiben.

Die Beobachtungen zeigen, wie wichtig die Änderungen in der tonischen Ausgangslage der Atmungsmuskeln, der Erfolgsorgane der Atmung, für den Atmungseffekt sind. Die Tonuslage gestaltet den Atmungsraum durch Zwerchfellstand und Thoraxstellung und dient zugleich als Grundlage für Ausmaß und Frequenz der Bewegungen. Diese Betrachtungsform, welche die unter verschiedenen Bedingungen wechselnde Konstellation in der Peripherie berücksichtigt, ist, besonders für die Klinik, nicht minder wichtig wie das Studium des Atmungsproblems von anderen, bisher gebräuchlichen Gesichtspunkten aus.

## XXXVI.

### **Über eine alte Streitfrage der Atemmechanik.** (Über den Unterschied von Dehnbarkeit und Retraktionskraft.)

Von

**K. v. Neergaard** (Zürich).

Mit 1 Abbildung.

Auf dem Wege zu immer besserem Verständnis der physiologischen und pathologischen Atemmechanik liegt seit langem ein großer Stein des Anstoßes: zwei Anschauungen stehen sich schroff gegenüber, beide gut begründet. Wer sich näher mit diesen Fragen beschäftigen wollte, mußte sich für eine der Auffassungen entscheiden, für die, die ihm wichtiger oder besser gestützt erschien. Beide berühren so wichtige Fragen mit so weitgehenden Konsequenzen, daß wir unbedingt versuchen müssen, zu einer Lösung zu kommen. Die Lösung soll hier versucht werden.

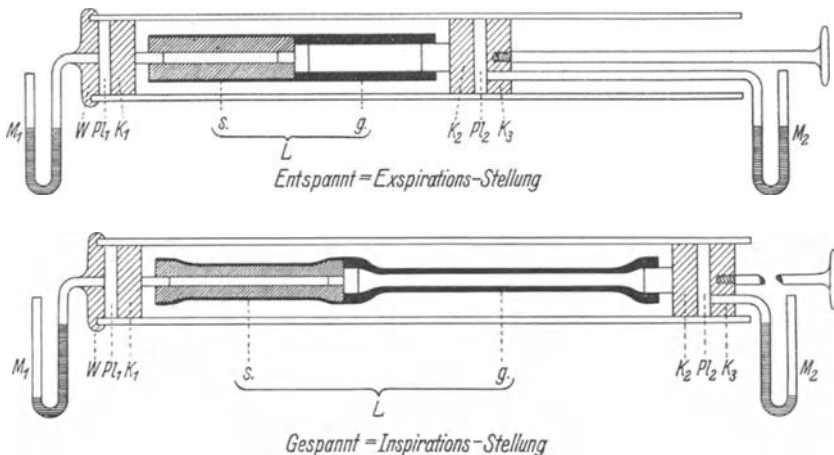
Zu diesem Zweck müssen wir uns aber Rechenschaft geben über das Wesentliche der widerstreitenden Ansichten.

Zunächst die ältere Auffassung. Danach ist die „Elastizität“ der Lunge in den verschiedenen Teilen recht ungleich. Nachdem ich an dieser Stelle vor einigen Jahren zeigen konnte, daß das Bestreben der Lunge, sich zusammenzuziehen, nur zu einem kleinen Teil auf der echten Elastizität des Gewebes, zum weitaus größeren Teil auf der Oberflächenspannung der Alveolen beruht, dürfen wir hier und im folgenden korrekterweise nicht mehr von der Elastizität, sondern vom Retraktionsvermögen der Lunge sprechen. Auch der Begriff „Dehnbarkeit“ wäre erlaubt. Da wir es aber im wesentlichen mit Kräften zu tun haben, die für die Atemmechanik bestimmend sind, ist der Begriff der Retraktionskraft vorzuziehen, die demnach aus der Summe von Elastizität des Parenchyms und der Oberflächenspannung in den Alveolen besteht.

Um diese Begriffe noch klarer zu fassen, ist die Retraktionskraft diejenige Kraft (gemessen in cm H<sub>2</sub>O Unterdruck im Pleuraspalt oder im absoluten Maßsystem gr/cm<sup>2</sup> der Oberfläche), die bei dem momentanen Entfaltungsgrad der Lunge der Zusammenziehung entgegenwirkt. Sie ist also abhängig vom Dehnungsgrad. Damit kommen wir mit unserer Definition in nächste Nachbarschaft des Elastizitätsmoduls. Dieser Begriff ist von Rohrer, v. Neergaard, Wirz eingehend für die Verhältnisse der Lunge diskutiert. Aber dieser letzte Begriff ist in der früheren Form durch die Erkenntnis von der Bedeutung der Oberflächenspannung hinfällig geworden und bedarf neuer theoretischer Durcharbeitung. Es soll daher hier auf diese theoretische Fassung verzichtet werden und statt dessen von dem Sammelbegriff der Retraktionskraft die Rede sein. Wir müssen uns dabei bewußt bleiben, daß der prozentuale Anteil der beiden Teilkomponenten der Retraktionskraft ein verschiedener ist, je nach dem Dehnungsgrad und ferner, daß die Hauptkomponente, die Oberflächenspannung dort in Fortfall kommt, wo unter pathologischen Verhältnissen die Alveolen mit Flüssigkeit gefüllt sind.

Vor allem von den paravertebralen Partien, den hilusnahen und den Lungenspitzen, hat man schon normalerweise eine geringere Dehnbarkeit angenommen wie von den vorderen, unteren und seitlichen Teilen. Noch viel größer wird die Differenz unter pathologischen Verhältnissen. Die Thoraxkapazität nimmt nach Tendeloo inspiratorisch in den paravertebralen und kranialen Partien am wenigsten zu, während nach allen anderen Richtungen, sowohl caudal- als lateralventralwärts die Zunahme größer wird. Da nach Tendeloo die örtliche Kraft beschränkt und klein ist — eine Auffassung, die allerdings schon von Rohrer widerlegt ist —, so werden bei Annahme gleicher Dehnbarkeit aller Lungenbläschen die paravertebralen und kranialen am wenigsten erweitert. Dazu kommt noch der die Entfaltung hemmende Einfluß der dickeren centralen und kranialen Bronchien. Weiter nimmt Tendeloo an, daß in diesen Partien die dehnende Kraft noch geringer ist, was aus seinen Anschauungen über die örtliche Begrenzung dieser Kraft folgt. Die caudalen, lateralen und diaphragmalen Partien hätten die größte Volumschwankung wegen größter Dehnbarkeit und größter dehnender Kraft. An neueren Untersuchungen seien hier die Arbeiten von Tendeloo und Metz, sowie die

von Thies unter Rössle genannt. Die ersteren Autoren haben Streifen aus den verschiedenen Teilen der Lunge herausgeschnitten und die lineare Elastizität dieser Streifen gemessen. Thies hat mit dem Goldenmeisterschen Elastometer einen Einblick in das Verhalten der verschiedenen Lungenpartien am ganzen Organ zu gewinnen versucht. Gegen beide Wege lassen sich schwere Bedenken geltend machen. Aber bei den großen methodischen Schwierigkeiten muß jeder Weg, der Aussicht bietet, versucht werden. Thies weist auf die rasche Fortpflanzung von Stößen auf die Lunge hin und nimmt einen gleichmäßigen Luftwechsel in der ganzen Lunge bei normaler Atmung an, der sich erst bei forcierter und pathologischer Atmung ändert. Ähnlich äußert sich Rohrer, der bei tiefer Atmung für die centralen Partien infolge der Hemmung durch die Bronchien eine um ein Drittel geringere Ventilation annimmt, während



dieselbe an der Oberfläche auch bei vertiefter Atmung überall gleich ist. Er fand auch bei forcierter Atmung keine Pleuradruckdifferenzen.

Diesen Auffassungen stand die zweite bisher diametral gegenüber. Rohrer hatte in seinen grundlegenden Untersuchungen über die Physiologie der Atemmechanik theoretisch das Postulat aufgestellt und es auch tierexperimentell zu stützen versucht, daß über den verschiedenen Lungenpartien der Pleuradruck im wesentlichen überall gleich sei und sich bei Atembewegungen überall gleichsinnig und in gleichem Maße verändere. Der Pleuradruck ist aber das Maß für die Retraktionskraft der Lunge, denn beide Kräfte halten sich das Gleichgewicht. Mit Wirz konnte ich in eingehenden Untersuchungen diese Anschauungen experimentell mit sehr exakten Methoden am lebenden Menschen bestätigen, sofern keine Pleuraverwachsungen bestehen. Ja selbst wenn einzelne Lungenpartien pathologisch verändert sind, scheint bei freier Verschieblichkeit der Pleuradruck überall gleich zu sein. Dem entsprechend mußte also gefolgert werden, daß das Retraktionsvermögen wenigstens unter physiologischen Verhältnissen überall gleich sei. Die dieser Auffassung zugrunde liegenden

Messungen halten einer Kritik entschieden besser stand wie die zur Stützung der erstgenannten Ansicht verwendeten Methoden. So hat auch Thies in jüngster Zeit nach eingehender Berücksichtigung beider Ansichten sich für normale Verhältnisse der zweiten Auffassung zugeneigt.

Eine Lösung dieses Widerspruches scheint aber nun doch möglich. Die Gesetzmäßigkeiten, die hier gelten, lassen sich am besten an einem schematischen Modell darstellen, das in der Abbildung wiedergegeben ist. I entspricht dem Spannungszustand im Expirium, II dem Dehnungszustand der Lunge in Inspirationsstellung. Denken wir uns eine große Injektionsspritze. In derselben befinde sich außer dem gewöhnlichen Kolben (K 3) mit Stempel noch zwei bewegliche Kolben (K 1 und K 2), zwischen denen zwei aneinander geheftete Gummischläuche ausgespannt sind (s und g L). Die beiden Stücke Gummischlauch sind gleich lang, aber s ist dickwandig, g außen gleich dimensioniert, aber dünnwandig. Außerdem sind noch zwei Wassermanometer angebracht, M 1 an der Stelle des Nadelansatzes, M 2 durchbohrt den Kolben K 3.

W 1 entspreche der Wirbelsäule, Pl 1 dem Zwischenraum zwischen dem Spritzenende und K 1 sei eine paravertebrale Partie des Pleuraspalt, K 1 die Pleura visceralis. s L, der dickwandige Gummischlauch entspricht einem schlecht dehnbaren Teil der Lunge, g L einem gut dehnbaren. K 2 und Pl 2 seien ein Stück Pleura visceralis bzw. Pleuraspalt in den vorderen Partien der Lunge, Pl 1 und K 1 entgegengesetzt. K 3 ist die Brustwand, auch ein etwa parasternal gelegener Teil.

In Expirationslage (I) ist die Lunge s und g L entspannt und die Manometer M 1 und M 2 zeigen paraventral und parasternal in gleicher Weise das Fehlen eines Druckgefälles: Pleura- und Außendruck sind gleich.

Bei der Inspiration (II) ziehen wir den Kolben 3 heraus. Da in Pl 2 ein Unterdruck entsteht, folgt K 2, und dementsprechend werden die Gummischläuche gedehnt, nehmen wir an, im ganzen auf das Doppelte. Der Teil s, der dickwandige, wird sich aber nur wenig verlängern, während g, der gut dehnbare, dünnwandige, fast auf das Doppelte ausgezogen wird. M 1 und M 2 zeigen an, daß in Pl 1 der gleiche Unterdruck herrscht wie in Pl 2. Übertragen wir das auf den Organismus, so hat sich bei der Inspiration die vordere Brustwand (K 3) von der Wirbelsäule W 1 entfernt und die Lunge ist gespannt worden, sie hat sich entfaltet. Aber in den schlecht dehnbaren Partien s L ist sie nur wenig gedehnt, in den gut dehnbaren g L umso stärker. Die Spannung, unter der sie steht, und das ist nun das Wesentliche, ist überall dieselbe, bestimmt durch die Kraft, mit der am Spritzenstempel K 3 gezogen wird, bzw. bestimmt durch die Kraft der Inspirationsmuskeln, die die vordere Thoraxwand von der Wirbelsäule entfernen. Dementsprechend ist auch der Unterdruck im Pleuraspalt, wie er von den Manometern M 1 und M 2 angezeigt wird, in der Nachbarschaft der schlecht dehnbaren Lunge genau gleich weit unterhalb des atmosphärischen Außendrucks wie in der Nachbarschaft der vorderen, stark gedehnten Lungenpartien.

Wenn die genannte zweite Auffassung behauptet, daß der Pleuradruck im wesentlichen überall gleich sei — auf die geringen Abweichungen

durch den hydrostatischen Druck der Lunge soll hier nicht eingegangen werden — und damit die Retraktionskraft der Lunge auch gleich sei, so stimmt das, d. h. es besagt, daß die Spannung, unter der die Lunge steht, in den schlecht dehnbaren Stellen der Lunge dieselbe ist wie in den gut dehnbaren. Aber dementsprechend ist die Dehnungsgröße in den schlecht dehnbaren Partien viel geringer wie in den gut dehnbaren.

Der Einwand, daß es sich im Modellversuch vorwiegend um lineare, in Wirklichkeit aber um dreidimensionale Vorgänge handelt, ist nicht stichhaltig. Die Gesetzmäßigkeit bleibt im Prinzip dieselbe. Schematisch können wir uns vorstellen, daß statt des doppelten Gummischlauches  $s$  und  $g$   $L$  sich zwei luftgefüllte, gleich große, aber verschieden dickwandige Gummiballen im Inneren der Spritze befinden. Der dünnwandige wird sich beim Zuge am Spritzenstempel viel stärker ausdehnen wie der dickwandige.

Auch die früher aufgestellten Gesetzmäßigkeiten zwischen Pleura-druck bzw. Retraktionskraft der Lunge und Volumzuwachs, also des Elastizitätsmoduls bestehen zu Recht. Es ist aber der Zusatz anzubringen, daß die so gemessenen Größen Mittelwerte für die ganze Lunge darstellen und nichts aussagen können über die einzelnen Teile.

Die nächste wichtige Aufgabe der Atemmechanik ist daher die Messung des Elastizitätsmoduls der einzelnen Lungenpartien unter physiologischen und vor allem pathologischen Verhältnissen. Daß die bisherigen Methoden hier nur erste Versuche bedeuten, ist klar. Den Anforderungen, die wir stellen müssen und die ich für die ganze Lunge früher schon erfüllt habe, genügen sie nicht. Die methodische Aufgabe ist eine recht schwierige, umso mehr als dabei klar und deutlich die Teilkomponenten der gesamten Retraktionskraft, die echte Gewebselastizität und die Rolle der Oberflächenspannung getrennt für sich bestimmt werden müssen. Erst dann können wir etwas aussagen, wie die verschiedenen Teile der Lunge an der Ventilationsaufgabe teilnehmen und wieweit pathologische Prozesse verschiedenster Art diese Aufteilung der Arbeit verändern. Da zweifellos mit der Ventilationsgröße auch die Zirkulation beeinflußt wird, so werden wir erst anschließend Einblick in diese wichtigen, schon seit Jahrzehnten diskutierten Fragen bekommen. Bei der Beeinflussung der Durchblutung ist wiederum zu berücksichtigen, daß die Spannung, der Unterdruck in anderer Art wirkt, und zwar auf gut und schlecht dehnbare Lungenpartien in gleicher Weise, wie die Veränderungen des Gefäßkalibers, der Gefäßlänge und damit der Strömungswiderstände in den Gefäßen, die von Volumzuwachs oder -abnahme abhängig und daher in gut und schlecht dehnbaren Partien verschieden sind. Leider können wir damit in Zukunft z. B. aus den Durchblutungsverhältnissen einer Pneumothoraxlunge keinen Schluß mehr ziehen, ob und in welchem Maße die festgestellten Zirkulationsveränderungen nur die gesunden oder nur die pathologisch veränderten Partien betreffen.

Auch über folgenden wichtigen Punkt, der sich aus dem Gesagten ergibt, müssen wir uns Rechenschaft geben. Sobald durch Atelektase oder Exsudation in die Alveolen die Oberflächenspannung als wichtigste



Retraktionskraft in einer Lungenpartie ausgeschaltet ist, werden ohne Veränderung der Gewebselastizität die Dehnbarkeitsverhältnisse für diese Partie grundlegend geändert. Das muß dazu führen, daß durch Abnahme der Retraktionskraft die Neigung dieser Partie zu noch größerem Exsudataustritt in die Alveolen vergrößert wird. Denn durch den Fortfall der Oberflächenspannungsretraktion ist dieser Teil der Lunge auf längere Sicht, soweit nicht die schwere Verschieblichkeit des Exsudates kurzfristige Veränderungen hindert, leichter entfaltbar wie die lufthaltigen Partien. Die Beeinflussung dieser Mechanismen kann aber hier nur angedeutet werden. Für konkrete Verhältnisse müssen die Kräfte unter eingehender Heranziehung der neugewonnenen Erkenntnisse von den Teilkomponenten der Retraktionskraft von neuem durchgearbeitet werden.

Zusammenfassen läßt sich das Ergebnis dahin, daß der Widerspruch zwischen den beiden Auffassungen in der Atemmechanik gelöst ist. Der Pleuradruck und damit die Retraktionskraft der Lunge, die Spannung der Lunge ist überall dieselbe, aber der Volumzuwachs der einzelnen Lungenpartien ist je nach ihrer Dehnbarkeit ein verschiedener. Die bei den bisherigen Messungen des Volumelastizitätsmoduls der Lunge erhaltenen Werte sind ein Integrationswert, der nichts über die Eigenschaften einzelner physiologischer oder pathologisch veränderter Lungenpartien aussagt. Die Konsequenzen für die Lehre von der Durchblutung der Lunge und die Teilnahme der verschiedenen Lungenpartien an der Ventilation wurden angedeutet.

### XXXVII.

## Die fraktionierte Alveolarluftanalyse.

Von

Privatdozent Dr. Fritz Tiemann (Kiel).

Mit 2 Abbildungen und 2 Tabellen.

Die bisherigen Methoden zur Gewinnung und Analyse der Alveolarluft erfassen fast immer nur die Gesamtmenge oder eine Teilmenge, von der auf die Gesamtmenge in ihrer Zusammensetzung Rückschlüsse gezogen werden. Ob das in Form des Haldane-Pristley-Verfahrens oder in einer der vielen Modifikationen geschieht, ist für die heutige Fragestellung gleichgültig. Alle diese Untersuchungsmethoden haben zur Voraussetzung, daß eine annähernd gleichmäßige Zusammensetzung der Alveolarluft vorhanden ist.

Die fraktionierte Alveolarluftanalyse setzt es sich zum Ziel, aus der Gesamtalveolarluft mehrere Einzelproben zu entnehmen, um so an Stelle der unsicheren Annahme einer gleichmäßigen Zusammensetzung den exakten Beweis oder Gegenbeweis antreten zu können. Krogh und Lindhard, Siebeck und besonders Sonne haben ja bereits den Beweis erbracht,

daß nicht in allen an der Atmung beteiligten Lungenabschnitten gleichstarke Austauschvorgänge vorhanden sind. Auf den Arbeiten dieser Autoren, auch soweit sie methodisch von Bedeutung sind, habe ich aufgebaut.

Die von mir angewandte Apparatur ermöglicht die Entnahme von sechs Luftproben zu jedem beliebigen Punkt der Atmungsphase. Die durch Hg. evakuierten Gassammelgefäße von je 50 ccm Inhalt sind an einen Mehrwegehahn angeschlossen. Das Mittelstück dieses Hahnes ist besonders konstruiert; es vermeidet einen schädlichen Raum in der Apparatur durch besondere Anordnung der luftzuführenden Glasrohre und trägt endlich ein Rückschlagventil. Vom Gipfelpunkt einer gewöhnlichen Einatmung beginnend wird die Ausatemungsluft in langsamem

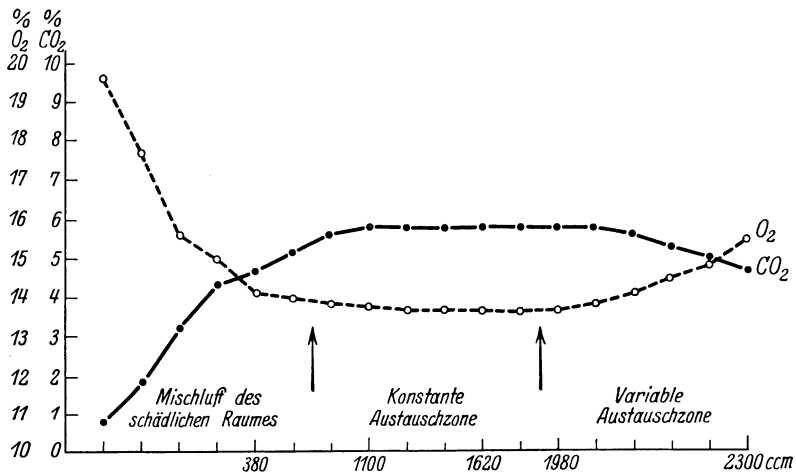


Abb. 1. Zusammengesetzt aus drei verschiedenen Analysen (Schema).

Strome durch den Apparat geblasen und am hintergeschalteten Spirometer oder Gasuhr der Zeitpunkt der Füllung der Rezipienten festgestellt.

Es ist möglich, mit dieser Apparatur die noch unklaren Verhältnisse des schädlichen Raumes zu untersuchen und insbesondere der von Siebeck betonten Frage der Variabilität dieses Raumes nachzugehen. Darüber werde ich später berichten, heute spreche ich ausschließlich über die eigentliche Alveolarluft.

Die Größe des gasaustauschenden Gebietes ist bei lungen- und kreislaufgesunden Menschen variabel. Bei Körperruhe und dementsprechender ruhiger Atmung findet sich am Schlusse der Ausatemungsluft (Restluft) eine Luftmenge, die mehr O<sub>2</sub> und weniger CO<sub>2</sub> als die vorausgehende Ausatemungsluft enthält. Die Werte können bis zu 1,5% für beide Gasarten schwanken. Volumenmäßig kommen etwa 100 bis maximal 300 ccm in Betracht, wozu aber noch der Inhalt des schädlichen Raumes mit 140 ccm hinzuzurechnen wäre (Abb. 1).

Hyperventilation bei Körperruhe durch frequente flache Atmung oder auch durch langsame tiefe, ferner Körperanstrengungen, die zur

Änderung des Atemtypus führen, beseitigen diese Zone, es erfolgt jetzt in allen Lungenabschnitten gleichmäßig der Gasaustausch. Die Verhältnisse sind reversibel, man hat den Eindruck einer zweckmäßigen Anpassung der Lunge an die Größe des Gasaustausches. Gesunde Personen zeigen diese Verhältnisse in über 90%. Dementsprechend bezeichne ich im folgenden als Normaltypus diejenigen Fälle, die etwa dem Kurvenverlauf 1 entsprechen.

Ganz allgemein kann also die alte Streitfrage, ob die Alveolarluft gleichmäßig (Henderson, Haldane u. a.) oder ungleichmäßig (Krogh, Lindhard, Siebeck, Sonne) zusammengesetzt ist, dahingehend beantwortet werden, daß beide Annahmen zutreffend sein können; keine von beiden ist aber als absolut richtig anzusprechen, da der Körper je nach seiner Stoffwechsellage usw. die eine oder andere Form heranzieht.

Interessant ist, daß das Krankheitsbild, das uns klinisch als Emphysem begegnet, nach der fraktionierten Alveolarluftanalyse eine Unterteilung in zwei Arten zuläßt. Ein Teil hat den oben beschriebenen Normaltypus, ein anderer Teil verhält sich wie der gesunde Organismus nach Hyperventilation oder Körperanstrengungen. Diese Erscheinungen können unabhängig von der Größe der Vitalkapazität vorhanden sein; so war bei einer Vitalkapazität von 1750 ccm noch der Normaltypus nachweisbar, während bei einem anderen Emphysem mit einer Kapazität von 2900 ccm auch bei stundenlanger Körperruhe und Hypoventilation dieser Typus nicht zu beobachten war.

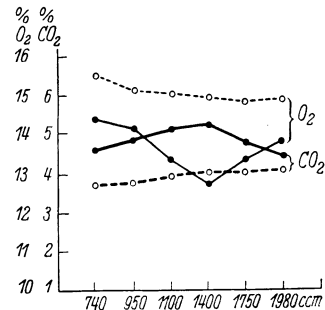


Abb. 2. Vor und nach Hyperventilation.

Weiterhin ist festzustellen, daß eine arterielle oder venöse Hyperämie bei Vitien nicht unbedingt die normalen Verhältnisse ausschaltet, wenigstens nicht in den Fällen, in denen die Vitien geringfügig und gut kompensiert waren. Jede ausgesprochene Stauungslunge läßt natürlich die Normalkurve vermissen.

Die Patienten mit Emphysem und den kompensierten angeborenen oder erworbenen Vitien verlieren bei Hyperventilation und Körperanstrengung schneller und für längere Zeit die Normalkurve als der Lungen- und Herzgesunde.

Aus welchen Lungengebieten die am Ende der Ausatmung auftretende unausgenutzte Luft stammt, kann topographisch nicht bestimmt werden. Daß sie zuletzt erscheint, kann seinen Grund darin haben, daß sie bei der Ausatmung den längsten Weg zurücklegen muß. Es kann aber auch ein höherer Widerstand in den feineren Bronchialverzweigungen den Abstrom der Luft aus Abschnitten verzögern, die direkt an den großen luftabführenden Wegen gelegen sind, also einen relativ kurzen Weg haben. Die letztere Vorstellung würde sich mit den Ansichten Tendeloo's über die physiologischen Kaliberschwankungen der feineren Bronchial-

verzweigungen decken. Sie würde fernerhin erklären, daß in diesen Abschnitten die „reinste“ Luft bei der Inspiration einströmen wird, da die Bifurkationsluft zuerst in die Abschnitte hineingeht, die den geringsten Widerstand bieten, da sich diese bei der Einatmung am leichtesten füllen.

Das würde erklären, warum die Luft zuletzt erscheint, würde aber noch nicht die Zusammensetzung der Luft besonders beeinflussen können. Hierzu müssen noch Veränderungen in der Alveolarwand vor sich gehen, die man sich am einfachsten in einer Drosselung des Pulmonalblutstromes vor Eintritt in die gasaustauschenden Gebiete, bei bestehendem Bronchialblutstrom, der ja die Ernährung dieser Bezirke sicherstellen muß, denken kann. Dann würde die Alveolarwand nur von einem spärlichen arteriellen Blutstrom versorgt, der wesentliche Ausnutzungen der in der Alveole befindlichen Luft nicht zuläßt. Bei Körperanstrengungen wäre nur eine Einschaltung dieses Pulmonalblutstromes anzunehmen, der dann entsprechend den Gasaustausch ändern müßte. Das ist nach meinen capillarmikroskopischen Untersuchungen eine Theorie, für die sich die meisten Beweise erbringen lassen.

Soweit über physiologische Erscheinungen. Über pathologische Verhältnisse möchte ich folgendes demonstrieren:

Es gibt Fälle, bei denen in verschiedenen Luftproben der Gehalt der  $\text{CO}_2$  konstant ist, in denen aber andererseits die  $\text{O}_2$ -Kurve Besonderheiten aufweist, die man wohl nur im Sinne einer Austauscherschwerung ansprechen kann.

Tabelle 1.

Vol.-%		Vol.-%	
$\text{CO}_2$	$\text{O}_2$	$\text{CO}_2$	$\text{O}_2$
5,824	14,18	5,763	12,49
5,845	13,99	4,973	12,11
5,845	13,92	6,614	11,93
5,843	13,90	6,614	11,87
5,845	13,87		

Johnson, Thyreotoxikose, Vasoneurose.

Die konstanten  $\text{CO}_2$ -Werte beweisen, daß die verschiedenen Lungenabschnitte unter gleichen Bedingungen arbeiten, zum mindesten, daß sie gleichmäßig durchblutet und ventiliert sind. Nach der Art der  $\text{CO}_2$ -Abgabe müßte man für eine normale Lunge unbedingt die gleiche Konstanz der  $\text{O}_2$ -Werte fordern können (s. Normalkurve), während in diesem Falle die deutlich abnehmenden Zahlen zeigen, daß unphysiologische Verhältnisse vorliegen. Das würde ungefähr dem entsprechen, was Krötz hier 1931 auf Grund von Blutgasanalysen bei Berücksichtigung der Alveolarluft berichtete.

Am Schlusse demonstriere ich noch die sonderbar anmutenden Kurven über eine anscheinend bestehende  $\text{CO}_2$ -Ausscheidungsinsuffizienz bei erhaltener  $\text{O}_2$ -Aufnahme.

Tabelle 2.

Vol.-%		Vol.-%		Vol.-%	
CO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>
3,486	15,63	3,794	15,89	3,975	15,46
4,840	14,37	4,820	14,84	4,563	14,79
5,332	13,59	5,076	14,31	4,020	14,54
5,651	12,93	4,820	14,19	3,897	13,29
5,660	12,16	4,976	13,27	5,435	12,55
5,673	12,14	5,230	12,98	5,379	12,50

Slebioda, Tbc. pulm. Doppels. Pneu.

Als manifestes Symptom habe ich das bei einem Emphysem am Ende der Kurve beobachten können, als vorübergehendes bei einem Patienten mit doppelseitigem Pneumothorax in der Mitte der Kurve, jedesmal bis zu 4 Stunden nach der Auffüllung. Vorher und später waren Verhältnisse vorhanden, die bei der Einschränkung der respirierenden Oberfläche zu erwarten waren; es fehlte am Schlusse der Kurve das Erscheinen der unausgenutzten Luft. Die zeitliche Begrenzung bis zu 4 Stunden nach der Auffüllung zeigt, daß hier doch wohl Reflexe mit in Betracht kommen und nicht der Pneumothorax allein mit seinen veränderten Durchblutungen usw.

Eine Erklärung für diese Erscheinungen kann ich nicht geben. Ich glaube aber nicht, daß man diese Ergebnisse ausnutzen darf, um die bisher bestehenden Theorien über das Zustandekommen des Gasaustausches anzugreifen oder umzuändern. Wahrscheinlich ist doch wohl, daß die CO<sub>2</sub> abgegeben wäre, wenn sie den betreffenden Lungenabschnitten mit dem Blute zugeführt wäre. Warum aber die O<sub>2</sub> dann in normalem Ausmaße aufgenommen wird, bleibt unklar, evtl. lag eine ungenügende O<sub>2</sub>-Sättigung des Blutes vor, die den Gasaustausch mit dem Bronchialgefäßsystem noch ermöglichte. Hierzu müßte man Blutgasanalysen heranziehen.

Es war meine Aufgabe, die Methodik der fraktionierten Alveolarluftanalyse zu demonstrieren und gleichzeitig einige Ergebnisse mitzuteilen. Ich hoffe, Ihnen gezeigt zu haben, daß die einfach zu handhabende Apparatur in der Lage ist, uns noch manche Einblicke in unbekannte Gebiete zu verschaffen.

### Aussprache.

Herr Hering (Köln-Lindenthal):

Die Fälle mit normalem Blutdruck und mit seiner Senkung bei Bewegung erinnern an die Tatsache, daß die Tiere, denen man den Sympathicus weggenommen hat, auch einen normalen Blutdruck zeigen, der bei Bewegung der Tiere ebenfalls, oft sehr stark absinkt.

Herr Schoen, Leipzig (Schlußwort):

Morphin bewirkt ausgesprochene expiratorische Tonussenkung; diese beobachteten wir auch beim Urethanschlaf.

## XXXVIII.

**Bedeutung der Schwermetalle für physiologische  
und pathologische Vorgänge.****„Chemische und biologische Grundlagen“.**

Von

**Wolfgang Heubner (Berlin).**

Mit 3 Abbildungen.

## Referat.

Metalle, meine Damen und Herren, sind mit der Entwicklung der menschlichen Kultur eng verknüpft: lassen wir nur die beiden Silben Stahl und Gold einmal anklingen oder auch, dem *genius loci* folgend: Rheingold und Rheinstahl! Spät aber, verglichen mit der Verwendung der Metalle für Werkzeug, Waffen und Schmuck, wurden bewußt ihre eigentlich chemischen Eigenschaften ausgenutzt, die heute die Technik nicht mehr entbehren kann: viele Katalysatoren enthalten Metalle und ohne sie hätten wir weder das synthetische Ammoniak, das den Ertrag unserer Felder an Brotgetreide steigert, noch als Brotaufstrich die Margarine aus den Pflanzenölen der Urwälder und den Tranen des Eismeeres. Vor aller Kultur haben zur Entstehung der Pflanzen und der Meerestiere, wie schließlich für Aufbau und Betätigung des menschlichen Körpers Metalle mitgewirkt: vom Eisen des Blutes haben wir vorgestern erst wieder gehört.

Von der Welt der Mikroorganismen an sind Metalle am Aufbau der belebten Materie beteiligt. Eisen fehlt, so viel wir wissen, niemals, z. B. macht es etwa 5% der Asche von Bakteriensporen aus; doch sind mindestens für manche Organismenarten auch andere Metalle unentbehrlich. So ist längst bekannt, daß Zink neben Eisen für das Wachstum von Schimmelarten (besonders *Aspergillus niger*) unentbehrlich ist; ohne dieses Metall bildet der *Bacillus prodigiosus* seinen roten Farbstoff nicht (1), den übrigens Wrede (2) kürzlich in reiner Form auch als festes Komplexsalz mit Zink aus den Bakterienleibern gewann. *Aspergillus niger* bedarf des Kupfers zur Bildung des schwarzen Farbstoffes seiner Conidien [Bortels (1)]. Es ist bemerkenswert, welch inniger Zusammenhang zwischen Metallen und Farbstoffen schon auf dieser Stufe der Lebensentwicklung besteht. Außer diesen Metallen sind es besonders die Glieder der Eisengruppe, Mangan, Nickel und Kobalt, die in kleinen Mengen überall vorzukommen und zuweilen auch eine funktionelle Rolle zu spielen scheinen. Für stickstoffbindende Bakterien soll nach neueren Befunden ein Gehalt an Molybdän charakteristisch und notwendig sein. In höheren Pilzen und Phanerogamen findet man im allgemeinen die

gleichen Metalle, vor allem also Eisen, Mangan, Kupfer und Zink; für die Existenz und Bedeutung kleinster Mengen Nickel und Kobalt setzt sich der französische Biochemiker Bertrand ein. Wichtiger sind wahrscheinlich die auf der Grenze zu den Metalloiden stehenden Elemente Arsen und Bor (3).

Natürlich ist es nicht möglich, aus der Gegenwart eines Metalles ohne weiteres auf seine physiologische Funktion zu schließen. Das Aluminium z. B., das aus gewöhnlichen Böden relativ reichlich von Pflanzen aufgenommen wird, halten die Botaniker wohl übereinstimmend für überflüssig und nicht lebenswichtig, und gleiches gilt nach allen bisherigen Erfahrungen auch für die Tiere (4). Je feiner die Technik der Analysen wird, um so mehr Elemente werden in lebenden Organismen entdeckt, wobei freilich die Irrtumsmöglichkeiten wegen unreiner Reagentien usw. dauernd und manchmal rapid wachsen. Wo kleinste Größenordnungen in Frage kommen, können schon die aus Glasgefäßen in Lösung gehenden Mineralien die Ergebnisse unbemerkt verfälschen. Auch die Herstellung eines von solchen Spuren ganz befreiten Futters, wie überhaupt die Haltung von Versuchstieren wird immer schwerer möglich, je kleiner die Mengen werden, deren biologische Bedeutung man zu prüfen unternimmt. Gegenüber rein analytischen Befunden tut man daher gut, in bezug auf eine biologische Bewertung zurückhaltend zu sein. Das gilt natürlich für Pflanzen so gut wie für Tiere, die entweder unmittelbar aus ihrem wässrigen Medium oder aus pflanzlichen Nahrungsmitteln allerlei Material in ihre Leibessubstanz aufnehmen, das über ihren eigentlichen Bedarf hinausgeht. Wäre das nicht der Fall, so gäbe es ja keine Vergiftungen.

Wir legen deshalb vorläufig keinen Wert auf Spuren von Aluminium, Zinn, Kobalt, Nickel, Silber, Gold, Quecksilber und anderer Metalle, die man gelegentlich oder sogar regelmäßig in normalen Organismen gefunden hat; ferner wollen wir für heute davon absehen, daß Ascidien in ihren Blutzellen eine Vanadinverbindung enthalten oder daß in Küchenschaben Blei zu finden ist, weil es sich in solchen Fällen wohl um besondere und seltene Spezialisierungen handelt, die zwar die Mannigfaltigkeit der belebten Natur auch bei der Verwendung der Metalle erkennen lassen, aber den Verhältnissen des Menschen zu fern liegen. Vielmehr seien für die Klasse der Säugetiere, entsprechend unserem heutigen Wissen in erster Linie und ohne Einschränkung das Eisen, daneben aber auch Kupfer und Mangan als unentbehrliche Metalle anerkannt; ob dies freilich für alle Arten dieser Klasse übereinstimmend gilt, bleibt zunächst noch offen. Für das Eisen bedarf es keiner weiteren Begründung; auch ist heute wohl allgemein bekannt, daß es zwar im Blutfarbstoff quantitativ überwiegt, außerdem aber in allen Geweben, in jeder Zelle und sicherlich in mehreren verschiedenen Bindungsformen vorkommt, wie im Prinzip schon Schmiedeberg vor mehreren Jahrzehnten lehrte (5) und vor allem Otto Warburg gut gesichert hat. Für Kupfer kann man sich in erster Linie auf die zuerst von Hart, Steenbock und Mitarbeitern (6) beobachtete, inzwischen aber mehrfach bestätigte Tatsache stützen,

daß Ratten aus einer durch reine Milchkost erzeugten Anämie sich trotz hinreichender Eisenzulage nicht erholen, wenn sie nicht kleine, die Eisenmenge 10 bis 20mal unterschreitende Kupfermengen erhalten. Auch der Anstieg des Kupfergehaltes im Blute der Schwangeren (7), wie seine relative Höhe in der Leber und in den Blutkörperchen von Neugeborenen (8) kann im gleichen Sinne gedeutet werden. Das Mangan fanden Elsa Orent und Mc Collum (9) unentbehrlich zur Erhaltung normaler Laktation und normaler Hodenfunktion von Ratten, Steenbock und Mitarbeiter (10) für das Wachstum der Jungen. Mir scheint, daß die positiven Befunde an solchen kleinen Tieren bei sauberer Versuchsanordnung hoch zu werten sind und vorläufig verallgemeinert werden dürfen, weil nur bei ihnen eine Unterkunft in metallfreien Behältern und die Herstellung einer genau bekannten Nahrung in ausreichenden Mengen ohne allzugroße technische Schwierigkeiten möglich ist. M. B. Richards (11) fand einen relativ hohen Gehalt von Mangan in Hühneriern und Fortpflanzungsorganen, was mit den erwähnten Befunden gut harmoniert. Über das Zink kann heute wohl noch nicht ausgesagt werden, ob es obligatorisch lebenswichtig ist, wenn auch einige Befunde dahin zu deuten scheinen [Bertrand u. a. (12)].

Will man sich über die Funktion der körpereigenen Metalle eine Vorstellung bilden, so muß man auf die chemischen Eigenschaften der Metalle zurückgehen, die natürlich ebenso als Grundlage für ein Verständnis therapeutischer und toxischer Metallwirkungen zu dienen haben. Wenn wir die Metalle im Sinne unserer heutigen Aufgabe, d. h. die 20 bis 25 bekannteren eigentlichen Schwermetalle gemeinschaftlich ins Auge fassen, so bemerken wir die Abstufung gewisser Eigenschaften von Metall zu Metall, die sie uns in Reihen ordnen läßt. Unter ihnen ist besonders wichtig die Spannungsreihe, die uns Auskunft über die Unterschiede der Oxydierbarkeit der Elemente gibt. Sie interessiert uns auch als Mediziner, weil wir ja gar nicht selten mit elementaren Metallen zu tun haben, während die eigentlichen Wirkungen von den Oxyden ausgeübt werden. Ferrum reductum oxydiert und löst sich rasch in der Salzsäure des Magens. Auch in der guten alten grauen Salbe geht schon in der Apotheke, erst recht nach dem Auftragen auf die menschliche Haut ein solcher Oxydationsprozeß vor sich, nicht minder bei der Injektion von grauem Öl, der Lösung von Metall aus Amalgamplomben oder der Inhalation von Quecksilberdampf. Kürzlich haben Martin Hahn und Wámoscher (13) auch für Wismut bei der antisiphilitischen Behandlung das Metall in feiner öliger Verteilung empfohlen und rühmen mit Richter (13) die Vorzüge ihres Präparates „Bisuprol“, die sie vor allem in dessen Freiheit von primär vorgebildetem Oxyd erblicken. Wenn eine Schrapnellkugel zur Bleikrankheit führt oder eine Silberkanüle im Laufe der Jahre dünner und schließlich löcherig wird, beruht dies natürlich auf Oxydation und folgender Lösung des Metalls. Ganz analog ist der chemische Vorgang bei der sogenannten lokalen Argyrie gewisser Silberarbeiter, denen kleinste Splitterchen von Silbermetall in die Haut der unbedeckten Körperteile dringen: ganz allmählich entstehen bei ihnen bläuliche Flecke rings



um diese Splitterchen, weil sich das Metall löst, in einem größeren Bereiche der Nachbarschaft aber an bestimmten Gewebselementen — offenbar als Sulfid — wieder niederschlägt. Ganz analog verhalten sich Kupfersplitter in der Hornhaut (14). Gegenüber der Löslichkeit dieser Metalle ist das Verhalten des edleren Goldes interessant. Zufällig ist mir persönlich bekannt, daß feinste Partikelchen, die im Jahre 1905 dem bekannten physiologischen Chemiker Parnas bei einer Explosion in die Hornhaut drangen, sich noch heute in der völlig reizlosen und durchsichtigen Hornhaut ungelöst befinden. In sehr schöner Weise hat vor langen Jahren Theodor Leber die Gültigkeit der Spannungsreihe unter biologischen Bedingungen gezeigt, indem er blanke Metalle in die vordere Augenkammer von Kaninchen brachte: mit Gold und Silber erhielt er keine, mit Kupfer und Quecksilber aber eine starke eitrige Entzündung. Recht elegant ist die Nutzanwendung, die vor kurzem Jancsó (15) aus einer solchen verschiedenen Löslichkeit und daher Verträglichkeit blanker Metalle gezogen hat: er benutzte Lösungen von kolloidalem Gold zum Nachweis der phagocytären Funktion der Reticulumzellen, aber kolloidales Kupfer zur Zerstörung dieser selben Elemente; denn auch dessen Teilchen werden gespeichert, lösen sich aber auf, und diesem Kupfer sind die Sternzellen von Kupffer nicht gewachsen: eine nachfolgende Injektion von kolloidalem Gold löst keine Speicherung dieses Metalles mehr aus.

An dieser Stelle sei ein Wort über die Wirkungsweise der therapeutisch angewandten Injektionen von kolloidalem Silber eingeschaltet, die — wie mir scheint — zwar oft, aber doch nicht immer bei Sepsis nutzlos sind. Ohne Zweifel ist ihr Haupteffekt wie Fieber, Leukocytose, Stoffzerfall auf die quasi mechanisch ausgelöste Reaktion phagocytärer Zellen zurückzuführen, wie schon daraus hervorgeht, daß man mit anderen feinverteilten körperfremden Materialien, sogar mit Paraffinsolen (16) prinzipiell gleichartige Reaktionen bewirken kann. Ich bin aber nicht sicher, ob nicht auch eine baktericide Einwirkung dazu kommen kann, wenn ich bedenke, daß auch Bakterien aus der Blutbahn von Reticulumzellen abgefangen werden können — wie z. B. Werner Rosenthal (17) gezeigt hat —, und somit Teilchen von Silber, meist mit einer Schicht leicht löslichen Silberoxyds, auf engem Raume im Inneren einer Reticulumzelle mit Bakterien zusammentreffen. Was reines Gold weder an Bakterien noch an Körperzellen, Kupfer aber an beiden bewirkt, könnte das zwischen ihnen stehende Silber vielleicht elektiv nur an Bakterien oder wenigstens an bestimmten Bakterienarten treffen.

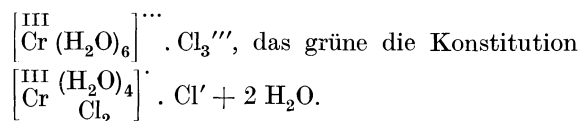
Die Frage der Löslichkeit blanker Metalle nach vorheriger Oxydation spielt auch eine ausschlaggebende Rolle bei den sogenannten „oligodynamischen“ Wirkungen. Dieser Ausdruck ist heute überlebt und ich gebrauche ihn nur, um den Kern einer jahrzehntelangen Diskussion knapp zu kennzeichnen. Es ist heute infolge der Entwicklung der analytischen Methodik über jeden Zweifel hinaus klargestellt, daß es sich nicht um eine Dynamis handelt, sondern um handfeste Mengen gelösten Metalloxyds. Den Schlußstein haben 1928 Herbert Freundlich und Söllner gesetzt, indem sie durch chemische Analyse ermittelten, daß

reines Wasser von reinem metallischen Silber zwei Millionstel Prozent als Ion löst, und daß sowohl Glaswände wie lebende Algen dieses gelöste Silber zum größten Teile aufnehmen, Glaswände in reversibler, abgabefähiger Form, Algen unter Absterbeerscheinungen (18). In der trockenen Leibessubstanz solcher abgestorbener Algen fanden sich etwa 5 Tausendstel Prozent Metall, was einer halbmillimolaren Konzentration entspricht und der z. B. in den Organen quecksilbervergifteter Tiere vorhandenen Menge ungefähr äquivalent ist.

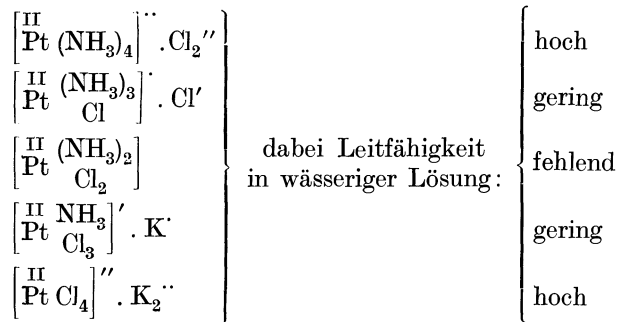
Wirksam kennen wir also Metalle nur in oxydierter Form, in derselben Form, die wir in den Salzen vor uns haben. Diesen Tatbestand hat man in einem früheren Stadium unserer Erkenntnis identifiziert mit der Aussage, die Metalle seien als Ionen wirksam. Dies kann richtig sein oder falsch, je nachdem, was man unter Ion einerseits und unter Wirksamkeit andererseits versteht. Falsch ist es jedenfalls, wenn man sich die chemische Natur und vor allem die Reaktionsweise von Schwermetallionen so vorstellt, wie es nach den Äußerungen der Literatur und der Lehrbücher in der Medizin noch vorzuherrschen scheint, nämlich analog den Wasserstoff- oder Natrium-Ionen oder gar analog der üblichen Schreibweise, nach der etwa elektrisch geladene Einzelatome vergnügt und unbeschwert in den Körpersäften umherschweben. Solche Gebilde gibt es wahrscheinlich nur in sehr geringer Konzentration, so deutlich sie sich auch bei der elektrolytischen Abscheidung elementaren Metalls aus einer Salzlösung oder bei der Potentiometrie bemerkbar machen; schon in einer einfachen Salzlösung und oft genug sogar im Kristall haben wir bei weitem die Hauptmenge des Metalls in Form von komplizierteren Hydraten oder besser von Komplexionen vor uns, die aus Metall und Wasser, oft auch noch weiteren Bausteinen, zusammengesetzt sind.

Es ist unmöglich, von den Beziehungen biologischer Funktionen zu Schwermetallen zu sprechen, ohne dies große und schwierige Gebiet der Komplexverbindungen anzurühren; denn ihre besondere chemische Stellung und daher auch ihre pharmakologische Wirksamkeit verdanken die Metalle ihrer Neigung, als Zentralatome von Komplexverbindungen aufzutreten. Ich bin mir bewußt, daß es dem landläufigen chemischen Denken unserer Generation von Medizinem Schwierigkeiten bereiten mag, diese besondere Form chemischer Energie, die sich in den sogenannten Nebervalenzen äußert, richtig zu würdigen, aber an einigen Beispielen muß ich versuchen, das verständlich zu machen.

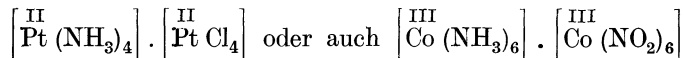
Von Chromichlorid kennt man zwei Formen, die genau die gleiche Konstitution  $\text{CrCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  besitzen; das eine Salz ist violett gefärbt, das andere grün: es entsteht einfach bei Gegenwart eines größeren Überschusses an Salzsäure. Wie Alfred Werner gezeigt hat, besitzt das violette Salz die Konstitution



In beiden Fällen sind sechs Stellen um das Chromatom besetzt, einmal durch sechs neutrale Wassermoleküle, das zweitemal nur durch vier neutrale und durch zwei elektronegative Chloratome. Daher bildet sich einmal ein dreiwertiges, das zweitemal ein einwertiges chromhaltiges Kation. Vom zweiwertigen Platin ist folgende Reihe salzartiger Verbindungen bekannt:



Hier sehen wir das Schwermetall in komplexen Kationen, einer elektro-neutralen Verbindung und in Anionen auftreten. Viel wichtiger als die Ladung des Komplexes ist bei der Betrachtung des Metalles die Art, wie es die besonderen Affinitäten absättigt, für die sich der Ausdruck „Komplexaffinität“ von selbst darbietet. Natürlich ist es auch möglich, Salze aus komplexen Kationen und Anionen derselben Metalle darzustellen, wie etwa



Die gewählten Beispiele sind ausgesucht aus der Reihe solcher Verbindungen, deren Komplexe eine relativ sehr hohe Stabilität besitzen; nach dem Grade der Stabilität variieren die Komplexe verschiedener Metalle erheblich. Doch genügen die Beispiele, um das Prinzipielle der überall auftretenden Komplexe zu zeigen, nämlich die Neigung der Schwermetalle, in ihrer engsten Wirkungssphäre sowohl elektronegative, wie neutrale Atomgruppen an sich zu binden und sie gegebenenfalls unter Erhaltung des ganzen sonstigen Strukturgefüges gegen andere auszutauschen; um die Bedeutung solcher Komplexverbindungen auch für das biologische Geschehen deutlich zu machen, sei hier schon angemerkt, daß als solche neutralen Atomgruppen in metallhaltigen Komplexen außer Wasser und Ammoniak auch viele andere Substanzen wie Thioverbindungen, Phenole, Basen, Harnstoff und vor allem Aminosäuren auftreten können.

Neben dieser fundamentalen Grundeigenschaft, die gewiß nicht nur, aber bei den Schwermetallen doch in besonders ausgesprochenem Grade auftritt, sind aber nun wichtige Eigentümlichkeiten zu besprechen, durch die sich die verschiedenen Metalle voneinander scheiden. Die grundsätzlich wichtigste ist der Grad der basischen Natur ihrer Hydroxyde und die damit zusammenhängende Struktur ihrer wässrigen



koagulieren (vgl. Abb. 1). Bei der Reaktion der Gewebe können niemals endliche Konzentrationen von Ferri-Ionen existenzfähig sein, wie man nicht selten zu lesen bekommt.

Ganz anders steht es schon mit den Salzlösungen zweiwertiger Metalle Zink, Kupfer, Mangan, Blei, denen sich natürlich das Ferroeisen anreicht; sie sind viel weniger sauer, führen viel weniger leicht zur Koagulation von Eiweiß (vgl. Abb. 1), und es ist ohne weiteres verständlich, daß z. B. Ferrochlorid rasch zur Resorption im Darm gelangt, Ferrieisen jedoch nicht. Unmittelbar vor dem Kriege hatte ich in Versuchen mit dem Japaner Matsumura (19), der dann mitsamt unseren Protokollen verschollen blieb, diese Resorptionsunterschiede erhärtet; nach dem Kriege hat sich Starkenstein (20) in viel ausgedehnteren Untersuchungen der Frage gewidmet und über jeden Zweifel klargestellt, daß Ferroeisen relativ gut aufgenommen wird, während Ferrieisen nur insoweit zur Resorption kommt, als es vorher im Darmlumen selbst zu Ferroeisen reduziert wird. Auch Lintzel (21) hat sich dieser Auffassung angeschlossen. Es ist danach verständlich, daß in praxi der Unterschied zwischen Ferroeisen und Ferrieisen besonders dann in Erscheinung tritt, wenn die Reaktionsbedingungen innerhalb des Darmlumens von der Norm abweichen. Lintzel (21) fand in Versuchen am normalen Menschen und an eisenarm gefütterten, sonst normalen Ratten analytisch keinen Unterschied der Resorption für diese beiden Eisenformen, während Richard Kahn (22) an Hunden mit einer Anämie durch Gallenentzug nach Seyderhelm und Tammann (23), sowie Reimann (24) bei achylischen Patienten an der therapeutischen Wirkung erhebliche Unterschiede fanden, die man geneigt sein darf, vorwiegend auf solche der Resorption zurückzuführen. Die Abbildungen 2 und 3 (S. 262) demonstrieren diese Befunde.

Am einfachsten liegen die physikalisch-chemischen Verhältnisse primär bei den Salzen der einwertigen Metalle; von ihnen treten Kupfer und Quecksilber auch noch in zweiwertiger, Thallium in dreiwertiger Form auf und nur Silber ist bekanntlich stets einwertig. Praktisch spielen Mercurio- und Cuprosalze wegen ihrer Unlöslichkeit und Wandlungsfähigkeit keine Rolle, während vom Thallium gerade die einwertige Form die bekannten Giftwirkungen auf das Haarkleid und das Nervensystem ausübt. Thallohydroxyd und Thallocarbonat geben in Wasser alkalisch reagierende Lösungen, während die Halogenide wie die des Silbers unlöslich sind. Das einwertige Thallium bildet also eine Brücke zwischen Alkalimetallen und Silber und demonstriert damit, wie nahe dieses Edelmetall den Alkalimetallen steht. Damit ist z. B. im Einklang, daß nach Pauli und Matula (25), Ricker und Regendanz (26) Eiweiß durch Silbernitrat gar nicht so sehr leicht ausgeflockt wird, und die gewohnheitsmäßige Ansicht, daß dies doch der Fall sei, beruht vor allem auf der Tatsache der Fällung von Chlorsilber in allen nicht sorgfältig von den Chloriden befreiten eiweißhaltigen Flüssigkeiten der Organismen. (Hier sei eingeschaltet, daß ähnliche Fällungen von Carbonat und Phosphat auch bei anderen Metallen, z. B. Blei eine Rolle spielen.)

In Silbernitratlösungen haben wir also eine echte Salzlösung mit hoher elektolytischer Dissoziation in binäre Ionen einfacher Struktur vor uns. Aber dies gilt nur für das einfachste System Metallsalz plus

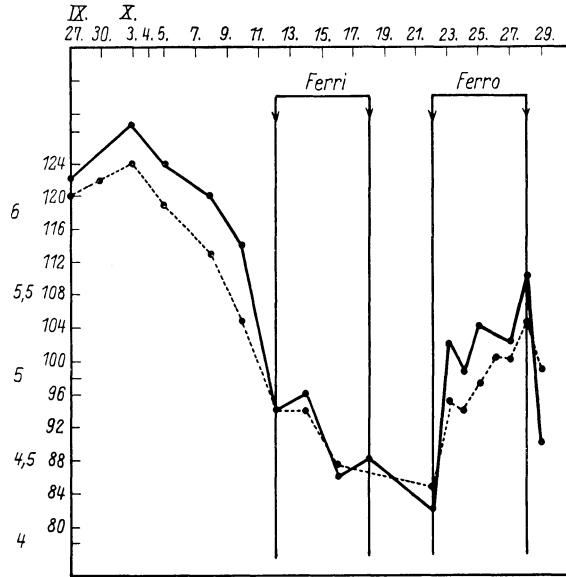


Abb. 2. Hund. Anämie durch Gallenzug; Blutkörperchen und Hämoglobin unter Zulage von Eisensalzen (Kahn).

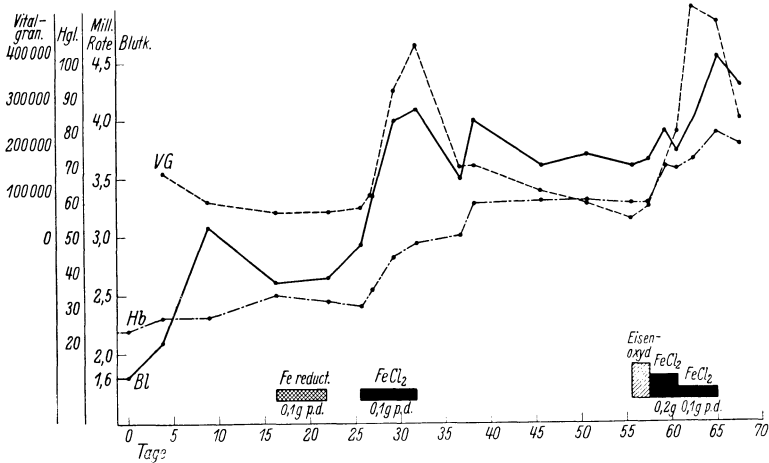


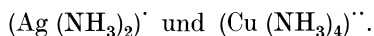
Abb. 3. Anämie bei Achylie; Blutkörperchen, Hämoglobin und Vitalgranulierte bei Zufuhr von Eisen in verschiedener Form (Reimann).

Wasser. Sobald andere Substanzen, selbst einfache Alkalichloride, dazu kommen, macht sich sofort wieder die komplexbildende Kraft des Metallatoms geltend und erst recht gilt dies bei Gegenwart stickstoff- und schwefel-

haltiger Verbindungen anorganischer oder organischer Natur, also bei Berührung mit biologischen Objekten immer.

Wir haben Oskar Gros (27) ältere und Kurt v. Neergaard (28) neuere Untersuchungen zu verdanken, die uns in ausgezeichneter Weise über diese Verhältnisse aufgeklärt haben. Chlorsilber ist in konzentrierter Kochsalzlösung so reichlich löslich, daß sich die abfiltrierte klare Lösung schon bei Verdünnen mit Wasser wieder trübt. In physiologischen Chloridkonzentrationen äußert sich die Bildung von Komplexen — vor allem  $\text{AgCl}_2'$  — weniger in einer Erhöhung der absoluten Löslichkeit des Chlorsilbers als in einer enormen Erniedrigung der potentiometrischen Aktivität, also der freien Silberkationen; nur etwa der 5000. Teil des gesamten gelösten Silbers ist dann noch in Ionenform vorhanden. Gesellt sich Eiweiß dazu, so bilden sich noch viel festere Komplexe; in Bakterien-Bouillonkulturen z. B. fand v. Neergaard nur noch den millionsten Teil des gelösten (und bactericid wirksamen) Silbers als Ion, in Blutserum den fünfmillionsten. Er kam mit Recht zu der Schlußfolgerung: „Das Gesetz von der Wirksamkeit nur der freien Metallionen ist nicht mehr haltbar“ (29). Es ist bemerkenswert, daß er diese Schlußfolgerung gerade auf Untersuchungen mit demjenigen Metall stützte, bei dem — wie besprochen wurde — wegen der stark basischen Natur seines Hydroxyds noch am ehesten freie Ionen zu erwarten wären.

Zu der gleichen Schlußfolgerung war ich (30) bereits früher gekommen und zwar auf Grund von Betrachtungen über dasjenige Metall, bei dem die Lehre von der Wirksamkeit der freien Metallionen die größten Triumphe gefeiert hatte, nämlich das Quecksilber. Durch alle Lehrbücher der Welt sind die Ergebnisse berühmter Arbeiten von Paul und Krönig (31), auch Spiro und Scheurlen (32) verbreitet worden, durch die man jene These glänzend gestützt glaubte, obwohl es damals schon auffiel, daß z. B. besser dissoziierte Quecksilbersalze auf Milzbrandsporen nicht so stark wirkten wie Sublimat; auch ist es dem Eindruck jener Befunde lange Zeit wenig abträglich gewesen, daß in Sublimatlösungen von vornherein überhaupt fast keine Quecksilberionen enthalten sind — jedenfalls nicht mehr als dem 10millionsten Teil des vorhandenen Metalls entspricht. Was wir in Körperflüssigkeiten bei Zusatz eines Salzes des Silbers oder anderer Metalle finden, bietet uns die Lösung des Quecksilberchlorids bereits in reinem Zustande. Dieses Metall weicht in seiner chemischen Natur sehr entschieden von allen anderen Metallen ab, wie sich u. a. gerade an dem Verhalten des Sublimats erweist. Übergießt man z. B. Silber- oder Kupfersalze mit Ammoniak, so findet man in Lösung die komplexen Ionen:



Macht man aber das gleiche mit Sublimat, so erhält man bekanntlich das sogenannte weiße Präcipitat, oder besser je nach den Bedingungen zwei Präcipitate, nämlich das schmelzbare  $(\text{Hg}(\text{NH}_3)_2)\text{Cl}_2$ , das, wenn auch unlöslich, doch strukturell den eben genannten Verbindungen völlig analog ist, oder das nicht schmelzbare von der Formel  $\text{NH}_2 \cdot \text{Hg} \cdot \text{Cl}$ ,

das etwas ganz Neues darstellt: denn das Atom Cl ist durch die Aminogruppe an einer Hauptvalenz des Quecksilberatoms ersetzt. Dies erinnert durchaus an gleichsinnige Substitutionen in der Kohlenstoffchemie und vermag das Verständnis dafür vorzubereiten, daß auch Kohlenstoff und Quecksilber sich leicht mit Hauptvalenzen aneinanderketten. Diese Fähigkeit hat die Voraussetzung zu synthetischen Fortschritten gebildet, deren schönste Frucht wir im Salyrgan vor uns haben. Diejenigen Metalle, von denen wir die gleiche Fähigkeit zur Bindung an Kohlenstoff kennen, wie Antimon oder Arsen, stehen bereits dem typischen Metalloid Stickstoff sehr nahe und daher imponiert bei ihnen dieses chemische Verhalten nicht als etwas so einzigartiges wie beim Quecksilber.

Mir scheint, daß die erörterte chemische Besonderheit des Quecksilbers vernünftigerweise auch mit seiner pharmakologischen Besonderheit in Zusammenhang zu bringen ist, nämlich seiner entzündungserregenden oder „reizenden“ Wirkung. Seine ausgesprochene Affinität zum Stickstoff dürfte in erster Linie eine Beziehung eigener Art zum Eiweiß verschulden, die die vielfachen zum Teil therapeutisch verwendeten, zum Teil toxischen Gewebsreizungen erklärt, wie sie uns in gleicher Weise bei keinem anderen der typischen Metalle begegnen.

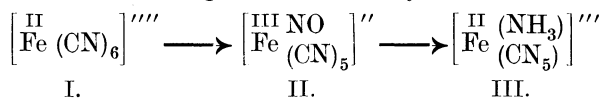
Nach allem Gesagten müssen wir zu der Vorstellung kommen, daß wir in den biochemischen Systemen, bei denen wir „Wirkungen“ von Metallen beobachten, in der Hauptsache Komplexverbindungen der Metalle vor uns haben und neben diesen verschwindende Spuren freier Metallionen, die im Gleichgewicht mit den gebundenen Metallanteilen stehen. Vielleicht ist die Frage heute nicht zu entscheiden, ob, wann und wie diese Spuren elektroaktiver Ionen als solche, also durch echte Salzbildung, Entladung negativer Ionen oder Mizellen, irgendwelche biologische Wirkungen ausüben, wann sie etwa als Zwischenprodukte auf dem Wege von einem Komplex zu einem andersartigen auftreten u. dgl. mehr. Unbedingt festzustellen und festzuhalten ist aber: erstens, daß auch die komplexen Metallverbindungen zu reagieren vermögen, ohne daß Metallionen auftreten, indem nämlich — wie bereits ausgeführt wurde — Atomgruppen innerhalb des Komplexes und unter Erhaltung von dessen allgemeiner Struktur durch andere ausgetauscht werden; und daß zweitens alle wirklichen Prüfungen des chemischen Verhaltens gelöster Metallsalze zu dem wichtigsten und allgegenwärtigen Material der belebten Organismen eine Bindung von Metall plus Anion an das Eiweiß ergeben haben. Wohl am saubersten hat dies Wolfgang Pauli mit seinen Schülern gezeigt. Hier reagiert also keineswegs das Ion, sondern das Salz als Ganzes. v. Neergaard hält eine „Adsorption“ von Metallsalz an das Eiweiß für wahrscheinlich und betont, „daß die Adsorptionstheorie uns einstweilen das Wesentliche, auf das es pharmakologisch ankommt, näherbringt“ (33). Es tut mir leid, daß ich in diesem Punkte mit dem sehr geschätzten Kollegen nicht übereinstimmen kann. Die Annahme oder Feststellung einer „Adsorption“ sagt uns im allgemeinen nichts anderes aus, als daß im Reaktionssystem etwas Heterogenes



beteiligt ist; das braucht man für belebte Organismen nicht immer wieder zu erörtern. Die Natur der wirkenden Kräfte kann uns aber die Aussage „Adsorption“ niemals erhellen, und doch sind es gerade sie, über die wir eine möglichst klare Anschauung brauchen, um die Metallwirkungen zu verstehen, soweit es der heutige Stand der Erkenntnis erlaubt. Und hier begegnet uns immer wieder als charakteristisch und maßgeblich für die Metalle ihre hohe Komplexaffinität zu allen möglichen Atomgruppen. Wenn ich diesen Ausdruck „Komplexaffinität“ gebrauche, bin ich mir völlig bewußt, daß er naturwissenschaftlich weniger sauber und befriedigend ist als etwa der Begriff „Komplekonstante“, der ungefähr dem reziproken Wert der Komplexaffinität für klare und eindeutig definierte Verhältnisse entspricht und für diese auch zahlenmäßig erfaßt werden kann. Aber der Ausdruck „Affinität“ macht anschaulicher, daß es sich um Anziehungskräfte zwischen jeweils zwei Partnern handelt mit allen Abstufungen der Intensität zwischen einem bestimmten Metall und verschiedenen zur Auswahl stehenden Komplexpartnern. Er macht auch begreiflich, daß die partielle Inanspruchnahme der Affinität die Neigung eines Metalles zur weiteren Komplexbildung abschwächt, genau so wie die Affinität eines jung verheirateten Ehemannes zu einer anderen schönen Frau geringer zu sein pflegt als die eines Junggesellen. Betrachtet man als Grundreaktion bei den Metallwirkungen die Bildung bestimmter Komplexe mit körpereigener Substanz, so versteht es sich aus dem Begriff der Komplexaffinität sehr leicht, daß bereits fertige Komplexverbindungen eine geringere Metallwirkung ausüben als einfache Salze, die gewissermaßen den Junggesellen entsprechen. Andererseits gelingt es natürlich auch, eine „harmonische Verbindung“ zu stören, wenn ein Partner durch eine stärkere Affinität herausgerissen wird; dieser Methode hat sich bekanntlich Otto Warburg mit bestem Erfolge zur Ermittlung der im Gewebe vorgebildeten Metallkomplexe bedient, indem er die starke Komplexaffinität der Blausäure auf sie wirken ließ. Die Ionen können wir bei diesen Betrachtungen ganz ignorieren; da deren Konzentration jedoch der Komplekonstante symbar, der Komplexaffinität also antibar ist, findet man im großen ganzen eine Übereinstimmung zwischen aktueller Ionenkonzentration und Intensität der Metallwirkung, wie etwa in den Versuchen von Paul und Krönig; nach der Ihnen vorgetragenen Auffassung spielen aber die Ionen nicht die Hauptrolle als reagierende Substanzelemente, sondern vorwiegend die Nebenrolle als Indikator für die Reaktionsfähigkeit der in Wahrheit reagierenden metallhaltigen Komplexe. Ich bin tief überzeugt, daß die Abstufungen der Wirkungsweise, wie wir sie z. B. zwischen Schmierkur, Kalomel und Salyrgan kennen, nicht aus Differenzen von Dauer und Intensität der Gegenwart von Quecksilberionen, sondern nur aus Differenzen der Restaffinität verstanden werden können, die das Metall in den am Wirkungsorte einwirkenden Komplexen noch besitzt.

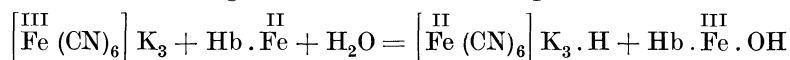
Über die Änderung der Reaktionsfähigkeit der Metalle durch Komplexbildung gibt es eine Riesenfülle von Tatsachen, von denen einige zu biologischen Metallfunktionen in nächster Beziehung stehen. In erster

Linie sei der Einfluß der Komplexbildung auf die Beständigkeit bestimmter Oxydationsstufen genannt. Jedermann weiß, daß man Sublimatpastillen mit Kochsalz versetzt, weil im Komplexsalz die Gefahr einer Reduktion des zweiwertigen zum einwertigen Metall viel geringer ist und damit einer Säuerung der Lösung oder gar der Abscheidung von Kalomel vorgebeugt wird. Umgekehrt haben wir im Ferrocyanid (I) die sonst unbeständigere niedere Oxydationsstufe des Eisens stabilisiert. Behandelt man es allerdings mit Salpetersäure, so oxydiert sich das Eisen zur Ferristufe, zugleich aber lagert sich ein Reduktionsprodukt der Salpetersäure, Stickoxyd, an Stelle eines Cyanidrestes in den Komplex ein; man erhält Nitroprußidsalz (II), in dem das Eisen dreiwertig ist. Versetzt man aber dieses einfach mit Ammoniak, so erhält man einen dritten, nunmehr ammoniakhaltigen Komplex (III), in dem das Eisen aber wiederum zweiwertig ist, das Pentacyano-amino-ferroat.



Der Zusammenhang zwischen der Art des Komplexes, wie sie durch die Affinität des gebotenen Partners bedingt ist, und der Beständigkeit der Oxydationsstufe des Metalls wird hier sehr deutlich.

Ein sehr eindrucksvolles Beispiel für den gleichen Tatbestand bildet die Reaktion zwischen Ferricyanid und Blutfarbstoff, die man ja heute so vielfach bei der Bestimmung des Sauerstoffgehaltes im Blut verwendet. Hier oxydiert das dreiwertige Eisen des Ferricyanids das zweiwertige Eisen des Oxyhämoglobins und zwar schon bei molekularem Verhältnis nahezu vollständig, wie Conant (34) und Rolf Meier (35) gezeigt hat; die entstehenden Produkte sind Ferrocyanid und Methämoglobin mit dreiwertigem Eisen — etwa entsprechend dem Schema:



Wenn man sich modern ausdrücken will, so sagt man: das Redoxpotential des Eisencyanidsystems liegt höher als das des Hämoglobinsystems.

Wem die Erörterung dieser Fragen für unser Thema als fernliegend erscheint, wird vielleicht anderer Meinung, wenn er erfährt, daß sie den Schlüssel für das Geheimnis der katalytischen, also auch der fermentativen Wirkungen liefern. Wie Leonor Michaelis mit mehreren Mitarbeitern (36) aufhellen konnte, beruht z. B. die Oxydation des Cysteins (und sicher auch des Glutathions) bei Gegenwart von Metall auf der Bildung von gut definierbaren Komplexverbindungen, die in der reduzierten Stufe an der Luft leicht molekularen Sauerstoff aufnehmen, diesen aber sofort an die Wasserstoffatome der Thiolgruppen weitergeben, so daß Disulfid entsteht und sich zugleich die reduzierte Stufe des Katalysators zurückbildet. Durch Beobachtung der Farbe der gebildeten Komplexe, sowie Vergleich zwischen Eisen- und beständigeren Kobaltkomplexen ließen sich die einzelnen Produkte einwandfrei charakterisieren,

wenn auch für den Reaktionsverlauf im Einzelnen noch die Wahl zwischen mehreren Möglichkeiten offen bleibt, abgesehen davon, daß auch tatsächlich mehrere ähnliche Reaktionen nebeneinander herlaufen können.

Niemand kann bezweifeln, daß die Funktion der biologisch unentbehrlichen Metalle eine katalytische ist, wie schon 1890 Robert Schneider (37) mit guten Gründen vermutete. Heute erscheinen uns Substanzen wie Hämoglobin oder das kupferhaltige Hämocyanin vieler Evertebraten als spezialisierte Sonderfälle verbreiteter molekularer Typen. Wissen wir doch aus spektralen Beobachtungen, daß eine Oxygenase, das erste Atmungsferment Warburgs, eine häminartige Verbindung ist; aber auch für Katalase und Peroxydase scheint das gleiche bereits so gut wie sicher (38). Richard Kuhn konnte berechnen, daß auf die gleiche Eisenmenge durch Hämin tausendmal, durch Katalase aber zehnmilliardennal so viel Moleküle Wasserstoffsuperoxyd zersetzt werden als durch anorganische Eisensalze (39).

Auch außerhalb des Gebietes der Oxydationsfermente gibt es genug Beispiele, daß Metallverbindungen in den Organismen katalytische Funktionen ausüben. Neben den bereits eingangs genannten Feststellungen an niederen Pilzen ist hier vor allem die alte Erfahrung der Botaniker anzuführen, daß ohne Gegenwart von Eisen kein Chlorophyll gebildet wird, obwohl dieses selbst kein Eisen enthält. Fast sieht es so aus, als ob beim Säugetier dem Kupfer eine analoge Bedeutung für die Bildung des Hämoglobins zukomme. Ferner fanden Hecht und Eichholtz (40) an der Glykolyse durch überlebende Carcinomschnitte, daß sie durch solche Substanzen gehemmt wird, die eine besonders hohe Komplexaffinität zum Kupfer besitzen, was auf die Wirksamkeit eines weniger festen Kupferkomplexes bei dieser Spaltung schließen läßt. Man darf vermuten, daß sehr viele analoge Fälle uns noch verborgen sind.

Wenn man nun auf dieser Grundlage daran geht, die Wirkungen der absichtlich oder unabsichtlich zugeführten Metalle zu betrachten, die nicht als notwendige Nahrungsbestandteile gelten können, so wird man von vornherein diese fremden Metalle als Konkurrenten der natürlichen Metalle in den Geweben ansehen müssen. Konkurrenz kann sich aber zwiefach äußern: als Wettbewerb der Leistung und als Vernichtungs- oder wenigstens Verdrängungskampf. Das zweite ist gewöhnlich bequemer und darum unter Menschen mehr in Übung als das erste; genau so bei den Metallen. Es gibt viel mehr Belege dafür, daß normale Fermentfunktionen durch Metalle gestört, als daß sie gesteigert werden. Dabei sei ohne ausführliche Erörterung kurz angemerkt, daß es natürlich auch Fermente ohne metallischen Kern gibt, was jedoch nicht allzuviel ändert, weil der Reaktionsmechanismus in diesen Systemen im Prinzip analog ist.

Grundsätzlich wichtige Untersuchungen über die Wirkungen von Metallsalzen auf ein gereinigtes Ferment, nämlich Saccharase, hat Hans von Euler mit seinen Schülern (41) ausgeführt. Ihr wesentliches Ergebnis ist der Nachweis einer quantitativ dosierbaren Hemmung der Fermentwirkung durch gewisse Metallsalze und deren vollständige Rückkehr

nach Einwirkung geeigneter Mengen Schwefelwasserstoff oder Cyanid. Wirksam waren Silber, Quecksilber, Gold, während Kupfer, Zink, Blei viel weniger, Aluminium, Mangan, Kobalt kaum hemmten. Die hier schon in Erscheinung tretende Spezifität ließ sich noch weiter durch Unterschiede der Reaktionsweise bei den stark wirksamen Giften Silber und Quecksilber zeigen; die Aktivität der gereinigten Saccharase wird nämlich auch durch salpetrige Säure aufgehoben, offenbar infolge Diazotierung freier Aminogruppen. Wirkt aber dieses Reagenz auf das vorher mit Quecksilberchlorid behandelte Ferment ein, so bewahrt es seine Wirksamkeit nach Regeneration durch Schwefelwasserstoff; wird es dagegen mit Silber vorbehandelt, so tritt dieser Schutz gegen salpetrige Säure nicht ein. Diese Tatsachen belegen erneut aufs Schönste die früher besprochene Eigenart des Quecksilbers auf Grund seiner Affinität zum Stickstoff. Nicht überall ist uns leider bisher ein so tiefer Einblick in den Chemismus der Metallwirkungen auf Fermente möglich, doch macht uns dieser Schulfall sehr plausibel, daß jedes Ferment seine besonderen Empfindlichkeiten hat und z. B. an Urease, Dehydrase und proteolytischen Fermenten (Papain, Kathepsin) auch solche Metalle als giftig befunden werden, die für die Saccharase relativ harmlos sind. Aus den Studien über Metallsalzwirkungen an Fermenten begreifen wir die hohe Spezifität der Metalle für die Organismen, die mir am frappantesten immer an dem Beispiel des Kupfers erschienen ist: auf der einen Seite kennen wir die rasche Abtötung der Spirogyra-Algen durch „oligodynamisch“ gekupfertes Wasser, auf der anderen Seite gibt es Organismen, z. B. die von Ludwig Mond und Cuboni (42) beschriebene Hyphomycete „Cladosporium aeris“, die auf Bronzemünzen und -statuetten leben, dabei das metallische Kupfer in pulverförmiges Carbonat verwandeln und deshalb als Erzeuger der sogenannten Bronzepest von Kunstkennern und Sammlern sehr gefürchtet sind.

Aktivierungen von Fermenten durch Metalle sind vielfach beschrieben worden, doch empfiehlt es sich wegen der Schwierigkeit der methodischen Prüfung, sich an solche Angaben zu halten, die mit sauberster Methodik ausgeführt sind, und dies sind entsprechend der Entwicklung dieses Forschungszweiges die modernsten. Hier interessieren besonders Arbeiten von Leonor Michaelis und Kurt Stern (43), die an dem proteolytischen Ferment Kathepsin aus tierischem Gewebe ermittelten, daß Eisen, Mangan und zuweilen Zink die proteolytische Wirkung steigerten, besonders in komplexer Form. Für das Eisen wurde der Effekt an einer ganzen Reihe verschiedener Komplexverbindungen quantitativ durchgeprüft; einige (leicht schematisierte) Ergebnisse gibt die Tabelle wieder, in der die prozentischen Steigerungen oder Abschwächungen der Aktivität des Fermentes für die zwei- oder dreiwertigen Eisenverbindungen gesondert aufgeführt sind.

Diese wenigen Zahlen lehren aufs deutlichste, welche ausschlaggebende Bedeutung der Natur des Komplexes für die Wirkung zukommt. Wir sehen, daß positiv und negativ geladene, solche des zwei- wie des dreiwertigen Eisens bei gleicher Eisenmenge stimulieren oder

Tabelle.

II Fe			III Fe		
(überall 9 mg % Fe)					
Name der Verbindung	Formel des Komplexes	% Änderung der Fermentwirkung	Name der Verbindung	Formel des Komplexes	% Änderung d. Fermentwirkung
Tripyridylferrosulfat . . . . .	$\text{Fe}(\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2)_3^{..}$	+ 110	Ferriammoniumsulfat ..	$\text{Fe}(\text{H}_4\text{O}_2)_6^{..}$	+ 90
Ferrosulfat . . . . .	?	+ 65	Pentacyanoaquoferriat ..	$\text{Fe} \begin{matrix} (\text{H}_2\text{O})'' \\ (\text{CN})_5 \end{matrix}$	+ 45
Pentacyanoaquoferroat. . . . .	$\text{Fe} \begin{matrix} (\text{H}_2\text{O})''' \\ (\text{CN})_5 \end{matrix}$	0	Ferricyanid . . . . .	$\text{Fe}(\text{CN})_6^{'''}$	0
Ferrocyanid . . . . .	$\text{Fe}(\text{CN})_6^{''''}$	- 25	Ferrichlorid . . . . .	?	0

wirkungslos bleiben, ja auch hemmen können. Die beobachtete Steigerung des proteolytischen Effektes des Ferments bis auf das Doppelte muß wohl den aus der chemischen Technik wohlbekannten Fällen an die Seite gestellt werden, wo zwei Katalysatoren mehr leisten als einer: z. B. wird bei Herstellung des Methylalkohols aus Kohlenoxyd und Wasserstoff der ungenügend wirksame Katalysator Zinkoxyd mit ausgezeichnetem Erfolg durch ein Molybdänoxyd ergänzt.

Bei dieser Sachlage wird man a priori auch für den Organismus die Möglichkeit anerkennen müssen, daß zugeführte Metalle in Vertretung oder Ergänzung physiologischer Katalysatoren eine Erhöhung der natürlichen Umsetzungen herbeiführen, die sich unter Umständen — besonders allen irgendwie pathologischen — im Sinne einer verbesserten „Leistung“ auswirken kann.

In der Welt der niederen Organismen sind nicht nur Steigerungen von Wachstums- oder Entwicklungsvorgängen bei Metallzusätzen beobachtet worden, sondern auch solche der Toxinbildung bei Bakterien, der Zuckerspaltung durch Hefe u. dgl. In Pilzen und Schlangengiften fanden französische Forscher (44) einen Parallelismus des hämolytischen Vermögens mit der analysierten Zinkmenge.

Auch für den höheren Organismus ist ja der Gedanke einer Stimulation von Stoffwechselfvorgängen durch Metalle nicht neu, er wurde z. B. von Schade (45) — vor der Entdeckung der *Spirochaeta pallida* — für die Wirkung des Quecksilbers bei Syphilis entwickelt und er spricht in der Auffassung der Eisenwirkung mit, wie sie — wenn auch nicht als erster (46) — v. Noorden (47) entwickelt hat; sehr charakteristisch ist unter seinen Argumenten die Berufung auf die analoge Wirkung des Arsens, obwohl es nicht im Hämoglobin enthalten sei. Aktueller ist heute die Frage des Nutzens eines Kupferzusatzes bei der Eisenbehandlung anämischer Zustände, die mehrfach auf Grund klinischer Erfahrungen bejaht worden ist (48). An saugenden Ferkeln wurde durch Eisen plus Kupfer die sonst leicht eintretende Anämie verhindert (49). An normalen

und pyrodivergifteten Kaninchen zeigte sich in Versuchen aus Bickels Laboratorium Anstieg der Erythrocyten und Hämoglobinwerte (50). An Hunden mit Blutungsanämie habe ich selbst ebensowenig wie Whipple einen sicheren Effekt von Kupfersulfatzulagen zu Eisen gesehen, während Handovsky (51) von Tyrosin-Kupfer und Kupfereiweiß einen sehr erheblichen Einfluß, besonders im Sinne rascher Neubildung jugendlicher Erythrocyten beschrieben hat. Dies geht über die Versuche an kupferfrei gehaltenen Ratten hinaus, denn es ist vor der Hand kein Anlaß, bei solchen Hunderversuchen an einen eigentlichen materiellen Kupfermangel zu glauben. Mindestens dürften physiologischer Bedarf und pharmakologische Stimulation ineinander fließen; das Problem ist genau das gleiche wie beim Eisen. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß auch außer Arsen noch anderen körperfremden Metallen ein fördernder Einfluß auf die Blutbildung zugeschrieben wurde, z. B. dem Kobalt neben Kupfer (52) oder dem Nickel, Chrom, Vanadin neben Eisen (53) bei der Milchanämie der Ratten oder dem Kobalt allein bei der Blutungsanämie der Hunde (54). Freilich restlos überzeugend oder gar ausreichend bestätigt sind diese Angaben noch nicht.

Für das Eisen hat sich im Laufe des letzten Jahrzehnts Starkenstein (55) der alten Lehre angeschlossen, daß es sowohl Nährmaterial wie Pharmakon sein kann. Was noch fehlt, ist der Beweis dafür, daß die therapeutisch allein in Frage stehende roborierende und hämopoetische Wirkung des Eisens den im akuten Tierversuch festzustellenden toxischen Wirkungen parallel läuft. Darum ist Lintzels (56) Ablehnung einer besonderen pharmako-therapeutischen Eisenwirkung nicht grundsätzlich zu widerlegen. Immerhin lassen sich Versuche von Keeser (57) anführen, die für einen leicht verständlichen Spezialfall eine Art Kräftigung des Organismus demonstrieren: eisengesättigte Kaninchen erwiesen sich als übernormal widerstandsfähig gegen Blausäure und Schwefelwasserstoff. Sehr bemerkenswert scheint mir auch die Mitteilung von Erich Hesse (58), nach der man durch fortgesetzte kleine Gaben Ferri- oder Kupfersulfat die Wirkung tödlicher Schilddrüsendosen an Hunden vollständig aufheben kann, während Mangan-, Zink- oder Silbersalze wirkungslos bleiben; *in vitro* ließen sich unlösliche Metallkomplexverbindungen des Thyroxins darstellen. Wie weit solche Beziehungen bei der Eisen- oder auch Kupfertherapie sich auswirken, mag offen bleiben; interessante Hinweise bedeuten sie schon jetzt. In jedem Falle kann man einen Fortschritt darin sehen, wenn wir uns nach Warburgs und Starkensteins Arbeiten daran gewöhnen, daß wir im Organismus mehrere funktionell verschiedene Formen des Eisens zu unterscheiden haben.

Mit einem Wort möchte ich eine Richtigstellung gegenüber einer Angabe aussprechen, die mit meinem Einverständnis mein damaliger Assistent Stieger (59) vor einigen Jahren in die Welt gesetzt hat; im Anschluß an Mitteilungen von Whipple und seinen Mitarbeitern (60) glaubten wir bestätigen zu können, daß Hämoglobinzufuhr die Blutregeneration verbessere. Spätere Versuche haben uns gezeigt, daß dies nicht richtig ist, wir haben vielmehr Anlaß zu der Vermutung, daß unser damaliges Hämoglobinpräparat anorganisches Eisen beigemischt enthielt und vertreten daher wieder die alte

Lehre, daß Blut- und Hämoglobinpräparate ohne Nutzen bei anämischen Zuständen sind.

Sieht man vom Eisen und von lokaler Anwendung ab, so erstreckt sich die bewährte Therapie mit Metallverbindungen vorwiegend auf Infektionskrankheiten; überdies hat man sie bei bösartigen Tumoren versucht. Das Hauptproblem bei der Luesbehandlung ist das gleiche, das uns bei jeder Form sogenannter Chemotherapie begegnet, nämlich die Abgrenzung etwaiger unmittelbarer schädlicher Wirkungen auf die Parasiten von den Wirkungen auf den Wirtsorganismus selbst. Auf anderer Ebene erscheint hier wieder einerseits der störende Eingriff in die normalen enzymatischen Prozesse und andererseits die Ergänzung solcher Katalysen im Sinne höherer Leistung.

Bei Salvarsan und seinen Verwandten scheint mir die elektive parasitotrope Wirkung im Sinne Ehrlichs ausreichend gestützt. Auch spricht nach Untersuchungen an Salvarsanoxyd alles dafür, daß diese Wirkung und die toxische Wirkung auf den Warmblüter letzten Endes auf gleichartigen Reaktionen beruhen. Denn beide werden nach Voegtlin und seinen Mitarbeitern (61) durch Thiolverbindungen, vor allem Glutathion abgeschwächt; eine weitere wichtige Feststellung der gleichen Forscher (62) ist die gleichsinnige Entgiftung anorganischen Arsens durch Glutathion, der sich die Darstellung einer sehr schwer löslichen, festen und gut charakterisierten Verbindung von Arsen mit drei Molekülen Cystein durch Labes (63) an die Seite stellt. Diese Tatsachen weisen viel deutlicher als die von Ehrlich selbst vorgebrachten Argumente darauf hin, daß bei der Wirkung des Salvarsans usw. tatsächlich die Arsengruppe entscheidend mitwirkt. Man könnte mit Voegtlin die Thiolgruppe als Chemozeptor (Arsenorezeptor) im Sinne Ehrlichs bezeichnen (62), wenn nicht Erich Hesse (64) vergebliche Versuche mitgeteilt hätte, Arsenik durch Thiolverbindungen zu entgiften. Nach Voegtlin (65) verlieren auch Kupfer und Gold durch Glutathion an Wirksamkeit.

Ob Quecksilber und Wismut einem gleichen Chemismus gehorchen, ist noch nicht ausreichend geprüft, wenn auch natürlich nicht zu bezweifeln ist, daß sie ebenfalls Affinität zu schwefelhaltigen Gruppen besitzen. Wichtiger noch ist die Frage, ob die Wirkung dieser Metalle an den Parasiten oder am Wirtsorganismus angreift; sie ist wohl für Quecksilber noch nicht restlos geklärt und findet vielleicht einmal ihre Lösung dahin, daß beides gleichzeitig geschieht. Daß dieses Metall jedenfalls auch bei nicht infizierten Menschen einen vorteilhaften Einfluß auf das Allgemeinbefinden ausüben kann, ist gelegentlich behauptet worden (66), während andererseits die unmittelbare Wirkung auf die Spirochäten sicherlich nicht intensiv ist. Für Wismut gilt bereits als erwiesen, daß ein spirillozider Effekt kaum in Frage kommt; einen besonders wirksamen Komplex scheint es nach Versuchen Levaditis (67) mit gewissen, doch nicht genauer definierten Gewebsbestandteilen zu bilden.

Sehr lehrreich sind die Erfahrungen, die man bei der Entwicklung der sogenannten Chemotherapie durch Gold gemacht hat. Über die

allgemeinen pharmakologischen Wirkungen hat es Streit gegeben, und ich persönlich vermag an dieser Stelle nur zu wiederholen, daß ich bei ausgedehnten Untersuchungen vor 26 Jahren in Straßburg nach Zufuhr anorganischen Goldsalzes an Fleischfressern außerordentlich auffallende Schädigungen der kleinsten Gefäße gesehen habe, die ich anderthalb Jahrzehnte später in Göttingen in gleichem Grade ebensowenig reproduzieren konnte, wie das anderen Autoren, z. B. Feldt (68) und v. Isserkutz (69) gelungen ist. Aber viel wichtiger ist die Erkenntnis, die Feldt (70) zu danken ist, daß man durch Herstellung organischer Goldverbindungen diese allgemeinen Wirkungen wesentlich herabdrücken kann, ohne zugleich entsprechend an Heileffekt bei Infektionskrankheiten einzubüßen. Dieser Heileffekt läßt sich höchstens zu einem kleinen Anteil aus einer unmittelbaren Wirkung auf die Parasiten erklären, vielmehr überwiegt beträchtlich die im Wirtsorganismus ausgelöste Reaktion, an der das reticulo-endotheliale System hervorragend beteiligt scheint. Dies ist chemisch leicht verständlich: denn alle diese Goldpräparate enthalten das Metall an Schwefel gebunden — wie übrigens auch schon in dem anorganischen Präparat Sanocrysin —, und darin stimmen die sonst mehr oder weniger verschieden aufgebauten organischen Moleküle in den Präparaten Triphal, Lopion, Krysolgan, Solganal A und B überein. Dieser Schwefel sitzt fester am Metall als am Kohlenstoff, und so kann sich Goldsulfid abspalten, das gewissermaßen als korpuskulärer Fremdkörper kreist und prinzipiell die gleiche Reaktion der phagocytären Zellen auslöst wie kolloidale Metalle. Tatsächlich findet man nach Anwendung solcher Präparate — vielleicht neben metallischem Golde? — vor allem Goldsulfid im Gewebe liegen, wie mit sehr schöner histologischer Technik Timm (71) für die Niere gezeigt hat. Aus dieser Art der Wirkung erklärt es sich auch am besten, warum Goldpräparate bei ganz verschiedenen Infektionen, auch chronischen Affektionen der Gelenke, mit Vorteil Anwendung finden. Es handelt sich offenbar um eine neue Form der sogenannten unspezifischen Reiztherapie. Daß eine solche neben spezifischen Wirkungen, z. B. auch bei Salvarsan u. dgl., stets mit im Spiele ist, dürfte heute ziemlich anerkannt sein.

Therapeutische Bemühungen bei bösartigen Geschwülsten, wie sie z. B. vor einigen Jahren Blair Bell (72) mit kolloidalen Bleiverbindungen unternommen hat, dürfen trotz einiger vielversprechender Anläufe (73) bis heute wohl als gescheitert betrachtet werden (74). Eine Anreicherung von Metallen in Tumoren, wie man sie annahm, findet offenbar nicht gesetzmäßig statt (75).

Jahrzehntelange, opfervolle Untersuchungen über indirekte Metallwirkungen bei experimentellen Toxikosen, Infektionen und Tumoren hat Walbum (76) ausgeführt. Seine Ergebnisse wurden jedoch nur zum Teil bestätigt (77), so daß Endgültiges darüber heute kaum gesagt werden kann. Offensichtlich spielen bei solchen indirekten Metallwirkungen Faktoren hinein, die man bisher noch nicht ausreichend zu beherrschen gelernt hat. Walbum selbst glaubte zwischen verschiedenen Metallen charakteristische Unterschiede zu ermitteln, wie sie ja für



direkte Wirkungen sicherlich bestehen und allgemein bekannt sind — man denke nur an Kupfer und Trachom, Silber und Gonokokken usw. Nach Allison (78) soll man durch kupferhaltige Nährböden das Wachsen von Diphtheriebacillen begünstigen, dagegen Staphylo- und Streptokokken zurückdrängen können.

Auch die Vergiftungen der Warmblüter und des Menschen sind ja beherrscht von einer ausgesprochenen Spezifität der verschiedenen Metalle; es gibt praktisch völlig ungiftige, zu denen außer Eisen das Aluminium (79) und das Zinn gehören, wenig giftige wie Kupfer und Zink, hochgiftige wie Blei und Quecksilber. Für einen Fall hat Starkenstein (80) eine Erklärung solchen Unterschieds geben können: Er fand Ferrosalz und Manganosalz bei entsprechender (intravenöser) Injektion gleichartig central lähmend, nur mit dem Unterschied, daß diese Lähmung beim Eisen ganz kurze Zeit, beim Mangan lange anhält; dies hängt mit der Beständigkeit der Oxydulform beim Mangan und der Unbeständigkeit gegenüber der Ferriform beim Eisen zusammen. Ob damit die allgemeinen Zerstörungen des Centralnervensystems durch Mangansuperoxyd in Zusammenhang gebracht werden können, wie Starkenstein will, bedarf wohl noch weiterer Prüfung. Denn das Superoxyd steht dem Gleichgewicht zwischen Mangani- und Manganosalz schon etwas fern und nähert sich den sauren, anionischen Verbindungen, deren Charakter ja auch pharmakologisch ein ganz anderer ist; analog sind die Chromate viel stärker und vor allem andersartig giftig wie die Chromisalze. Überall ist eben die Unterscheidung verschiedener Verbindungen desselben Metalls wichtig; hierher gehören auch die Besonderheiten festerer Komplexverbindungen wie des Quecksilberdiäthyls, des Bleitetraäthyls, des Nickelcarbonyls u. dgl.

Von solchen Fällen abgesehen, beweisen die allbekanntesten Unterschiede der Vergiftungsbilder von Metall zu Metall wiederum ausgewählte Angriffspunkte für jedes einzelne. Dennoch wiederholen sich manche Züge bei verschiedenen Metallen: so die Gefährdung des Ausscheidungsorgans Niere, allgemeine Ernährungsstörungen — insbesondere auch Schädigungen von Inkretdrüsen (81) —, die aus der prinzipiell ferment-schädlichen Wirkung aller Metalle leicht begreiflich sind, endlich degenerative Veränderungen aller Art am Nervensystem.

Als Eintrittspforten der metallischen Gifte stehen bekanntlich Lunge und Magendarmtraktus obenan. Daneben spielen nicht allzu selten die weiblichen Genitalien, die Haut praktisch kaum eine Rolle, wenn man die Chromate außer acht läßt. Unterschiede der Eintrittspforten können Unterschiede des Vergiftungsbildes bedingen. Starkenstein (80), auch Biondi (82) nehmen dies auch für die chronische Quecksilbervergiftung an; denkbar ist an sich die Bildung verschiedenartiger Komplexverbindungen bei der Berührung mit verschiedenartigem Zellmaterial, obwohl ich Schwierigkeiten in der Annahme einer solchen Stabilität dieser primär mit Gewebsmaterial gebildeten Komplexe sehe, daß sie auf ihrem Wege durch das komplizierte Milieu des Organismus nicht ziemlich rasch in dieselbe Gleichgewichtslage, also auch in die-

selbe Reaktionsfähigkeit geraten sollten; Baader und Holstein (83) halten denn auch die genannte Ansicht für unbegründet. Dagegen ist das Gießfieber sicherlich an die Einatmung größerer Mengen von Zinkoxydrauch geknüpft; viel Wahrscheinlichkeit hat die Hypothese für sich, daß es sich dabei um eine Reaktion der phagocytären Gebilde der Lungenalveolen handelt, daß also das Fieber auf analoge Weise zustandekommt, wie das Fieber nach intravenöser Injektion kolloidaler Metalle. Daß Rauch oder Nebel giftigerer Metalle, wie Cadmium (84) oder Kupfer (85) Lungenerkrankungen hervorrufen kann, wird nicht Wunder nehmen. Auch daß Metalle, wie besonders Nickel (86), der Anlaß zu allergischen Hautaffektionen werden können, ordnet sich gewohnten Erscheinungen und Vorstellungen ein.

Die Ausscheidung der Metalle aus dem Körper erfolgt bekanntlich durch Niere, Gallenblase und Dickdarm, wobei das gegenseitige Verhältnis dieser Anteile von Metall zu Metall, aber sicherlich auch nach den Ernährungs- und sonstigen Stoffwechselbedingungen variiert; mindestens scheint mir das vorhandene Material an fortgesetzten Analysen aller Ausscheidungen noch nicht reichlich genug, um etwa Gesetzmäßigkeiten aufstellen zu wollen. Daß mit der Ausscheidung eine Konzentrierung der wirksamen Metallverbindung, daher Reizungen oder Schädigungen der Leber, der Dickdarmschleimhaut oder der Niere zusammenhängen, ist wohl bekannt genug. Interessant aber umstritten ist eine von Almqvist (87) vertretene Auffassung, nach der die Abscheidung von Metallsulfid in der Wand der Blutcapillaren die primäre Ursache für nekrotische Prozesse z. B. durch Quecksilber oder Wismut sein soll. Doch scheint der Beginn einer Degeneration durch das gelöst vorhandene Metall oft nur den Zutritt von Schwefelwasserstoff z. B. aus der Mundhöhle oder dem Lumen des Colons zu erleichtern. Besonders Santesson (88) glaubt auf Grund sorgfältiger Untersuchungen, daß die Sulfidbildung etwas Akzessorisches ist. In der Tat stellt das Sulfid nicht eine Form biologisch besonders aktiven Metalls, sondern eine ausgesprochene inaktive und typische Abscheidungsform des Metalls dar; bekanntlich sind die Sulfide als die am schwersten löslichen Metallverbindungen sowohl der Geologie wie der analytischen Chemie wohl vertraut. Deshalb sind auch im Organismus Sulfidniederschläge häufig, von denen der Bleisaum am bekanntesten ist; es ist aber wichtig zu wissen, daß auch Quecksilber und besonders Wismut ganz ähnlich aussehende Abscheidungen an der gleichen Stelle bewirken können, da es für die gutachtliche Verwertung dieses Symptoms einen sehr einschneidenden Unterschied macht, ob man daraus auf eine gewerbliche Vergiftung oder auf eine antiluetische Kur schließt. Im Ernstfall empfehlen sich heute Spektralanalysen nach der von den Brüdern Gerlach (89) ausgearbeiteten Methode.

Abgesehen von den genannten Regionen, wo Schwefelwasserstoff von außen ins Gewebe dringen kann und dem Sonderfall der organischen Goldpräparate, in denen das Metall seinen Schwefel gleich mitbringt, ist die universelle Argyrie nach Silbertherapie das schlagendste Beispiel einer Sulfidablagerung; daß es sich nicht um Silbermetall handeln kann,

vielmehr nur das Sulfid die Eigenschaft jahrzehntelanger Unveränderlichkeit besitzt, ist Sachverständigen längst klar, neuerdings von Timm (90) noch eingehend begründet worden; mit Sicherheit hat dieser Autor bewiesen, daß die abgelagerten Teilchen nicht aus Silbermetall bestehen.

Auch in den als Argyrosis und Chalkosis Corneae bei den Augenärzten bekannten Abscheidungen nach Silber- oder Kupferbehandlung, die sich offenbar ziemlich elektiv auf die Membrana Descemetii beschränken, dürfte es sich um Metallsulfid handeln; bei der Chrysis, also Goldablagerung, käme außerdem noch das Metall selbst in Frage (91).

Für die Sonderstellung des Silbersulfids mit seiner hartnäckigen Beständigkeit im Organismus ist eine Begründung erwünscht. Vielleicht darf man sie in dem Verhalten gegenüber schwefelhaltigen Verbindungen suchen, da man in der organischen Chemie Unterschiede verschiedener Metallsulfide bei der Behandlung mit Alkalisulfid kennt: vom Quecksilber, dessen Sulfid in reinem Wasser zu den am schwersten löslichen gehört, gibt es wasserlösliche Komplexverbindungen z. B. des Typus  $(\text{HgS}_2)\text{Na}_2$ , während entsprechende Typen bei Silber zwar bekannt, aber ganz unlöslich sind. Unter diesem Gesichtspunkt versteht man auch, daß fertiges Quecksilbersulfid im Körper gar nicht so schlecht löslich ist, wie besonders Santesson (92) gezeigt hat, und daß ein kolloidales Quecksilberpräparat therapeutische Anwendung finden, dabei sogar Stomatitis mercurialis erzeugen konnte (93). Auch Wismutsulfid fand Santesson nicht als durchaus unlöslich unter den Bedingungen des Warmblüterorganismus. In diesem Zusammenhang ist es interessant, daß v. Neergaard (94) bei Silber-, v. Issekutz (95) bei Goldsalzen fanden, daß sie sich viel stärker mit dem Albumin als mit dem Globulin des Blutes verbinden; bekanntlich sind die Albumine schwefelreicher als die Globuline. Trotzdem bleiben aber natürlich noch viele Punkte auf diesem Gebiete problematisch: so ist z. B. mit Hilfe von Nitroprussidnatrium gezeigt worden, daß Thiolgruppen vor allem im Haarbulbus vorhanden sind, in der Haarscheide fehlen (96); bei der Argyrie finden wir dagegen gerade in der Haarscheide viel Schwefelsilber. Nur das Thallium erweist mit seiner epilierenden Wirkung offenbar eine starke Affinität zum Haarbulbus.

Vom Eisen kennen die Histologen seit langer Zeit Abscheidungen als Oxyd, das auch durch lockere oder festere Komplexbildung mehr oder weniger weitgehend „maskiert“ sein kann. Martin Behrens (97) konnte aus einer Milz das gesamte Eisen extrahieren und als gewöhnliches Eisenoxyd charakterisieren. Offensichtlich macht sich der Organismus die Eigenschaft des Eisens, bei neutraler Reaktion in Oxydulform löslich, in Oxydform aber unlöslich zu sein, zu Nutzen, indem er es thesauriert, wie er auch Fett, Glykogen und Eiweißschollen, Calcium und Phosphat als Reserven zu speichern vermag.

Welche Bedeutung den Eisenablagerungen zukommt, die Spatz (98)

in gewissen Regionen des Centralnervensystems (Globus pallidus und Substantia nigra) entdeckte, vermag ich nicht zu beurteilen. Ebenso scheint es mir noch recht wenig klar zu sein, welche Bewandtnis es mit dem Kupfer hat und welche Stapelform für dieses Metall in Frage kommt, das man zuweilen bei hämochromatischen Cirrhosen (99) abnorm reichlich in der Leber aufgefunden hat. Bei Wilsonscher Krankheit sind neben Kupfer in der Leber Ablagerungen in der Hornhaut und Linse des Augapfels beschrieben worden, denen von A. Vogt (100), doch offenbar ohne ausreichende Kritik, metallische Natur zugeschrieben wurde. Bis jetzt läßt sich nicht erkennen, ob und inwiefern alle diese Befunde nur symptomatische Bedeutung haben oder in die Causalkette der Pathogenese eingehen.

Viel einleuchtender ist heute schon die toxikologische Bedeutung der Aufstapelung von Blei als Phosphat in den Knochen, die seit 1861 durch Gusserow (101) bekannt ist, u. a. vor einem Jahrzehnt durch Minot (102) erneut studiert und in letzter Zeit im Berliner pharmakologischen Institut durch Behrens und Anny Baumann (103) zum Ausgangspunkt interessanter Untersuchungen gemacht wurde. Bekanntlich wird auch Arsen — entsprechend seiner metalloiden Natur — als arsensaures Calcium im Knochen deponiert. Während aber dieser Ersatz von Phosphorsäure im Knochensalz durch Arsensäure nur gerichtlich-medizinische Bedeutung in der Leiche zu haben pflegt, ist der Ersatz des Calciums durch Blei von hohem praktischen Interesse: sie gibt uns die Erklärung dafür, daß zuweilen Menschen bleikrank werden können, wenn sie den gefährdenden Betrieb bereits lange verlassen haben, daß Umstellungen der Diät im weitesten Sinne für Erkrankung oder Heilung wichtig werden können (104) usw.

Nach Minots (102) Analysen bleiben bei fortgesetzter Bleizufuhr wachsende Mengen des Metalls im Organismus haften, z. B. bei Katzen nach 12 bis 124tägiger Versuchsdauer 13 bis 89 mg Pb, davon 40 bis 85% im Skelet; auch nach monatelanger Einstellung der weiteren Zufuhr wurden Bleimengen der genannten Größenordnung in den Knochen gefunden, so auch von Weyrauch (105). Diese tatsächlichen Befunde widersprechen den von E. Erlenmeyer (106) gegebenen Daten, auf die Walther Straub eine Theorie der chronischen Metallvergiftung gestützt hat, die er sogar als Schema für alle chronischen Vergiftungen überhaupt hinstellen wollte. Ich weiß nicht, ob der Autor noch an diesem Gebilde seiner formenden Phantasie hängt; vielleicht brauchte man gar nicht mehr darüber zu sprechen, wenn nicht seine sonst so glückliche Hand andere verleitet hätte, ihm auch diesmal gläubig nachzubeten. Straub (107) wollte als charakteristisch für solche Vergiftungstypen einen ununterbrochenen Strom des Giftes ansehen, dessen Konzentration sehr gering und eigentlich gleichgültig sei, während die Dauer des Stromes nahezu allein quantitativ über den Erfolg entscheide. Demgegenüber zeigten Weyrauch und Litzner (108) gerade für das Blei, daß im Blut eine bestimmte kritische Grenze, nämlich 0,05 mg% Blei, überschritten werden muß, damit Krankheitssymptome auftreten. Aus seiner Formulierung

glaubte Straub, ein besseres Verständnis für die Auffassung der chronischen Vergiftung als einer Kumulation zahlreicher minimaler Einzelsulte ableiten zu können. Dies ist jedoch nicht zu verstehen; denn eine Häufung von Einzelsulten ist auch möglich bei Alkaloiden, z. B. Nikotin und Morphin, deren Konzentration wellenförmig steigt und fällt und bei denen wir eine mindestens vorübergehende Haftung in den elektiv empfindlichen Gewebeelementen annehmen. Selbst wenn man von den Knochen absehen will, wird man dabei bleiben müssen, daß diejenigen Bleimengen, die sich notorisch auch in den weichen Geweben für eine gewisse Zeit festsetzen, für die trophischen und funktionellen Störungen verantwortlich zu machen sind. Richtig bleibt, daß es sich bei solchen chronischen Vergiftungen um sehr kleine Mengen Metall handelt; in 100 g Frischgewicht der Organe metall-getöteter Tiere findet man nur bis zu etwa 5 und oft nur kleine Bruchteile eines Milligramms.

Es ist ohne allzu große Weitschweifigkeit nicht möglich, mehr zu behandeln, als charakteristische Querschnitte aus dem gewaltigen Kapitel Leben und Metall. Schon der erste, dem eine Ahnung von der Bedeutung der Schwermetalle für physiologische und pathologische Vorgänge aufging, Theophrast von Hohenheim, war sich der Mannigfaltigkeit dieser Bedeutung bewußt. Darum darf ich wohl enden mit Worten dieses ersten großen Arztes (109), der sich durch Neigung zur Chemie bei seinen Standesgenossen unbeliebt gemacht hat: „Also seind nun die metallen all beschriben von irem wesen und herkomen, so vil und mir wissent seind. dan zu beschreiben ir herkomen mag nicht anderst sein als alein durch die experientiam, auf welchem grunt niemants irren mag. darbei wollen wirs bleiben lassen und den verstendigen gnug gesagt haben“.

#### Literaturverzeichnis.

1. Bortels: *Biochem. Z.* **182**, 301, 348 (1927). — 2. Hoppe-Seylers *Z.* **210**, 125 (1932). — 3. Vgl. z. B. Schmucker: *Naturwiss.* **20**, 839 (1932). — 4. Vgl. u. a. Lewis, *Biochemic. J.* **25**, 2162 (1931). — 5. Vgl. Grundriß der Pharmakologie, 5. Aufl., 1906, S. 489 ff. — 6. *J. of biol. Chem.* **77**, 797 (1928). — Krauß: *J. of biol. Chem.* **90**, 267 (1931). — Elvehjem, Kemmerer, Steenbock und Hart: *J. of biol. Chem.* **93**, 193, 197 (1931). — Keil und Nelson: *J. of biol. Chem.* **93**, 49. — *Proc. Soc. exp. biol. and med.* **28**, 392 (1931). — Underhill, Orten und Lewis: *J. of biol. Chem.* **91**, 13; **96**, 1 (1931/32). — Vgl. auch dagegen Beard und Myers: *J. of biol. Chem.* **94**, 71, 89, 111, 117, 123, 135 (1931). — 7. Krebs: *Klin. Wschr.* **1928**, 584. — 8. Van Itallie und van Eck: *Arch. Pharmaz.* **251**, 50 (1913). — Kleinmann und Klinke: *Virchows Arch.* **275**, 422 (1930). — Loeschke: *Hoppe-Seylers Z.* **199**, 125 (1931). — Schindel: *Klin. Wschr.* **1931**, 743. — 9. *J. of biol. Chem.* **92**, 651 (1931). — 10. Spinner, Peterson und Steenbock: *Biochem. Z.* **250**, 392 (1932). — 11. *Biochemic. J.* **24**, 1572 (1930). — 12. *C. r. Acad. Sci. Paris* **173**, 176; **179**, 129; **183**, 257; **186**, 148 (1921–1928). — Vgl. auch E. Rost: *Handb. d. Lebensmittelchemie*, herausgeg. v. Bömer, Juckenack und Tillmanns, Bd. I, S. 1075 (1933). — 13. *Dtsch. med. Wschr.* **1933**, 362/63. — 14. A. Vogt: *Graefes Arch.* **106**, 63 (1921). — 15. *Klin. Wschr.* **1931**, 537. — Vgl. auch Hankó, *Z. exper. Med.* **86**, 759 (1932). — 16. A. Bock: *Arch. f. exper. Path.* **68**, 1 (1912). — F. Schönfeld: *Arch. f. exper. Path.* **84**, 88

(1920). — 17. Verh. dtsch. path. Ges. **1914**, 286. — 18. Biochem. Z. **203**, 3 (1928). — 19. Z. klin. Med. **100**, 675 (1924). — 20. Zusammenfassungen mit weiteren Literaturangaben Vgl. Klin. Wschr. **1928**, 217, 846, 1220. — Erg. Med. **14**, 565 (1930). — Naturwiss. **18**, 875 (1930). — 21. Erg. Physiol. **31**, 843, 860 (1931). — Unters. über die Resorption u. Assimilation des Eisens, Habilitationsschrift landwirtschaftl. Hochschule, Berlin 1930, S. 55. — 22. Med. Klin. **1929**, Nr. 51. — 23. Z. exper. Med. **57**, 641 (1927). — 24. Med. Klin. **1929**, Nr. 52. — 25. Biochem. Z. **80**, 187 (1917). — 26. Virchows Arch. **231**, 143 (1921). — 27. Arch. f. exper. Path. **70**, 375 (1912). — Münch. med. Wschr. **1911**, 2659; **1912**, 405. — 28. Schweiz. med. Wschr. **1925**, Nr. 29. — Arch. f. exper. Path. **100**, 162; **107**, 316; **108**, 295; **109**, 143/164; **110**, 103 (1923–1925). — 29. Klin. Wschr. **1932**, 2041. — 30. Biochem. Z. **145**, 431 (1924). — Klin. Wschr. **1931**, 1999. — 31. Z. physik. Chem. **21**, 414. — Z. Hyg. **25**, 1 (1896/97). — 32. Münch. med. Wschr. **1897**, Nr. 4. — 33. Klin. Wschr. **1932**, 2041. — 34. J. of biol. Chem. **57**, 401 (1923). — 35. Arch. f. exper. Path. **100**, 127; **108**, 280 (1924/25). — 36. Amer. J. Physiol. **90**, 450. — J. of biol. Chem. **79**, 689; **81**, 29, 743; **83**, 191, 367; **84**, 777 (1928/29). — 37. Arch. f. Physiol. **1890**, 173. — Verh. Ges. dtsch. Naturforsch. **1891** II, 111, 115 f. — Vgl. auch Spitzer: Pflügers Arch. **67**, 615 (1896). — Thunberg: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **24**, 90 (1910). — Warburg, Otto: Pflügers Arch. **155**, 558 (1914). — 38. Vgl. Haldane und Stern: Allgemeine Chemie der Enzyme, 1932, S. 256, 268. — 39. Naturwiss. **20**, 485/86 (1932). — 40. Biochem. Z. **206**, 282 (1929). — 41. v. Euler und Svanberg: Hoppe-Seylers Z. **107**, 269, 302 (1919). — Fermentforsch. **3**, 330, 429 (1920/21). — v. Euler und Myrbäck: Hoppe-Seylers Z. **121**, 177 (1922). — Myrbäck: Hoppe-Seylers Z. **158**, 160; **159**, 1 (1926). — 42. R. Accad. dei Lincei, Cl. di sc. fis., mat. e nat. **2**, 498 (1893). — 43. Biochem. Z. **234**, 116; **240**, 192 (1931). — 44. Delezenne: vgl. Chem. Zbl. **1919** I, 750, 973. — Mousseron und Fauroux: Chem. Zbl. **1933** I, 1460. — 45. Die elektrokatalytische Kraft der Metalle, S. 19 ff., Leipzig: Vogel 1904. — 46. Vgl. z. B. Harnack: Lehrbuch der Arzneimittellehre, S. 459 f, 1883. — 47. Berl. klin. Wschr. **1895**, 181. — 48. Schiff: Med. Welt **1931**, 334. — Linden: Med. Welt **1931**, 629. — Lewis: J. amer. med. Assoc. **1931**, 1135. — Grünfeld: Wien. klin. Wschr. **1932**, 1174. — 49. Hamilton, Hunt, Mitchell und Caroll: J. agricult. Res. **40**, 927, nach Chem. Zbl. **1930** II, 1393. — 50. Oda und Osuka: Z. exper. Med. **82**, 128 (1932). — 51. Klin. Wschr. **1932**, 981. — 52. Orten, Underhill und Lewis: J. of biol. Chem. **96**, 1 (1932). — 53. Beard und Myers: J. of biol. Chem. **94**, 71 ff. (1931). — 54. Mascherpa: Hämatologica (Palermo) **10**, H. 4 (1929). — Vgl. auch Waltner: Arch. f. exper. Path. **141**, 123; **146**, 310 (1929). — 55. Vgl. Erg. Med. **14**, 565 (1930). — 56. Habilitationsschrift Berlin 1930 (vgl. 21), S. 57. — 57. Arch. f. exper. Path. **156**, 340 (1930). — 58. Hesse und Jacobi: Klin. Wschr. **1932**, 2117. — Hesse, Jacobi und Bregulla: Arch. f. exper. Path. **170**, 13 (1933). — 59. Arch. f. exper. Path. **137**, 269 (1928). — 60. Hooper und Whipple: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **13**, 22 (1915). — Whipple, Hooper und Robscheit: Amer. J. Physiol. **53**, 263 (1920). — 61. Voegtlin, Dyer und Leonard: Publ. Health Rep. **38**, 1882 (1923). — 62. Voegtlin, Dyer und Leonard: J. of Pharmacol. **25**, 297 (1925). — 63. Arch. f. exper. Path. **141**, 148 (1929). — 64. Arch. f. exper. Path. **122**, 354, (1927). — 65. Voegtlin, Johnson und Helen Dyer: Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A. **11**, 344 (1925). — 66. Vgl. z. B. Penzoldt: Klinische Arzneibehandlung, 9. Auflage 1921, S. 2. — 67. Levaditi und Howard: C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 469 (1929). — 68. Dtsch. med. Wschr. **1913**, Nr. 12. — Münch. med. Wschr. **1920**, 1500. — 69. Arch. f. exper. Path. **152**, 288 ff. (1930). — 70. Klin. Wschr. **1926**, 299; **1927**, 1136. — Z. Hyg. **107**, 453 (1927). — 71. Zellmikrochemie der Schwermetallgifte. Habilitationsschrift Leipzig **1932**, S. 31 und Taf. I–II. — 72. Vgl. Lancet **1928** II, 164. — 73. Z. B. Neuberg und Caspari: Z. f. Krebsforsch. **14**, 236 (1914). — Wood: Brit. med. Journ. **3437**, 928 (1926). — Collier: Z. Hyg. **110**, 169, 236 (1929). — Collier und Krauss: Z. f. Krebsforsch. **34**, 526; Arch. f. exper. Path. **162**,

452 (1931). — 74. Vgl. z. B. Kämmerer: Dtsch. med. Wschr. 1928, 138. — Maxwell und Bischoff: J. of Pharmacol. 43, 61 (1931). — 75. Wood: a. a. O. (73). — Kawata: Beitr. path. Anat. 82, 259 (1929). — Flint, Günther und Eichholtz: Arch. f. exper. Path. 169, 618 (1933). — 76. Vgl. die Zusammenfassung in Verh. dtsh. pharmak. Ges. 9, 45 ff. (1929). — 77. Z. B. Lyding: Klin. Wschr. 1929, 553. — Kochmann und Ilse Paetau: Klin. Wschr. 1928, 1646. — 78. Brit. J. exper. Path. 11, 244 (1930). — 79. Myers und Mull: J. of. biol. Chem. 78, 605 (1928). — Massatsch und Stöudel: Biochem. Z. 220, 239 (1930). — Schwaibold und Fischler: Biochem. Z. 232, 240 (1931). — Bertrand und Serbescu: C. r. Acad. Sci. Paris 193, 128 (1931). — Scott und Helz: Amer. J. Hyg. 16, 865 (1932). — 80. Klin. Wschr. 1932, 1697. — 81. Vgl. Erich Hesse: Arch. f. exper. Path. 107, 43 (1925). — 82. Arch. f. Gewerbepath. 1, 5 (1931). — 83. Das Quecksilber, S. 74, Berlin: Richard Schoetz 1933. — 84. Schwarz: Vergiftungsfälle 1, Gutachten 55 (1930). — 85. Kröner: Zbl. Gewerbehyg. 18, 120. — Vergiftungsfälle 2, 103 (1931). — 86. Vgl. Schittenhelm und Stockinger: Z. exper. Med. 45, 58 (1925). — 87. Dermat. Z. 13, 827 (1906); 19, 949 (1912); 23, 1 (1916). — 88. J. of Pharmacol. 29, 117 (1926). — Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 58, 101 (1929); 63, 119 (1931). — 89. Verh. dtsh. path. Ges. 26, 163 (1931). — Walther und Werner Gerlach: Die chemische Emissions-Spektralanalyse. Leipzig, Leopold Voss, 1933. — Vgl. auch Dutoit und Zbinden: C. r. Acad. Sci. Paris 190, 172 (1930). — 90. Zellmikrochemie der Schwermetallgifte, Habilitationsschrift, Leipzig 1932, S. 22 ff. — 91. Vgl. z. B. Sallmann: Graefes Arch. 128, 245 (1932); daselbst weitere Literatur. — 92. a. a. O. (88). — Vgl. auch Erich Hesse: Arch. f. exper. Path. 117, 266; 127, 354 (1926/27). — 93. Gennerich, Arch. f. Dermat. 165, 209 (1932). — 94. Arch. f. exper. Path. 108, 295 (1925). — 95. v. Issekutz und Leinzinger: Arch. f. exper. Path. 152, 288 (1930). — 96. Buffa: J. Physiol. et Path. gén. 6, 645 (1904). — Heffter: Med.-naturwiss. Arch. 1, 81 (1908). — Arnold: Hoppe-Seylers Z. 70, 300 (1910). — 97. Persönliche Mitteilung durch Behrend Behrens. — 98. Münch. med. Wschr. 1921, 1441, 1445. — 99. Vgl. zu dieser Frage: Compt. rendus de la 1. Conference internationale de Pathologie géographique, Genf 1931, S. 52 ff., 93, 188, 201, 258, 265, 273 ff., 286, besonders aber Paul Robert: ebenda S. 336 ff. — 100. A. Vogt: Klin. Mbl. Augenheilk. 82, 433; 83, 417; 85, 1, 15 (1929/30). — Schweiz. med. Wschr. 1930, 73 (zit. nach Robert 99). — Vgl. dazu Verh. dtsh. ophthalm. Ges. 1932. Zbl. Ophthalm. 27, 183: Rohrschneider, Fleischer, Kubik. — 101. Virchows Arch. 21, 443 (1861). — 102. J. ind. Hyg. 6, 125, 137, 149 (1924). — 103. Vgl. Vortrag in diesem Band S. 333. — 104. Vgl. z. B. Leschke: Die wichtigsten Vergiftungen, S. 24 f., München: J. F. Lehmann 1933. — 105. Habilitationsschrift Halle 1929. — P. Schmidt und Weyrauch: Diagnostik der Bleivergiftung, S. 44, Jena: Gustav Fischer 1933. — 106. Inaug. Diss. Freiburg 1911. — Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 30, 455 (1913). — Z. exper. Path. u. Ther. 14, 310 (1913). — 107. Dtsch. med. Wschr. 1911, 1469. — Münch. med. Wschr. 1914, S. 5. — 108. Arch. f. Gewerbepath. 3, 15 (1932). — 109. Nach Sudhoff, Theophrast von Hohenheim, gen. Paracelsus, Sämtl. Werke, I. Abt., 3. Bd., S. 60, 158.

## XXXIX.

**Die Klinik der Schwermetallvergiftungen.**

Von

**Paul Martini (Bonn).**

Mit 4 Tabellen.

Referat.

- Allgemeines über die Schwermetallvergiftungen durch Blei, Quecksilber, Zink (Mangan), Kupfer, Thallium, Barium, Wismut, Silber und Gold.
- Die Bleivergiftung. Das Schicksal und die Wirkungen des Bleis im Körper.
- Bleiaufnahme.
- Bleiverteilung auf Gewebe und Organe; Bleidepots: Knochen, Leber, Niere, Lunge, Gehirn. Bleiwirkung auf das Blut und die Blutbereitungsstätten; Regenerationserscheinungen der Erythrocyten, Bleianämie, Hämatoporphyrinurie.
- Bleiausscheidung und Bleiwirkung auf Ausscheidungsstätten: Speicheldrüsen, Leber, Magendarmtrakt (Koliken), Niere.
- Bleiwirkung auf Nervensystem: Die Streckerschwäche und andere periphere motorische Lähmungen. Gibt es sensible Bleilähmungen? Bleiläsionen im Rückenmark. Encephalopathia saturnina; akute Bleiklampsie und chronische Bleigehirnerkrankung. Histologische Grundlagen.
- Spasmus und spastische Arterienverengung als spezifische Bleiwirkung.
- Behandlung der Bleikrankheit.
- Die Quecksilbervergiftung. Metallisches Quecksilber und Hg-Verbindungen.
- Quecksilberaufnahme. Die minimale toxische Hg-Dosis.
- Quecksilberverteilung auf die einzelnen Organe: Leber, Niere, Lunge.
- Quecksilberausscheidung: Speicheldrüsen, Magen, Darm, Dickdarm (Colitis ulc., Tenesmen und Durchfälle), Leber. Die Quecksilbernieren.
- Quecksilbervergiftung und Bleivergiftung: Magen- und Darmbeteiligung, Kolorit, Anämie und andere Blutveränderungen.
- Die 3 Stadien des Mercurialismus: Erethismus, Tremor mercurialis, Stadium terminale; die neurologisch-psychiatrischen Hg-Veränderungen. Periphere, vorzüglich sensible Lähmungen. Rückenmarksveränderungen. Encephalopathia mercurialis.
- Andere Quecksilber-Organstörungen.
- Behandlung der Quecksilbervergiftung.



**Weitere Schwermetallvergiftungen.**

Vergiftungen durch die Metalle mit niedrigem Atomgewicht.

Chrom (Mangan), Zink (Gießfieber), Eisen, Kupfer, Silber.

Vergiftungen durch Metalle mit hohem Atomgewicht; die Mehrzahl der chronischen Metallvergiftungen; Blei- und Hg, Medizinalvergiftungen: Gold, Wismut (Thallium).

Die Goldvergiftung in der Tuberkulose-therapie. Die Wirkungen des Golds. Goldverteilung im Körper: Niere, Leber, Milz, Darm, Lunge.

Ausscheidung des Goldes: Niere, Leber.

Polyneuritis, motorische und sensible Lähmungen, Krämpfe, psychische Alterationen.

Die Wismutvergiftung: Allgemeinsymptome, Ikterus, Glomerulonephritis, Colitis (Hg!), die vegetativen Nerven.

Bi-, Pb-, Hg-Saum. Speicherung in Leber und Niere.

Der Begriff und das Wesen der Schwermetallvergiftung.

Gibt es ein gemeinsames Prinzip der verschiedenen Schwermetallvergiftungen? Nißls Hypothese. Abhängigkeit der Art und des Grades der resorptiven Metallvergiftungen von den Atomgewichten. Abhängigkeiten von Schmelz- und Siedepunkt.

Spezifische und elektive Giftwirkungen der einzelnen Metalle ohne gesetzmäßige Beziehung zu Atomgewicht oder zu anderen physikalischen Konstanten.

Kein Kliniker wird in Deutschland und überhaupt im mittleren und westlichen Europa jemals wieder so viele und schwere Bleivergiftungen zu sehen bekommen wie Tanquerel des Planches in der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts in Frankreich, und die Zeiten sind vorbei, in denen es Kußmaul möglich war, in den 60er Jahren über 100 Fälle von sogenanntem konstitutionellem Mercurialismus zu beobachten und grundlegend zu beschreiben. Die gewerbehygienischen Fortschritte verhindern im allgemeinen die Entwicklung schwerer Metallvergiftungen. In die Krankenhäuser und Kliniken kommt nur ein kleiner Teil von ihnen, da sie im allgemeinen keiner stationären Behandlung bedürfen, es sei denn, daß es sich um akute Vergiftungen handelt. So ist die Gelegenheit, diese Erkrankungen kennenzulernen, immer geringer geworden und damit auch die Möglichkeit, sie einem eingehenden Studium zu unterziehen mit den Mitteln, die gerade die letzten Jahrzehnte der medizinischen Forschung in reicher Zahl an die Hand gegeben haben. Es ist kein Zufall, daß wir über manche Seiten der Pathologie dieser Vergiftungen mehr aus Tierversuchen wissen als aus klinischen Untersuchungen, und es ist fast selbstverständlich, daß die therapeutischen Erkenntnisse dürftig sind, wo die Pathogenese voll von Unklarheiten ist, und die Gelegenheiten zur Anwendung klinischer Pharmakologie überaus selten sind.

Alle Schwermetalle und ihre Salze können im Prinzip durch Resorption Vergiftungen erzeugen; ein Teil der Schwermetallsalze hat darüber hinaus die Fähigkeit, zu lokalem Reiz und evtl. auch zu Ätzwirkungen an den Aufnahme- und Ausscheidungsorganen zu führen.

Die lokalen Reizwirkungen werden ihrer Natur nach akut eintreten, die resorptiven Wirkungen können zu akuten und zu chronischen Vergiftungen führen. Die lokalen Ätzungen, die durch Metallsalze hervorgerufen werden, werden von vornherein eine geringere Aussicht haben, für die einzelnen Gifte charakteristische Krankheitsbilder zu schaffen als die Intoxikationen durch elementare Metalle oder Metallsalze, die durch Resorption zustande kommen. Da nun bei vielen akuten Vergiftungen Ätzwirkungen das Krankheitsbild modifizieren, so stellen die akuten Vergiftungen weniger eindeutig bestimmte, unspezifischere Krankheitsbilder dar als die chronischen, bei denen die resorptive Giftwirkung allein und unvermischt das krankhafte Geschehen bestimmt. Es sehen sich deshalb die akuten Intoxikationen durch die Metallsalze Sublimat, Chlorzink, Kupfervitriol und Höllenstein wesentlich ähnlicher als die Vergiftungen durch resorbiertes metallisches Quecksilber, Zink, Kupfer oder Silber.

Aus diesen Gründen werde ich mich im wesentlichen an die chronischen Vergiftungen, die eine rein resorptive Entstehung haben, halten und werde die akuten nur insoweit heranziehen, als sie ebenfalls resorptiver Natur und zu einem Vergleich der Wirkungen der verschiedenen Metalle unentbehrlich sind. Ein weiterer Grund ist der, daß die chronische Metallvergiftung fast identisch ist mit der gewerblichen Schwermetallvergiftung, und dieser soll der heutige Verhandlungstag ja wohl vorzüglich gewidmet sein.

Von den obengenannten Schwermetallen ist von jeher und auch heute noch das weitaus wichtigste Blei, in weitem Abstand folgt ihm Quecksilber; noch viel seltener sind chronische Zink-, Mangan- und Kupfervergiftungen. Thallium-, Barium-, Wismut-, Silber- und Goldvergiftungen kommen fast nur als Medizinalvergiftungen vor. Ich werde mich mit Blei am eingehendsten befassen, werde dann die chronische Hg-Vergiftung schildern und schließlich versuchen, die anderen Schwermetalle am Beispiel des Bleis und des Quecksilbers zu betrachten und zu messen.

### Die Bleivergiftung.

(Bleikranke kommen in stationäre Beobachtung oder Behandlung nur, wenn sie schwer erkrankt sind, meist aber passieren sie die Krankenhäuser lediglich zur Begutachtung. Ist es schon sehr schwer, in der kurzen Zeit, die für die Begutachtung zur Verfügung gestellt wird, ein Urteil über den Grad der Vergiftung abzugeben, so ist es ausgeschlossen, in dieser Zeitspanne Grundlagen zu sammeln für eine klinische Erforschung.) Aus den oben angedeuteten Gründen ist es kaum möglich, klinisch und physiologisch-pathologisch verwertbare Krankengeschichten Bleikranker zu erhalten, und während ich in den letzten  $\frac{3}{4}$  Jahren von den ver-

schiedensten Berufsgenossenschaften, denen ich dafür sehr danke, an 1000 Bleiunfallakten zur Verfügung gestellt bekam (darunter ca. 600 gut verwertbare) ist mein Suchen nach wissenschaftlich brauchbaren Blei-krankengeschichten so gut wie ohne Erfolg geblieben. Dementsprechend haben die letzten Jahrzehnte wohl wesentliche Erkenntnisse über die Symptomatologie der Vergiftung gebracht, dazu genügt zumeist auch schon die ambulante Beobachtung, aber unser Wissen um die Pathogenese und pathologische Physiologie der Bleierkrankung ist noch sehr lückenhaft.

Ich sehe als meine Aufgabe an, die Einwirkungen des Bleis auf den Gesamtkörper und auf seine einzelnen Organe zu betrachten und werde auf die Symptomatologie nur insoweit eingehen, als sie zur Erklärung des toxikologischen Geschehens und zur Vervollkommnung des klinischen Bildes nicht entbehrt werden kann.

#### Bleiverteilung im Körper (s. Tab. 1, S. 284).

Erst die Anwendung sehr empfindlicher Methoden einerseits durch Minot und seine Mitarbeiter an der Haward-Universität, andererseits durch die Deutschen P. Schmidt, Weyrauch, Litzner, Seisser und Behrens verschaffte uns in den allerletzten Jahren genauere Zahlen und auch zuverlässigere Einblicke. Allerdings nur teilweise, denn auch zwischen den jüngeren Ergebnissen klaffen noch große Widersprüche, die aus den verschiedenen Versuchsanordnungen allein keineswegs zu erklären sind. Über alle Zweifel erhaben ist jetzt, daß wirklich, wie die älteren Autoren schon angegeben haben, das Skelet das (Haupt-)Depotorgan des Bleis darstellt, hauptsächlich in der Form des Bleiphosphats, und zwar um so ausgeprägter und vorherrschender, je länger das Blei sich schon im Körper befindet. Darüber sind sich alle Untersucher einig, soweit ihre Versuche überhaupt lange genug dauerten, um zu dieser Frage etwas aussagen zu können; das sind in erster Linie die amerikanischen Resultate, die über wesentlich längere Zeitstrecken führen als die anderen.

In den früheren Vergiftungsstadien ist dagegen das Skelet nicht so unbestrittene Hauptsammelstelle des Bleis; Leber und Niere konkurrieren hier mit ihm, aber hier werden auch schon die Widersprüche zwischen den einzelnen Untersuchern außerordentlich groß, so groß, daß die Resultate durchaus nicht mehr harmonieren, auch dann nicht, wenn man die Zeitdauer der Vergiftung und die Art der Bleivergiftung und Bleieinverleibung — ob peroral, pulmonal oder parenteral — berücksichtigt (s. Tab. 1).

Die übrigen Organe treten gegenüber Knochen, Leber und Niere in den Hintergrund. Im Blut finden sich nur kurze Zeit nach der Bleiaufnahme (bei Weyrauch bis 21 Tage, nach einer neueren Veröffentlichung von Weyrauch und Litzner bis 3 Monate) noch Bleimengen in nennenswerter Konzentration; bei den chronischen menschlichen Vergiftungen wurde das Blut überhaupt immer bleifrei gefunden. Im Muskel findet sich ganz wenig Blei. Besonders eindrucksvoll ist aber, daß im Gehirn überhaupt nur bei den menschlichen Bleivergiftungen Blei nachgewiesen werden konnte, bei den Krankheiten also, von denen auch die



kürzesten immer noch viel längere Zeit zu ihrer Entwicklung gehabt hatten, als auch die längsten Tierexperimente Minots.

Das Blei ist also ein Gift, das sich von sehr vielen Organen, wenn auch in sehr verschiedener Konzentration festhalten läßt. Daß es dabei das Blut ganz besonders in Mitleidenschaft zieht, ist um so weniger verwunderlich, als es ja die Stätten der Blutbereitung, die Knochen, sind, die die größten Bleimengen auf die Dauer beherbergen.

Es sind sowohl chemische wie mikroskopische Alterationen, die das Blut des Bleikranken<sup>1</sup> aufweist. Besonders die deutschen Autoren haben sich bis vor kurzer Zeit einseitig mit den histologischen Blutschädigungen beschäftigt, und ganz besonders war es das Erscheinen punktierter Erythrocyten, das ihr Interesse in einem übergroßen Maß in Anspruch nahm. So ist dieses Symptom zu einer besonders großen ärztlichen Volkstümlichkeit bei uns gekommen und hat eine Unsumme von Arbeit hervorgerufen, von der wir heute sagen können, sie hätte größtenteils besser verwendet werden können. Dieses Symptom ist weder ein Beweis für Bleikrankheit, noch ist es für sie obligat<sup>2</sup>, noch ist es ein Monopol der Bleivergiftung<sup>3</sup>, noch ist es absolut konstant<sup>4</sup>. Es ist dazu in hohem Maße abhängig von der Technik der Blutentnahme und Färbung, von Temperatur und Luftfeuchtigkeit, wie Untersuchungen von Brückner und auch in meiner Klinik zeigten (Schuhmacher).

Es hat uns auch keine großen Aufschlüsse gebracht über die Genese und den Ablauf der Pb-Vergiftung. Das konnte es schon deshalb nicht, weil über die Entstehung der punktierten Erythrocyten auch heute noch die Meinungen auseinandergehen. Die vielen Tierversuche, die zur Aufhellung der Blutveränderungen, die sich bei Bleivergiftung abspielen, durchgeführt worden sind, können in bezug auf die menschliche Bleivergiftung nur Bedingtes aussagen, da sich die Reaktionen auf Blei bei Mensch und Tier und bei den verschiedenen Laboratoriumstieren untereinander recht verschieden verhalten.

In dem schönen Selbstversuch von Schmidt-Kehl erschienen die basophil punktierten Erythrocyten erst, als die Anämie einen erheblichen Grad erreicht hatte. Diese Reihenfolge ist aber nicht obligat; ich sah selbst bei vielen Tierversuchen und zweimal beim Menschen, daß die Tüpfelung vor der Anämie zutage trat, und Weyrauch und Litzner berichteten erst jüngst über einen Bleikranken mit basophiler Tüpfelung, aber ohne Anämie. Danach muß es als ausgeschlossen gelten, daß wie Schmidt-Kehl meint, die Tüpfelung erst die Folge des Einflusses der

<sup>1</sup> Als Veränderung des weißen Blutbildes wird relative Lymphocytose angetroffen (Stickl, Kulkow); sie ist aber offenbar zu wenig pathognomisch, um einen wesentlichen diagnostischen Wert zu besitzen.

<sup>2</sup> Siehe dazu Friedberg, Litzner und Weyrauch.

<sup>3</sup> Litzner oder Weyrauch fanden basophile Tüpfelung ganz regelmäßig bei Schrumpfnieren. Sie sollen ferner durch Jodkali provoziert werden (Haack), auch durch Schlamm-bäder (Egoroff und Abramson) und durch Aderlässe (Lehmann). Wir selbst konnten sie weder durch Jodkali, noch durch Salzhuminbäder hervorrufen.

<sup>4</sup> Duesberg.

Anämie auf die Blutbereitungsstätten sei. Die punktierten Erythrocyten erscheinen oft ganz ohne Rücksicht auf die Anämie so frühzeitig, daß ich im Gegensatz zu Schmidt-Kehl der Meinung bin, daß sie eine direkte Bleifolge darstellen, und jedenfalls keine Anämiefolge sind.

Die Bleianämie gehört zu den Anämien, die durch eine vermehrte Ausscheidung von Porphyrin im Urin ausgezeichnet sind, sie reiht sich dadurch unter die Anämien ein, die auch eine Vermehrung der Porphyrin bildenden Erythroblasten im Knochenmark zeigen<sup>1</sup> und gleichzeitig einen Mangel an normalen jungen Erythrocyten im strömenden Blut; so scheint es, daß eine Störung der Regeneration die Schuld an der Bleianämie trägt. Es kommt dazu, daß Hämatoporphyrin im Harn in größeren Mengen schon zu einer Zeit vorhanden ist, in welcher Hämoglobingehalt und Erythrocytenzahl noch unverändert sind, und daß von allen Organen nur im Knochenmark Hämatoporphyrin gefunden wird<sup>2</sup>. Ferner: bei der Bleivergiftung wird nicht wie bei den anderen Porphyrinurien Uroporphyrin ausgeschieden<sup>3</sup>, sondern Koproporphyrin, und zwar<sup>4</sup> Koproporphyrin III = Protoporphyrin, das ist aber gerade das Porphyrin, das die gleiche Anordnung der Seitenketten am Porphyrinskelet zeigt, wie wir sie im physiologischen Hämin finden, das Porphyrin also das wahrscheinlich ein Baustein des normalen Hämatins ist<sup>5</sup>. So erscheint die Bleianämie noch mehr als Regenerationsstörung charakterisiert. Der Aufbau der Erythrocyten ist beeinträchtigt, weil die Muttersubstanzen des Hämoglobins vorzeitig aus dem Körper ausgeschieden worden sind.

Die Leber ist nächst dem Skelet das wichtigste Bleidepot des (bleivergifteten) Körpers. Das allein legt es schon nahe, daß sie auch für die Bleiausscheidung eine große Rolle spielt. Die Klinik der Bleileber aber wurde bis vor wenigen Jahren erstaunlich vernachlässigt. Dabei wäre es von vornherein unbegreiflich, wenn dies Organ, das mehr als irgend ein anderes mit einziger Ausnahme der Niere Speicherungs- und Ausscheidungsorgan zugleich ist, nicht zu den Hauptleidtragenden gehören würde. Das Blei wird in der Leber sowohl im Parenchym, als auch in den Kupfferschen Sternzellen<sup>6</sup> abgelagert. Neben den parenchymatösen Leberdegenerationen mit Ikterus bis zum Zustandsbild der akuten gelben Leberatrophie und der Lebercirrhose stehen besonders bei längerdauernder Vergiftung interstitielle Veränderungen in der Form kleinzelliger Infiltrationen des Mesenchyms mit Spasmen und

<sup>1</sup> Borst und Königsdörffer.

<sup>2</sup> Liebig.

<sup>3</sup> Schumm.

<sup>4</sup> Duesberg, Grotepass.

<sup>5</sup> Das sonst ausgeschiedene Koproporphyrin I ist kein Baustein des biologisch vorkommenden Hämoglobins.

<sup>6</sup> Siccardi, Roncato, Timm, Weyrauch. Nicht nur die Kupfferschen Sternzellen, sondern auch die anderen Teile des retikuloendothelialen Apparats, also auch die Reticulumzellen der Milz sind Bleispeicher; trotzdem tritt die Milz an Bedeutung ganz zurück gegenüber der (größeren) Leber.

schließlich Arteriosklerose der kleinsten Arterien (Peretti bei Kölsch); gleichsinnig mit den kleinen Gefäßen kommt es wahrscheinlich zu Spasmen der Gallenwege. Bei so vielfachen Angriffspunkten ist es kein Wunder, wenn auch die pathologisch-anatomischen und klinischen Befunde<sup>1</sup> recht uneinheitlich sind. Die schweren Formen von Bleilebererkrankung sind nicht alltäglich, leichte Leberschädigungen aber sind so häufig, daß wir in 660 Bleikrankenakten doch 145mal Ikterus vermerkt gefunden haben.

Die sekretorischen Funktionen des Magens können nach allen Richtungen gestört sein, wenn auch mit Vorliebe im Sinne einer Subagidität die motorischen im Sinne des Hypertonus sowohl der Gefäße wie der Muskulatur<sup>2</sup>; nur vereinzelt wird dagegen von hypertonischen Zuständen berichtet<sup>3</sup>. Kommen noch direkte Schädigungen der Schleimhäute hinzu durch Blei, das von den Magendrüsen oder von den Blutgefäßen aus in die Magenschleimhaut eingelagert wurde, so sind so ziemlich alle Faktoren vereinigt, die wir als auslösende Ursachen der Gastritis<sup>4</sup> und des Magengeschwürs kennen. Diese finden sich nach einer Reihe von Mitteilungen auch oft genug<sup>5</sup>, wir selbst aber trafen recht selten auf Ulcera und zählten *Ulcus ventriculi* oder *duodeni* nur 14mal unter 660 Fällen.

Die Prozesse am Darm dürften sich grundsätzlich von denen des Magens nicht unterscheiden, nur treten hier die spastischen Muskelkrämpfe als Bleikoliken an Dünndarm und Dickdarm (Wassermann) ganz in den Vordergrund des Symptomenbildes.

Daß die Niere eines der Hauptbleidepots ist, habe ich bereits erwähnt, und auch die Tabelle I läßt darüber keine Zweifel. Die Depoteigenschaft der Niere hängt auf das engste zusammen mit ihrer Funktion als Ausscheidungsorgan; sie scheidet nächst dem Verdauungstrakt den größten Teil des Bleis aus, und die im Urin gefundene Bleimenge ist das weitaus zuverlässigste Maß der Bleiausscheidung. Es existiert kein absolut festes Mengenverhältnis zwischen beiden; immerhin kann so viel gesagt werden, daß durchschnittlich mit dem Kot zweimal bis dreimal<sup>6</sup> so viel Blei den Körper verläßt, wie mit dem Urin: Das Blei findet sich bei der histologischen Untersuchung, wie sie in der letzten Zeit Fr. Timm ausgearbeitet hat, sowohl in den Capillarendothelien, den Glomerulis, wie in der Bowmannschen Kapsel, den gewundenen Harnkanälchen, in den absteigenden und den aufsteigenden Schleifenschenkeln und auch noch in den Sammelröhren und zwar sowohl in der Wand wie frei im Lumen. Die Verteilung scheint nach den Tierversuchen von Kokkel und Timm abhängig von der Dauer der Vergiftung, ohne daß aus dem,

<sup>1</sup> Siccardi und Roncato, Heubel, Eben, Schilling, Rosenberg, Tanquerel, de Decastello und Oszacki, Legge und Goadby, Brunelle, Landé und Kalinowsky, Zadek, Lewin und Chajes.

<sup>2</sup> Kölsch, Minot, Löwy, R. Mayer.

<sup>3</sup> Chajes.

<sup>4</sup> Gutzeit, Menetrier.

<sup>5</sup> Glaser, Schiff, Lichtenbelt, R. Mayer, Rösler, Neußer.

<sup>6</sup> Aub, Minot usw., Badham und Taylor.

was wir bisher darüber wissen, etwas Sicheres, Gesetzmäßiges geschlossen werden könnte; da bisher ähnliche Untersuchungen für die chronische Bleivergiftung des Menschen noch nicht vorliegen, so kann vorerst nur die Tatsache festgestellt werden, daß sicher kein Teil der parenchymatösen Nierenkanäle vom Blei verschont bleibt.

Es ist auch nicht richtig, daß eine Endarteriitis saturnina den ersten Parenchymschädigungen der Niere vorausgehen müsse und diese bedinge<sup>1</sup>; das paßt nicht zu dem histologischen Frühbild der Bleiablagerung in den Nierenepithelien und ist auch für die chronische Bleiniere nicht bewiesen. Daß allerdings das spätere Schicksal der Bleiniere sich mit den Verlaufsformen der chronischen Glomerulonephritis und Hypertonie deckt, also bestimmt ist durch eine allgemeine Gefäßalteration, das soll nicht bestritten werden.

Nächst Blut und Niere gehört das Nervensystem zu den am häufigsten durch Blei geschädigten Organen. Darüber herrscht Übereinstimmung. Aber schon bei der scheinbar einfachsten Symptomatologie scheiden sich die Geister so sehr, daß wir in den letzten Jahren geradezu eine Überschwemmung mit Literatur über die sogenannte Streckerschwäche der Bleiarbeiter überstanden haben. Ich kann auf diese Frage, die klinisch weniger wichtig ist als gewerbehygienisch, hier nicht näher eingehen, zumal auch die Autoren, die das Überwiegen einer rechtsseitigen Handstreckerschwäche im Sinne Telekys (Legges und Goadbys, Kojranskis) verneinen<sup>2</sup>, zumeist nicht das Vorkommen der Streckeraffektion an sich leugnen; der Streit geht vielmehr um die absolute und relative Häufigkeit dieser Erscheinung und um die Bedeutung und Tatsächlichkeit einer bevorzugten Schwächung der (stärker beanspruchten) rechten Handstreckere gegenüber den linken. Eine klare Entscheidung ist hier noch nicht gefallen, trotz einer Unzahl von Untersuchungen und Arbeiten; eine Unsumme von Zeit und Arbeit ist vergeudet worden durch methodologisch ungenügende Arbeiten, und die Beweiskraft anderer Arbeiten, die diesen Mangel nicht aufweisen, leidet darunter, daß das ihnen zugrunde liegende Material zu klein ist. Das letztere gilt auch von den führenden Arbeiten Telekys; trotzdem scheint mir, daß Teleky im Prinzip sowohl damit recht hat, daß die Handstreckere bei Bleiarbeitern des öfteren eine Schwächung gegenüber Nichtbleiarbeitern zeigen und ferner auch damit, daß die arbeitende, also meist die rechte Hand oft früher leidet wie die linke. Diese letztere besonders energisch bestrittene Behauptung erhielt vor nicht langer Zeit eine kräftige Stütze durch die methodologisch einwandfreien chronaximetrischen Messungen von F. H. Lewy und Weiß. Die Streckerschwäche ist im übrigen nichts anderes als das erste noch latente Symptom einer motorischen Störung im Radialisgebiet und weiterhin eine der vielen Bestätigungen des Prinzips, daß unter Bleiwirkung vorzüglich die beruflich oder sonstwie meist gebrauchten Muskelgruppen leiden. Gerade darauf hat ja Edinger

<sup>1</sup> Volhard.

<sup>2</sup> So Hergt, Vigdortschik, Hetmann, Böttrich, Zadek, Albrecht und Schwarz, Böttrich und andere.



seine Aufbrauchtheorie des Nervensystems aufgebaut. Es gibt eine überaus große Zahl von Belegen für diese Tatsache, und sie ist höchst charakteristisch für Blei: Die Streckelähmung ist nach Teleky die typische Lähmung der Anstreicher; bei Schwerarbeitern und anderen Arbeitern, die unter großer Anstrengung die Oberarme heben müssen, erkranken außer den Streckern des Unterarms die Oberarmmuskeln, bei Feilhauern weniger der Handstrecker als die Daumen und sonstige kleine Handmuskeln (ähnlich wie die Muskelatrophie vom Typ *Aran-Duchenne*), und bei Kindern tritt die Bleilähmung der Beine vor der der Arme auf, sie strengen ihre Beine eben viel stärker an als die Arme. Zum Überfluß haben wir durch Minot und seine Mitarbeiter auch sichere experimentelle Beweise für die elektive Schädigung der am meisten gebrauchten Muskeln: ließen sie bleivergiftete Katzen in einer Tretrommel laufen und beschwerten dabei das eine Bein mit einem Gewicht, so trat Lähmung regelmäßig zuerst an dem belasteten Bein auf.

Es herrscht weitgehende Übereinstimmung darüber, daß die motorischen Bleischädigungen der peripheren Nerven die ersten nervösen Symptome der Bleivergiftung und ganz besonders die Zeichen der frischen Vergiftung darstellen. Um so umstrittener ist die primäre Lokalisation des Bleiangriffs, ob in den Vorderhörnern des Rückenmarks, ob in den peripheren motorischen Nervenfasern oder ob schließlich in der Muskulatur.

Für jede der drei Theorien können Belege beigebracht werden, und innerhalb der Theorien gibt es wiederum reichlich Variationen. Es ist keine Frage, daß sowohl die Muskeln, wie die peripheren Nerven, wie die Vorderhörner unter Blei Krankheitszeichen aufweisen und zwar bis zur Entartungsreaktion und bis zum Erlöschen jeder Erregbarkeit; ob eines dieser Organe und welches aber der Sitz der Schädigung ist, dies zu entscheiden, ist bei einem so komplexen System, wie es das periphere motorische Neuron zusammen mit den Muskeln bildet, offenbar außerordentlich schwierig.

Sensible Nervenerscheinungen spielen gegenüber den motorischen eine nebensächliche Rolle, aber ihr Vorkommen kann nicht geleugnet werden. Ich selbst fand unter unseren 660 Fällen nicht weniger als 27mal Anästhesien, Hypästhesien und Parästhesien und kann daher Lewins Ansicht nicht beistimmen, daß eine isolierte Erkrankung sensibler Nerven kaum vorkomme, und daß daher auch Ischiasschmerzen bei Bleiarbeitern und andere Neuralgien nicht als Folge einer Bleischädigung anzusehen seien.

Auch im Rückenmark herrschen die Läsionen der motorischen Funktionsträger durchaus vor; daß mit der Bleivergiftung Vorderhornveränderungen einhergehen können, die besser als degenerative Veränderungen (mit Vakuolenbildungen usw.) denn als Poliomyelitis bezeichnet werden, steht außer Diskussion. Weniger allgemein bekannt und anerkannt, aber durch eine Reihe guter klinischer Beobachtungen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sons, Bechtold und Oliver, Eichhorst, Lewin und Treu. Kongreß f. innere Medizin. XLV.

gesichert, ist das Vorkommen von Pyramidenbahnläsionen. Gegenüber den motorischen Funktionsausfällen des Rückenmarks treten die sensiblen so sehr an Häufigkeit zurück, daß ihr klinisches Vorkommen nur als Unikum bezeichnet werden kann.

Das Symptomenbild der Encephalopathia saturnina ist so überaus vielgestaltig, daß das charakteristischste an ihm das völlige Fehlen eines bestimmten Charakters zu sein scheint.

Vom klinischen Standpunkt aus nicht sehr befriedigend ist die durch die Richtlinien des Reichsarbeitsministeriums eingeführte scharfe Trennung in die akuten (noch reversiblen) Zustände von Bleieklampsie und die chronischen (irreversiblen) Blei-Gehirnerkrankungen.

Die Bleieklampsie findet sich nicht nur akut, sondern auch chronisch, wenn auch mit weniger frischem protahiertem Verlauf und zwar nicht nur bei älteren Arbeitern, sondern auch bei ganz jungen Personen<sup>1</sup>. Wohl treten in den späteren Stadien und bei älteren Arbeitern die Symptome, wie wir sie auch sonst von der Arteriosklerosis cerebri kennen, im Krankheitsbild deutlicher und maßgeblicher hervor. Aber klinisch gesehen, wird es auch dem erfahrensten Bleikenner nicht möglich sein, aus dem Symptomenbild heraus in allen Fällen eine Differentialdiagnose zu stellen.

Wie steht es denn mit den pathologisch-anatomischen Unterlagen einer solchen Trennung? Sie sind seit Tanquerels Mitteilungen sowohl in ihren makroskopischen wie in ihren mikroskopischen Befunden von einer außerordentlich widerspruchsvoll erscheinenden Vielgestaltigkeit.

Die Differenzen beginnen schon bei der akuten Vergiftung. Das histologische Bild der menschlichen Bleivergiftung ist begreiflicherweise am schlechtesten bekannt bei der Eklampsie jüngerer Personen; auch schwere Erkrankungen gehen meist doch in Genesung aus, und nur wenige von diesen sind einwandfrei untersucht. Immerhin brachten schon die ausgezeichneten Untersuchungen Quensels eindeutige Belege für degenerative Erkrankungen der Ganglienzellen und Nervenfasern; aber ebensowenig wird jemals<sup>2</sup> die Beteiligung der Gefäße vermißt.

Erst recht fanden die Untersucher von Bleikranken, deren Vergiftung längere Monate oder Jahre zurücklag, allesamt Blutungen und andere Störungen von seiten der Gefäße meist zusammen mit degenerativen Erscheinungen<sup>3</sup>. Auch das Gehirnödem<sup>4</sup> und die Gehirnschwellung<sup>5</sup> werden mit Gefäßschädigungen in Zusammenhang stehen.

Dem gegenüber steht nun allerdings eine viel größere und auch bessere Untersuchungsreihe von Obduktionsversuchen bleivergifteter Tiere<sup>6</sup>, die vorzüglich ektodermale Veränderungen fanden. Herr Kollege v. Meduna

<sup>1</sup> Teleky, Westphal.

<sup>2</sup> Quensel.

<sup>3</sup> Hitzig, Ceni, Monakow, Oppenheim, Schultze, Westphal, Kußmaul, Zapel.

<sup>4</sup> Kolisko.

<sup>5</sup> Freifeld, Tanquerel, Viethen.

<sup>6</sup> Nißl, Schaffer, von Meduna, Spatz.

hatte die große Freundlichkeit, mir einige seiner Ganglienzellbilder vom bleivergifteten Meerschweinchen zu überlassen: sie zeigen die Nukleolussprossung im Zellkern bis zum vollständigen Kernzerfall, Fissurationen und Vakuolen und Tigroidbildung im Protoplasma und die Erschwerung der Imprägnierbarkeit der Fibrillen. Aber die Prozesse haben keine obligate Beschränkung auf das Ektoderm, sondern nur eine fakultative.

Die Bleivergiftungen der untersuchten Tiere sind fast alle nur wenige Wochen alt. Es kann uns schon deshalb nicht wundern, wenn die Obduktionen von Menschen, die an Bleivergiftung verstorben sind, sich wesentlich von ihnen unterscheiden; bei den Menschen hatte die Vergiftung doch Monate, meistens aber Jahre hindurch gedauert. In diesen Zeiträumen haben die langsamer fortschreitenden mesodermalen Schädigungen Zeit genug zu ihrer Ausbildung, und deshalb spielen die Gefäßerscheinungen bei der chronischen Bleivergiftung eine unvergleichlich größere Rolle als bei der akuten. Sie treten aber nicht an die Stelle degenerativer Vorgänge, sondern sie gesellen sich zu ihnen hinzu, und daher entspricht es nicht den pathologisch-anatomischen Tatsachen, wenn versucht worden ist, die Encephalopathie der Bleivergiftung wie Lewin ganz einseitig auf Gefäßschädigungen durch Blei zurückzuführen.

In Gehirn und Rückenmark, in der Leber und Niere finden sich mehr oder weniger starke degenerative Bleierkrankungen des Parenchyms; aber wie ein roter Faden zieht sich durch das Bild der schwersten chronischen Veränderungen, die auf die Dauer das Schicksal des Bleikranken bestimmen, die schwere Schädigung der kleinen Arterien. Sie macht die Leber zirrhotisch, die Niere sklerotisch und trägt die Schuld an den Hämorrhagien, die bei keiner länger dauernden Encephalopathie ausbleiben. Es ist von vornherein wahrscheinlich, daß das auf der Blutgefäßerkrankung beruhende Geschick so verschiedener Organe nicht etwas für diese Organe Spezifisches bedeutet, sondern auf einer dem Blei spezifischen Eigenschaft beruht, die die Arterien in ihrer Gesamtheit schädigt und zu ihrer spastischen Verengung führt. Diese Verengung der Hautgefäße, die als Bleikolorit in Erscheinung tritt und der Angiospasmus der Arteriolen, der zur chronischen Bleiniere und zum Bleihochdruck führt, lassen keine Zweifel, daß es sich tatsächlich so verhält.

Aber es ist ja nicht nur die Muskulatur der Arterien, die unter Bleiwirkung erkrankt, wir sehen gleichgerichtete spastische Veränderungen so ziemlich an allen anderen mit glatter Muskulatur ausgestatteten Organen, besonders am Magen und am Darm, aber auch an der Gallenblase und erkennen an der spastischen Kontraktion den charakteristischen Exponenten der Bleikrankheit überhaupt.

Die Behandlung eines Bleikranken kann sich bemühen, die momentanen mehr oder weniger gefährlichen Erscheinungen der Krankheit zu beseitigen; sie kann sich darüber hinaus das Ziel setzen, das im Körper deponierte Blei unschädlich zu machen, um Rezidiven vorzubeugen.

Das Blei unschädlich zu machen, schien ursprünglich gleichbedeutend mit seiner Entfernung aus dem Körper. Die Entfernung aus dem Körper

hat zur Voraussetzung die Mobilisierung der Bleidepots. Vor allem sind Säuren<sup>1</sup> — Salzsäure, Phosphorsäure, Ammoniumchlorid — zusammen mit saurer Kost in stande, Blei aus seinen (Knochen-)Depots auszu-schwemmen, wahrscheinlich, daß sie dreibasische Bleiphosphate in die leichter löslichen ein- und zweibasischen überführen. Daß es zu einer solchen Auswaschung kommt, läßt sich nicht nur indirekt erschließen aus dem Auftreten von Bleisymptomen; es ist auch durch quantitative Messungen der Bleiausscheidung erwiesen. Damit stimmt die Tatsache überein, daß pathologische Zustände, die mit einer Acidose einhergehen, z. B. Fieber, Hunger und Calciummangel der Nahrung ebenfalls Blei-rezidive hervorrufen können.

Wenn so die Acidose zu einer Mobilisierung der Bleidepots führt, so sollte man logischerweise folgern dürfen, daß eine Alkalisierung<sup>2</sup> das Gegenteil bewirken würde; für kleine Alkalidosen scheint es auch zuzutreffen. Gibt man aber exzessiv große Mengen, z. B. 30—40 g doppelkohlen-saures Natron pro die, so kommt es im Gegenteil zu einer Bleiausschwemmung; Minot will dies ganz allgemein durch eine Gleich-gewichtsstörung der Aciditätsverhältnisse erklären, und dazu paßt auch die Erfahrung, daß auch ganz große Alkaligaben nicht zu einer Blei-ausschwemmung, sondern zu einer Bleispeicherung führen, wenn sie während einer Hungeracidose gegeben werden.

Schließlich wissen wir, daß auch Jodkali<sup>3</sup> das Blei im Körper in Bewegung bringt; ja Jodkali ist das Mittel, von dem am längsten bekannt ist, daß es den Körper entbleien kann — schon 1840 hat Melsens darüber berichtet. Es besitzt diese Fähigkeit dank seiner Affinität zum Blei, mit dem es Komplexsalze bildet.

Obwohl es an sich immer erwünscht sein muß, Bleidepots wieder aus dem Körper herauszuschaffen, hat die Praxis doch gewichtige Einwände dagegen erhoben. Während das Blei harmlos ist, solange es in den Depots ruht, wird es in dem Augenblick wieder gefährlich, in dem es aus den Depots in den Körper ausgeschwemmt wird, und ehe es durch Harn und Kot den Körper verläßt, kann es neue, ja tödliche Vergiftungen erzeugen. Es ist daher sogar die Parole ausgegeben worden, im Gegenteil alles zu tun, um das Depotblei in seiner Ruhe nicht zu stören, mit Hilfe der Zufuhr von Calcium soll auf eine Speicherung des Bleis im Knochen hingearbeitet werden.

Wir besitzen eine Reihe guter tierexperimenteller Arbeiten über Blei-ausscheidung und -Speicherung unter medikamentösen Einwirkungen. Aber es sind viel zu wenig Bleivergiftungen methodologisch exakt genug verfolgt worden, als daß wir über eine sichere therapeutische Grundlage verfügen würden. Immerhin scheinen die allgemeinen Richtlinien allmählich klarer zu werden. Die Tendenz, das Blei wieder aus dem Körper hinauszuschaffen, muß bestehen bleiben, denn so lange das Blei im Körper steckt, bleibt es

<sup>1</sup> Aub, Minot usw., Litzner, Weyrauch.

<sup>2</sup> Aub, Minot usw.; Weyrauch und Litzner, Schachnowskaja.

<sup>3</sup> Aub, Minot usw.; Litzner, Weyrauch und Litzner, Lewin, Teleky, Schachnowskaja.

immer eine gefährliche Quelle und kann gerade dann, wenn es am wenigsten wünschenswert ist, z. B. durch das Fieber einer schweren Infektionskrankheit, in die Blutbahn eingeschwemmt werden. Die Entbleiung bleibt also letztes Ziel, sie muß aber so vorsichtig durchgeführt werden, daß kein Schaden erwachsen kann. Während der Arzt mit der einen Hand bleimobilisierende Mittel hält, wird er in der anderen schon bleispeichernde halten müssen, um im Augenblick der drohenden Intoxikation eine übereilte Bleiausschwemmung wieder einzudämmen. Hier müssen noch viele exakte Untersuchungen angestellt werden, ehe das Maß von Erfahrungen gewonnen sein wird, das notwendig, aber auch erreichbar erscheint.

### Die Quecksilbervergiftung.

Während es uns ein Leichtes war, mit der bereitwilligen Hilfe der Berufsgenossenschaften an 1000 Bleivergiftungsakten zu sammeln, kamen wir mit Mühe und Not zu 50 Akten sicherer Quecksilbervergiftungen. Dabei war in den letzten Jahren durch die aufsehenerregenden Arbeiten A. Stocks über Vergiftungen durch kleinste Quecksilbermengen in physikalischen und chemischen Laboratorien, evtl. sogar durch Amalganfüllungen cariöser Zähne das Interesse in hohem Maß auf diese Vergiftungsmöglichkeit gerichtet.

Auch hier beim Quecksilber kann ich die Symptomatologie nur insoweit schildern, als sie sich bei der Beschreibung der Pathogenese gleichsam als Nebenprodukt ergibt.

### Hg-Aufnahme.

Die Resorptionsfähigkeit des Körpers für Quecksilber und seine Verbindungen ist sehr groß und vielfältig; aber die Wirkungen des metallischen aufgenommenen Quecksilbers sind nicht nur quantitativ, sondern qualitativ verschieden von denen der Quecksilbersalze. Akute Vergiftungen werden im allgemeinen nur durch Quecksilber aus anorganischen und organischen Hg-Salzen hervorgerufen — die bekannteste dieser Intoxikationen ist die Sublimatvergiftung — während das metallische Hg fast nur chronische Hg-Vergiftungen auszulösen vermag.

Zum Mund, Magendarmkanal und zur Lunge treten beim Quecksilber als Aufnahmeorgane die Scheide und die Haut. Recht widersprechend sind die Berichte über die Schicksale und Wirkungen des subcutan<sup>1</sup> oder intramuskulär einverleibten metallischen Quecksilbers. Sogar die intravenöse Injektion metallischen Quecksilbers braucht nicht notwendigerweise zu Vergiftungserscheinungen zu führen, wenigstens am Tiere nicht<sup>2</sup>, beim Menschen scheinen die Folgen schwerer zu sein<sup>3</sup>.

Im Anschluß an die Stockschen Mitteilungen über Laboratoriums- und Amalganvergiftungen wurde in den letzten Jahren mit Eifer darüber diskutiert, welche minimale Menge metallischen Quecksilbers

<sup>1</sup> Fürbringer, Juckuff.

<sup>2</sup> Richter.

<sup>3</sup> Ueber, Holstein (in Baader-Holstein, S. 59).

noch in stande sei, eine chronische Hg-Vergiftung hervorzurufen. Ich habe in Tab. 2 die Zahlen einiger Autoren untereinander gestellt. Sie unterscheiden sich um das 1000fache. Es ist klar, daß hier erst weitere Arbeit geleistet werden muß, ehe es Zweck hat, sich über diese verschiedenen Größenordnungen zu unterhalten. Daß Stocks Minimalzahlen zu niedrig sind, ist durch Borinskis Untersuchungen bewiesen, und die Lehmannschen Zahlen sind sicher zu hoch.

Tabelle 2.

Minimale toxische Hg-Menge pro die	
Stock . . . . .	1— 10 $\gamma$
Teleky . . . . .	40— 100 $\gamma$
Fühner . . . . .	> 100—1000 $\gamma$
Joachimoglu . . . . .	400—1000 $\gamma$
Flury . . . . .	1000 $\gamma$ = 1 mg
Lehmann . . . . .	6000 $\gamma$ = 6 mg

Das einverleibte Hg wird ähnlich wie das Blei nicht quantitativ aus dem Körper wieder ausgeschieden, sondern teilweise deponiert. Merkwürdig, daß dabei gerade das Organsystem, das für das Blei das Hauptdepot darstellt, d. h. die Röhrenknochen ganz frei von Hg bleiben sollen<sup>1</sup>. Die größten Mengen Hg wurden in Leber, Niere und Lunge<sup>2</sup> gefunden. Im Gehirn ist manchmal Hg nachgewiesen worden, in anderen Fällen wieder nicht. Über die Art der Depotbildung in Abhängigkeit von der Art der Aufnahme ist für Hg überhaupt nichts Nennenswertes bekannt.

Die Hauptdepots des Hg sind gleichzeitig seine Hauptausscheidungsstätten: Niere, Leber und Lunge; dazu kommt der Verdauungskanal. Am problematischsten ist begrifflicherweise die Ausscheidung durch die Atemluft. Daß sie existiert ist wahrscheinlich<sup>3</sup>. Aber Gerstner hat dem widersprochen.

Welche Teile des Gastrointestinaltrakts inklusive Leber scheiden nun die Hauptmenge des Quecksilbers aus? J. Müller hat noch vor kurzem in der Galle von Hunden nach Salyrganinjektion einen besonders hohen Hg-Gehalt nachgewiesen. Wie beim Blei kann aber auch beim Quecksilber keine Rede davon sein, daß die Leber die einzige oder vorherrschende Quelle<sup>4</sup> des im Stuhl erscheinenden Hgs wäre. Besonders schöne Beweise erbrachte Umeda durch Anlegung von Darmfisteln in verschiedener Höhe: schon im Magen wird Hg nachgewiesen, meist hypacide<sup>5</sup> Gastritiden mit Appetitlosigkeit, Brechreiz und

<sup>1</sup> J. Müller.

<sup>2</sup> Conti und Zukkula, Christeller und Sammartino, Holtzmann und J. Voigt, Joh. Müller. Die klinische Erfahrung weiß nichts über einen Zusammenhang von Hg-Vergiftung und Lungentuberkulose (s. Baader und Holstein).

<sup>3</sup> Stock und Zimmermann, Conti und Zuccola.

<sup>4</sup> Overbeck.

<sup>5</sup> Boas-Ewald, Wolfowskaja, Reiselmann.

sonstigen uncharakteristischen Magenbeschwerden sind eine nicht seltene Folge, und in steigender Menge findet sich Hg in sämtlichen Abschnitten des Darms. Andererseits widerlegten die Resultate Umedas auch den alten Glauben, daß Hg vorzüglich durch den Dickdarm ausgeschieden werde, und daß die Hg-Colitis dadurch verursacht werde: nach Anlegung einer Dünndarmfistel kommt es bei parenteral Hg-vergifteten Hunden nicht mehr zur gewöhnlichen nekrotisierenden Colitis. Man kann das kaum anders deuten, als daß sich im Magen-Darmkanal des Hg-Vergifteten vom Mund zum Colon fortschreitend immer mehr Hg ansammelt, so daß die Konzentration im Colon an sich schon am größten ist durch die Eindickung im Dickdarm noch verstärkt wird und dann zur Colitis führt. Auch schmerzhaftes Tenesmen sind der Hg-Vergiftung nicht fremd, aber die habituelle spastische Obstipation des Bleis und die Darmkoliken gehören im allgemeinen ebenso wenig zu ihr wie andere Arten von spastischen Zuständen und deren Folgen. Viel häufiger sind Durchfälle, die nicht notwendigerweise auf Colitis beruhen müssen.

Das in die Leber aufgenommene Hg wird wie das Blei (und die Mehrzahl der anderen Schwermetalle) von den Kupfferschen Sternzellen aber auch von den Leberzellen selbst gespeichert und zwar vom Plasma der Leberzellen, während das Kerninnere frei bleibt<sup>1</sup>; die Sternzellen können dabei geradezu monströs anschwellen<sup>2</sup>. Die Leber muß bei solcher Speicherung nicht unbedingt erkranken; ich fand unter 50 chronischen Quecksilbervergiftungen niemals Ikterus, einmal subikterische Verfärbung, Druckempfindlichkeit der Leber war nur einmal erwähnt und nur in diesem Fall Lebervergrößerung. Auch Kußmaul war das seltene Auftreten von Ikterus bei Hg-Vergifteten schon aufgefallen. Aber die Verhältnisse scheinen nicht einheitlich zu sein; die schwereren chronischen Hg-Vergiftungen, wie sie in jüngster Zeit noch aus Rußland berichtet wurden<sup>3</sup>, zeigen zu einem sehr hohen Prozentsatz (beinahe 70%) Vergrößerung und Empfindlichkeit der Leber, fettige Degeneration, Bindegewebsbrechung und Gefäßsklerosen. In jedem Fall sind die Hg-Leberschädigungen aber auch relativ seltener als die Lebererkrankungen durch Blei.

Das bekannte eindrucksvolle und schreckliche Bild der akuten Sublimatniere verleitet oft dazu, das Hg überhaupt für ein besonders schädliches Nierengift zu halten. Das trifft jedoch für die chronische Hg-Vergiftung durchaus nicht zu. Hier ist die Niere wohl Ausscheidungs- und Depotorgan, wird aber nur selten selbst krank durch das Quecksilber. Mit dem Harn wird zumeist relativ weniger Hg ausgeschieden als mit dem Stuhl<sup>4</sup>, aber auch das Umgekehrte kommt vor<sup>5</sup>. Über die Stellen der Hg-Ablagerung in der Niere bei der akuten Hg-Vergiftung haben

<sup>1</sup> Timm.

<sup>2</sup> Goldzieher und Peck.

<sup>3</sup> Reiselmann.

<sup>4</sup> Borinski, Reiselmann, Hertz.

<sup>5</sup> A. Hertz.

uns die histologischen Untersuchungen von Kokkel und Timm unterrichtet: darnach beherbergen vor allem die gewundenen Harnkanälchen das Hg, aber kaum eines der anderen Teile von den Glomeruli bis zu den Sammelröhren war ganz frei davon. Parallelversuche über die chronische Hg-Niere liegen nicht vor; jedenfalls sind klinisch erkennbare Nierenerkrankungen bei ihr selten; ich fand unter unseren 50 chronisch Hg-Vergifteten 4 Nierenschädigungen, und diese waren nur leichter Natur.

Der Gegensatz zur Bleiwirkung ist unverkennbar: es gibt überhaupt keine Hg-Schrumpfniere im Sinn der Bleiniere. Das Hg macht wie das Blei in der Niere degenerative Störungen des Parenchyms, es führt auch vorübergehend zu interstitiellen Entzündungen, aber es macht keine dauernden Gefäßveränderungen, keine Sklerosen. Es kommt nicht zu spastischer Contraction weder der arteriellen Gefäße noch der des übrigen Körpers und deshalb auch nicht zu Bluthochdruck. Ebenso setzt es ja im Gegensatz zum Blei auch sonst weder Spasmen noch Krämpfe, weder am Magen, noch am Darm, noch an den Gallenwegen, noch am Uterus. Daher haben wir bei der chronischen Hg-Vergiftung im Gegensatz zur Bleivergiftung weder Magengeschwüre noch Darmkoliken, noch Gallenkoliken, noch auch die Aborte, die bei der Bleivergiftung beschrieben sind. Aber es soll auch nicht verschwiegen werden, was aus der Reihe fällt, das Hg-Kolorit sieht dem Bleikolorit, das außer auf Anämie auf Spasmen der Hautgefäße zurückgeführt werden muß, oft zum Verwechseln ähnlich, und das bisherige Schrifttum läßt keinen Raum für die Annahme, als ob dieses fahle Hg-Kolorit durch Blutveränderungen erklärt werden könnte. Zwar ist eine geringe Verminderung des Blutfarbstoffgehaltes und der Erythrocyten etwas Häufiges bei der chronischen Hg-Vergiftung, aber diese Anämien sind zumeist leichten Grades (ca. 80% Hämoglobin nach Baader), in unserem Material sind die Hb-Werte sogar noch weniger vermindert, als daß sie allein zu einer fahlen Gesichtsfarbe führen könnten. Ausgeprägtes Hg-Kolorit fanden wir noch bei 95% Hb. Auch die Quecksilberanämie soll basophil getüpfelte Erythrocyten kennen<sup>1</sup>; in den uns zur Verfügung stehenden Akten waren sie bei reiner Hg-Vergiftung niemals beschrieben, sondern nur bei einer kombinierten Blei-Hg-Vergiftung. Entsprechend den übrigen geringeren Blutalterationen tritt dieses Phänomen jedenfalls bei weitem nicht im gleichen Grad zu Tage wie bei Blei; was bei Blei die Regel ist, ist hier die Ausnahme. Mehrmals und auch wieder in der jüngsten Zeit wurde auf die relative Lymphocytose und Monocytose aufmerksam gemacht<sup>2</sup>; das sind aber klinisch zu uncharakteristische Erscheinungen, als daß sie diagnostisch oder pathognostisch weiterführen könnten<sup>3</sup>.

Alle bisher erwähnten Folgen und Zeichen der chronischen Hg-Vergiftung sind zumeist leichter Natur. Sie machen aber auch gar nicht

<sup>1</sup> Kulkow, Futer und Tarnopolskaja und Baader.

<sup>2</sup> Lüdikke, Baader.

<sup>3</sup> Relative Lymphocytose kommt auch bei Bleivergiftung vor, Kulkow, Stickl.



das Wesentliche dieser Vergiftung aus. Kußmaul unterschied in seiner Mitteilung von 1861 drei Stadien des konstitutionellen Mercurialismus, wie er ihn nannte: 1. den Erethismus, 2. den Tremor mercurialis, 3. das Stadium terminale. Daß sich diese Stadieneinteilung, die sich offenbar einseitig nach neurologischen Gesichtspunkten orientierte, bis heute gehalten hat, das allein demonstriert genügend die beherrschende Stellung der neurologisch-psychiatrischen Symptome in der chronischen Quecksilbervergiftung. Unter Erethismus verstehen wir eine absonderliche Mischung von psychischer Reizbarkeit und Verlegenheit, zugleich Mattigkeit, Kopfdruck, Schwindel, Appetitlosigkeit und Magenbeschwerden, Stomatitis und Speichelfluß. Bei geistigen Arbeitern wird oft sehr über Gedächtnisschwäche geklagt. Das II. Stadium, das des Tremor mercurialis ist gekennzeichnet nicht nur durch grobschlägigen Tremor, sondern durch eine Fülle hyperkinetischer<sup>1</sup>, ja choreatischer<sup>2</sup>, oft sehr grobschlächtiger, ausfahrender Bewegungen. Im III., terminalen Stadium beherrschen schwere allgemein-cerebrale Erscheinungen, sowie lokalisierte Lähmungen das Krankheitsbild. Es kommt in diesem Stadium zu Zwangsvorstellungen<sup>3</sup>, Halluzinationen, zu Delirien und zu Demenz. Seit Kußmaul sind so schwere Vergiftungen erst in der allerletzten Zeit wieder aus Rußland<sup>4</sup> beschrieben worden. Auch das periphere Nervensystem ist mitergriffen, das äußert sich selten in motorischen Lähmungen, häufiger — jedenfalls viel häufiger als bei der Bleivergiftung — sind sensible Erscheinungen, Anästhesien, Parästhesien und Schmerzen<sup>5</sup>.

Wie beim Blei, so kann auch beim Hg die Frage aufgeworfen werden, wo liegen die Läsionen, die zur Lähmung führen: im Muskel, im Nerv oder im Rückenmark?

Wenn man in dem kasuistischen Schrifttum einen gut beschriebenen Fall mit Babinski<sup>6</sup> findet, Paraplegien<sup>7</sup>, bilaterale symmetrische Sensibilitätsstörungen<sup>8</sup> und durch die Obduktion sichergestellte Myelitis<sup>9</sup>, so kann kaum ein Zweifel sein, daß centrale Läsionen im Rückenmark und zwar sowohl in den Pyramidenbahnen wie in den sensiblen Bahnen des Rückenmarks vorkommen. Ob auch das periphere motorische Neuron primär erkranken kann, ist klinisch nicht sicher belegt, da Entartungsreaktion nirgends beschrieben ist. Eine um so deutlichere Antwort geben die Tierversuche, in denen teilweise Erkrankungen der Markscheiden der peripheren Nerven<sup>10</sup>, teilweise aber

<sup>1</sup> Kulkow, Erben, Guillaïn und Laroche.

<sup>2</sup> Kußmaul.

<sup>3</sup> Kulkow.

<sup>4</sup> Kulkow, Guiljarowski und Winokuroff.

<sup>5</sup> Carmichael, Kußmaul, Fronmüller, Koelsch, Lewin, Holstein, Destay und Letulle, Faworsky, Kocergin u. a.

<sup>6</sup> Guiljarowsky und Winokuroff.

<sup>7</sup> Kocergin.

<sup>8</sup> Holstein.

<sup>9</sup> Brezina. Die Organe dieses Kranken sollen bis 0,08 g Hg auf 100 g Substanz enthalten haben.

<sup>10</sup> Heller, Letulle.

bei intakten peripheren Fasern in den Vorderhörnern Zerfall der Nissl'schen Körperchen (sowie eine Größenabnahme der Ganglienzellen) festgestellt wurde<sup>1</sup>.

Bei der cerebralen Quecksilberschädigung, die Kulkow als *Encephalopathia saturnina* bezeichnet hat, gilt unser Interesse wieder der Frage: welche Gewebe werden bevorzugt befallen, die ektodermalen oder die mesodermalen oder beide? Es existiert merkwürdigerweise nur eine einzige einwandfreie Beschreibung der Gehirnpathologie eines Hg-Vergifteten; wir verdanken sie De Crinis (1927<sup>2</sup>). Neben degenerativen ektodermalen Erkrankungen, ähnlich wie sie für die Bleivergiftung beschrieben sind, fanden sich ausgesprochen reaktive Erscheinungen von Seiten der Glia. Viel deutlicher noch tritt die gleichzeitige ekto- und mesodermale Gehirnerkrankung in Tierversuchen<sup>3</sup> in den Vordergrund.

Auch im Herzen, in der Milz und im Pankreas wurde Quecksilber nachgewiesen<sup>4</sup>; in anderen Organen könnte es mit genügend empfindlichen Methoden wahrscheinlich auch gefunden werden. Die Annahme eines Metallstromes, der von einem Depot aus den Körper durchfließt, ist also auch hier unnötig.

Über die kausale Therapie der Quecksilbervergiftung ist leider nur wenig zu berichten, das der Kritik standhalten könnte. Das einzig Sichere, was wir wissen, ist die experimentell gut gestützte Warnung Garcias und Ludwigs vor Jodid, Bromid und Chlorid, weil Jod, Brom und Chlor das Hg unter Bildung ihrer Halogenverbindungen angreifen und daher die Fähigkeit haben, deponiertes Hg zu mobilisieren. Die Erfolge mit Calcium<sup>5</sup> sind zum mindesten uneinheitlich und zweifelhaft, und die Mitteilungen über die günstige Wirkung von Natriumthiosulfat<sup>6</sup> sind weder pharmakologisch-klinisch exakt untersucht, noch auch unbestritten<sup>7</sup>. Das thioessigsäure Strontium<sup>8</sup> ist noch nicht genügend geprüft und ebenso das Pilocarpin. Neben der Prophylaxe (Hygiene) stehen daher die symptomatische und allgemeine Behandlung noch durchaus im Vordergrund der Therapie der chronischen Quecksilbervergiftung.

<sup>1</sup> Brauer.

<sup>2</sup> Der sehr gut durchuntersuchte Fall von Guiljarowsky und Winckuroff ist zu sehr kompliziert durch die gleichzeitige sepsisartige Erkrankung, als daß er mit den Untersuchungen de Crinis in eine Reihe gestellt werden könnte. Immerhin sei erwähnt, daß in diesem Fall die mesodermale Affektion einen Grad erreichte, daß die Autoren schreiben, „das Bild der Gehirnaffektion erinnert an das bei der Arteriosklerose“.

<sup>3</sup> Popow, Kulkow, Futer und Tarnopolskaja.

<sup>4</sup> Buchtala, Christeller und Sammartino, Stock.

<sup>5</sup> Menesmi.

<sup>6</sup> Bride, Dennie, Semon.

<sup>7</sup> Haskel, Henderson, Hamilton, Hesse, Baader und Holstein.

<sup>8</sup> Hesse.

### Weitere Schwermetallvergiftungen.

Gegenüber der Blei- und der Hg-Vergiftung treten alle anderen auf Resorption beruhenden Schwermetallvergiftungen sowohl an praktischem wie an klinisch-toxikologischem Interesse mit wenigen Ausnahmen in den Hintergrund. Das gilt vor allem von den Metallen mit verhältnismäßig niedrigem Atomgewicht zwischen 55 und 119: Eisen, Kobalt, Zink, Kupfer, Silber, Zinn. Nur Mangan (Atomgewicht 55) macht ausgesprochene und dazu besonders typische chronische Vergiftungen. Die Zinkvergiftung beruht fast nur auf lokalen Ätzwirkungen der Zinksalze, vor allem des Zinkchlorids, zu einer Resorption des Zinks kommt es schon deshalb schwerlich, weil die Zinksalze Brechmittel sind, weil ferner ihre Resorptionsfähigkeit vom Magen und Darm aus eine sehr geringe ist. Trotzdem ist die Zinkvergiftung zu einer gewissen Berühmtheit gelangt durch das sogenannte Gießfieber — hohes Fieber mit Schüttelfrost und den sonst üblichen Begleiterscheinungen des Fiebers, Müdigkeit, Abgeschlagenheit usw. Es setzt wenige Stunden nach der Arbeit in Zinkoxydnebeln ein, nach einigen Stunden ist der ganze Spuk wieder verfliegen, so daß die nachts Erkrankten oft schon am nächsten Morgen ihrer Arbeit wieder nachgehen<sup>1</sup>. Die Erforschung des Zinkfiebers ist experimentell überhaupt noch kaum angegangen (abgesehen von einigen Selbstversuchen Lehmanns und seiner Schüler und einem von E. Rost); trotzdem kann kein Zweifel sein, daß es sich um eine Aufnahme von Zinkdämpfen handelt, denn die ganze Erscheinung ist bei anderen Zinkarbeiten völlig unbekannt. Die Erinnerung an die starken Giftwirkungen der Hg-Dämpfe ist offenbar naheliegend; das sonst schwer resorbierbare Zink wird in der feinen Verteilung des Zinkdampfes oder des Zinkoxydnebels offenbar wesentlich leichter in den Körper aufgenommen.

Eisen erzeugt nur in seinen Ferroverbindungen Vergiftungen<sup>2</sup>, die aber praktisch und besonders gewerblich unwichtig sind. Kupfer kann wohl in seinen Salzen zu schweren akuten, wenig charakteristischen Vergiftungen führen, aber kaum jemals zu chronischen; soweit solche beschrieben sind, handelt es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um Intoxikationen durch Begleitmetalle, besonders durch Blei. Metallisches Silber (Atomgewicht 108) schließlich macht zwar durch Sulfidablagerung Agyrie, die sich über die Haut und die ganzen Schleimhäute erstrecken kann, aber klinische Vergiftungserscheinungen löst es nicht aus.

Die klinisch wichtigen chronischen Vergiftungen sind mit seltenen Ausnahmen den Metallen hoher Atomgewichte — von ca. 200 aufwärts — reserviert. Gold (197), Hg (201), Thallium (204), Blei (207), Wismut (208) und Uran (238). Außer Pb, Hg und Uran sind sie zwar für die spontane chronische Vergiftung bedeutungslos, aber für die Medizinalvergiftung sind in den letzten Jahren Gold, Thallium und Wismut sehr wichtig geworden.

<sup>1</sup> Rost.

<sup>2</sup> Starkenstein.

Das Schrifttum von Wismut und Gold leidet allerdings darunter, daß es einseitig auf die Beobachtung therapeutischer Wirkung eingestellt ist, und daß die allgemein toxikologischen Symptome meist nur als Nebenwirkungen interessiert haben.

Das gilt besonders vom Gold; es wurde für die Tuberkulose-therapie zuerst von dem Franzosen Chrestien († 1814) empfohlen. Robert Koch setzte große Hoffnungen auf seine bakteriziden Eigenschaften, wandte sich aber enttäuscht von ihm ab. Als erster erkannte wohl Feldt, daß Gold kein kausales Mittel gegen Tuberkulose sein könne, schon deshalb nicht, weil die toxischen Wirkungen der Goldsalze lange vor den etwaigen spezifisch bakteriziden eintreten. Das gilt für alle bisher bekannt gewordenen Goldpräparate: sie unterscheiden sich nicht prinzipiell, sondern nur quantitativ in bezug auf ihre Giftigkeit. Bei kritischer Betrachtung von der Klinik aus bleibt von der Goldtherapie nicht mehr als eine unspezifische Wirkung im Sinn einer Reiztherapie.

Die Hauptmenge des Goldes wird in der Niere gespeichert, nur ungefähr die Hälfte davon in der Leber, etwas in Milz und Darm, ganz wenig in der Lunge<sup>1</sup>. Die Ablagerung in der Niere erfolgt ähnlich wie beim Hg, also in den gewundenen Harnkanälchen (in den absteigenden geraden Schleifenschenkeln), in den Capillarendothelien<sup>2</sup> und außerdem merkwürdigerweise vor allem in der Gegend der tuberkulösen Gewebsbezirke<sup>3</sup>; woher das kommt, ist noch nicht genügend geklärt; vielleicht ist es auf die Säureempfindlichkeit des verwendeten Natriumthiosulfats zurückzuführen<sup>4</sup>. Der Speicherung entsprechend erfolgt auch die Ausscheidung des Goldes größtenteils durch die Niere, aber so langsam, daß nach 8–14 Tagen noch 50–60% des injizierten Metalls im Körper zurückgehalten sind<sup>5</sup>. In der Leber sitzt das Gold wie sonst im Parenchym, sowie in den Sternzellen<sup>6</sup>. Neben ziemlich uncharakteristischen Allgemeinsymptomen sind es vor allem Nierenschädigungen, die das Krankheitsbild beherrschen, dazu Leberschädigungen mit und ohne Ikterus, aber auch nervöse Störungen als Polyneuritiden, als motorische und sensorische Paresen, als Krämpfe und psychische Alterationen.

Auch vom Wismut kennen wir wie vom Gold nur medizinale Vergiftungen. Sie sind wenig charakteristisch, wir finden die gewohnten Allgemeinsymptome wie Unwohlsein (Temperaturerhöhungen), Appetitlosigkeit, gastrische Erscheinungen. Vereinzelt wurde Ikterus gesehen, etwas häufiger kommt es zu Glomerulonephritis. Manche Symptome erinnern sehr an die Hg-Intoxikation, so das Vorkommen von Colitis ulcerosa und Stomatitis, die aber ohne den Fötör und ohne den starken Speichelfluß der Hg-Vergiftung verlaufen und auch rascher zur Abheilung kommen sollen. Schwerere Nervensymptome sind bei Bi nicht beob-

<sup>1</sup> Lomholt.

<sup>2</sup> Henriques, Timm.

<sup>3</sup> Christeller, Pagel.

<sup>4</sup> Timm.

<sup>5</sup> Eichelbaum und Mc Chuskey, Tagliabne.

<sup>6</sup> Henriques, Timm.

achtet, die ausgeprägtesten Störungen scheinen sich am vegetativen System abzuspielen. Das Blut bietet nichts Typisches, wie das beim Hg ja auch der Fall ist. Den Zahnfleischsaum schließlich hat es nicht nur mit dem Hg, sondern auch mit dem Blei gemeinsam, und an die Bleivergiftung erinnern auch die Tenesmen. Wenn man die Wismutvergiftung überhaupt mit einer anderen Metallvergiftung vergleichen kann, so steht sie zwischen Blei und Quecksilber, dem Quecksilber aber wesentlich näher; auch die Art seiner Speicherung im Körper, vorzüglich in Leber und Niere, erinnert wieder an das Quecksilber.

Thallium wurde früher als Antihydrotikum bei Lungenschwindsucht gegeben, später hat es (vor ca. 15 Jahren) als Enthaarungsmittel seinen Einzug in die Therapie gehalten und hat so und auch als Mäuse- und Rattengift schon eine große Reihe von Vergiftungen hervorgerufen und zwar lauter akute Vergiftungen rein resorptiver Natur. (Buschke und Mitarbeiter). Nur eine chronische Vergiftung ist beschrieben (Buschke). Allein schon von der therapeutischen Verwendung als innerlich zu verabreichendes Enthaarungsmittel ist Kennzeichen dafür, daß es spezifische Eigenschaften besitzen muß. Keinem anderen Metall kommt diese Eigenschaft zu; auch bei ganz großen Bleimengen hat man höchstens einmal bei Ratten eine Lichtung des Haarkleides gesehen, aber niemals eine Enthaarung, die mit der des Thalliums vergleichbar wäre (Buschke und Bormann). Bei toxischen Dosen kommt es fernerhin zu Krankheiterscheinungen, wie sie uns in ähnlicher Weise bei den anderen Schwermetallvergiftungen begegnet sind. Es kommt zu Appetitlosigkeit und Erbrechen, zu Gewichtsverlust, Mattigkeit, Blässe, Arthralgien und Myalgien im Blut zu Anämie, Lymphocytose und Eosinophylie, von seiten der Nieren, zu nephrotischen oder nephritischen Veränderungen. Es kommen sowohl Durchfälle vor, wie andererseits hartnäckige Verstopfung und schließlich von seiten des Nervensystems polyneuritische und encephalytische Erscheinungen. Auffälliger sind die Ergebnisse der Tierexperimente. Inkontinenz, Amenorrhoe und Verlust des Geschlechtstriebes, Störung des Kalkstoffwechsels und Wachstumstörungen weisen auf Beteiligung der innersekretorischen Drüsen hin, und daß diese wirklich befallen werden, ist durch Obduktionen sowohl für die Geschlechtsdrüsen wie für die Nebenniere sichergestellt.

### Der Begriff der Schwermetallvergiftung.

Kann der Kliniker bei der Zusammenschau der verschiedenen Metallvergiftungen und ihrer Auswirkungen auf die einzelnen Organe und Systeme des Körpers etwas den Metallvergiftungen prinzipiell Gemeinsames und Spezifisches finden? Kann er die klinischen Bilder in ein Verhältnis setzen zu chemischen Eigenschaften der Metalle, kann er von einer Synopse zu einer Synthese gelangen? Oder können vielleicht Gruppen von Metallen gefunden werden, die einerseits einander chemisch nahe stehen angesichts ihrer Atomgewichte, ihrer Wertigkeiten, ihrer Schmelz- oder Siedepunkte, andererseits klinische Vergiftungsbilder erzeugen, die untereinander verwandt erscheinen? (Tab. 3.)

Tabelle 3.

Spez. Gewicht	Atomgewicht	Schmelzpunkt	Siedepunkt
<b>Au</b> 19,3	<b>U</b> 238	<b>U</b> 1860°	<b>Co</b> 3000°
<b>U</b> 18,7	<b>Bi</b> 208	<b>Cr</b> 1800°	<b>Fe</b> 3000°
<b>Hg</b> 13,6	<b>Pb</b> 207	<b>Fe</b> 1530°	<b>Au</b> 2500°
<b>Tl</b> 11,8	<b>Tl</b> 204	<b>Co</b> 1480°	<b>Cu</b> 2300°
<b>Pb</b> 11,3	<b>Hg</b> 201	<b>Mn</b> 1210°	<b>Sn</b> 2270°
<b>Ag</b> 10,5	<b>Au</b> 197	<b>Cu</b> 1083°	<b>Cr</b> 2200°
<b>Bi</b> 9,8	<b>Ba</b> 137	<b>Au</b> 1063°	<b>Ag</b> 1925°
<b>Cu</b> 8,9	<b>Sn</b> 119	<b>Ag</b> 960°	<b>Mn</b> 1900°
<b>Cd</b> 8,6	<b>Cd</b> 112	<b>Ba</b> 850°	<b>Pb</b> 1525°
<b>Co</b> 8,6	<b>Ag</b> 108	<b>Zn</b> 419°	<b>Bi</b> 1420°
<b>Fe</b> 7,8	<b>Zn</b> 65	<b>Pb</b> 327°	<b>Tl</b> 1400°
<b>Mn</b> 7,4	<b>Cu</b> 63	<b>Cd</b> 320°	<b>Ba</b> 1150°
<b>Sn</b> 7,3	<b>Co</b> 58	<b>Tl</b> 302°	<b>Zn</b> 906°
<b>Zn</b> 7,1	<b>Fe</b> 56	<b>Bi</b> 271°	<b>Cd</b> 767°
<b>Cr</b> 7,0	<b>Mn</b> 55	<b>Sn</b> 231°	<b>Hg</b> 350°
<b>Ba</b> 3,6	<b>Cr</b> 52	<b>Hg</b>	(U)

Ordnet man die Vergiftungen nach dem Atomgewicht der Metalle, so ist es ganz unverkennbar, daß mit Ausnahme des Mangans die typischen resorptiven Vergiftungen den Metallen mit hohen Atomgewichten zugehören: Uran, Wismut, Blei, Thallium, Quecksilber, während die (freien) elementaren Metalle mit niedrigen Atomgewichten wie Chrom, Eisen, Kobalt, Kupfer, festes Zink, Silber und Zinn toxikologisch viel weniger aktiv sind. Darauf habe ich eben schon hingewiesen. Das bedeutet aber keine Stütze für die Rabuteausche Regel, nach der die Toxizität der Metalle im gleichen Verhältnis mit ihren Atomgewichten zunehmen würde. Allein schon die Schwere der Vergiftung durch das ganz am unteren Ende der Reihe stehende Mangan würde eine solche Behauptung widerlegen. Ich kann Handovsky auch nur teilweise zugeben, wenn er glaubt, daß die Metalle je nach ihrem Atomgewicht mehr durch die Nieren oder mehr durch den Magen-Darmtraktus den Körper verlassen und zwar so, daß die Schwermetalle mit niedrigem Atomgewicht vorwiegend im Kot, die mit hohem vorwiegend im Harn ausgeschieden würden. Die Tabelle, die Handovsky zum Beweis dieser These zeigt, ist unvollständig. Ergänzt man sie für Quecksilber und Blei durch die Ergebnisse weiterer quantitativer Untersuchungen<sup>1</sup>, so zeigt sich, daß — wie ich schon oben angeführt habe — weder Blei noch Quecksilber vorzüglich durch die Nieren ausgeschieden werden. (Tab. 4.)

Daß es Metaldampfvergiftungen nur bei Zink, Quecksilber und Blei gibt, ist natürlich kein Zufall, beruht vielmehr auf einer besonderen

<sup>1</sup> Borinski, Aub, Minot usw., Badham und Taylor, Leiser und Litzner.

Tabelle 4.

Atomgewicht		Verhältnis der Ausscheidung der Metalle
208	Wismut	Kot : Harn
207	Blei	„ < „
201	Quecksilber	„ < > „
197	Gold	„ < > „
119	Zinn	„ < „
108	Silber	> „
65	Zink	> „
63	Kupfer	> „
56	Eisen	> „
		> „

Eigenschaft gerade dieser Metalle und zwar darauf, daß sie schon bei verhältnismäßig niederen Temperaturen verdampfen, während für Metalle mit hohem Siedepunkt, wie z. B. für Kupfer (Siedepunkt 3000), eine Vergiftung durch Dampf von vornherein unwahrscheinlich ist. Das ist aber offenbar eine sehr äußerliche Abhängigkeit, die mit dem eigentlichen Wesen der Vergiftungen nichts zu tun hat.

Wären die Schwermetallvergiftungen (oder Gruppen aus ihnen) so untereinander verwandt, wie es Nißl aus neurologischen Betrachtungen heraus mutmaßte, so also, daß Art und Charakter dieser Vergiftungen nicht durch die Qualität der Metalle, sondern nur durch Unterschiede der Quantität und das Tempo der Einverleibung bedingt wären, so müßten die chronischen Vergiftungen in ihrem Verlauf in irgend einem Stadium einander gleichen, die Vergiftungen müßten sich um so ähnlicher werden, je schwerer sie werden, mathematisch ausgedrückt, es wäre z. B. eine ausgebildete Bleivergiftung der geometrische Ort irgend eines Stadiums aller anderen Schwermetallvergiftungen. Das trifft aber nicht zu. Wir sehen vielmehr, daß sich die Schwermetalle in dem Charakter ihrer resorptiven Vergiftungen ganz grundlegend unterscheiden, daß einzelne Metalle teilweise Eigenschaften besitzen, die anderen hinwiederum völlig abgehen und zwar in ihrem ganzen Verlauf vom leichtesten bis zum schwersten Grade: die basophile Tüpfelung finden wir nur beim Blei und vielleicht hier und da einmal beim Quecksilber (beim Thallium ist sie bestritten). Beim Blei bildet sich sehr rasch Anämie aus, bei anderen Metallen kann es in den Anfangsstadien der Vergiftung sogar zu einer Zunahme der Erythrocyten und des Hämoglobins kommen und Eisen und Kupfer dienen uns in geeigneten Dosen zur Behandlung der Anämien. Blei ist ein schweres Arteriengift (ebenso Barium), während Quecksilber und die meisten anderen Metalle die Gefäße nicht oder nur unwesentlich alterieren. Blei und Wismut führen zu Glomerulonephritis und Blei zu Schrumpfnieren, Quecksilber dagegen wohl zu interstitiellen Entzündungen, aber im

wesentlichen doch mehr zu parenchymatösen Degenerationen, und ähnlich ist es bei den anderen Metallen. Am Nervensystem sind die Vergiftungsbilder ganz besonders verschieden: Blei macht fast nur motorische Lähmungen, Quecksilber vor allem sensible Störungen, Mangan führt zu einer Art von Parkinsonismus und Wismut lädiert das vegetative Nervensystem. Sehr eigenartige Wirkungen sind dem Thallium zu eigen. Es besitzt in seiner Eigenschaft, die es zum Enthaarungsmittel gemacht hat, wie auch in der Neigung zu Kataraktbildung Eigenheiten die sonst so gut wie unbekannt sind. Schließlich ist es kaum ein Zufall, daß nur vom Chrom (bei Blei ist es problematisch) des öfteren Asthma und vom Nickel allergische Hauterkrankungen berichtet wurden.

Solche Gegensätze zwischen den einzelnen Vergiftungen können unmöglich auf rein quantitativen Unterschieden beruhen; hier müssen qualitative Unterschiede vorliegen, ganz spezifische Giftwirkungen der einzelnen Metalle, elektive Einflüsse auf bestimmte Organe oder Gewebe des Körpers. Und diese Gegensätze bestehen nicht nur zwischen den Metallen überhaupt, sondern offenbar auch innerhalb der besonders wichtigen Metallgruppe der hohen Atomgewichte, die immerhin toxikologisch das gemeinsam hat, daß diese Metalle besonders oft zu resorptiven Vergiftungen führen.

So sind wir klinisch noch weniger wie pharmakologisch in der Lage, hinter dem Komplex dessen, was wir Schwermetallvergiftungen nennen, ein gemeinsames einendes Prinzip anzuerkennen. Für den Arzt gibt es wohl eine chemisch bzw. technologisch bestimmte Gruppe der Schwermetallvergiftungen, aber keinen toxikologischen Einheitskomplex der Schwermetallvergiftungen; es gibt für ihn nur eine Blei-, eine Quecksilber-, eine Zinkvergiftung, lauter einzelne Vergiftungsindividuen mit verhältnismäßig selbständigem Charakter, aber es gibt keine Schwermetallvergiftung *κατ'ἑξοχὴν*.

## XL.

### Gewerbetoxikologische Erfahrungen.

Von

Prof. H. Zangger (Zürich).

Vorgetragen von Dozent Dr. Baader (Berlin).

Referat.

Die Rechtfertigung, auf dem Kongreß für innere Medizin im Anschluß an den Vortrag von Herrn Kollegen Heubner über meine Erfahrungen aus dem gewerbetoxikologischen Gebiet vorzutragen, besteht nach meiner Überzeugung darin, daß ich den am Krankenbett klinisch Tätigen in einer einfachen Übersicht anschaulich bewußt mache, wie



sehr die technische Ausgestaltung der Gesamtproduktion und die Umgestaltung der Lebensbedingungen durch die Technik die Aufnahme von giftig wirkenden Metallen als Krankheitsursachen bedingen. Vor allem möchte ich beweisen können, wie sehr auch die Aufnahmeweise, die Abhängigkeit von der Aufnahmeform und von Kombinationen mit anderen Umständen und Ursachen auch die große Variationsbreite der Krankheitsbilder gewerbepathologischer Art bedingen. Die Aufgaben der medizinischen Begutachtung in Krankheitsfällen sind demzufolge mannigfaltigen Täuschungsmöglichkeiten ausgesetzt.

Die Vortragsziele sind also:

1. Es soll durch die Vermittlung der gewerbetoxikologischen Erfahrung gezeigt werden, wie vielseitig und an welchen Stellen die heutige Technik Leben und Gesundheit beeinflusst.

2. Es soll angedeutet werden, wie vielgestaltig die durch die Technik bei der Arbeit exogen bedingten Metallkrankheiten sein können, und wie gefährlich starre schematische Krankheitsbilder sind, besonders bei kombinierten Vergiftungen und komplizierenden Überempfindlichkeiten.

3. So ergibt sich ein Vergleich der Verantwortungen des Gewerbehgienikers, des gerichtlich-medizinischen und des klinischen Begutachters.

Ein für die klinisch-ätiologische Diagnose sehr gefährliches Prinzip besteht in der allzu schematisch eingestellten technisch-chemischen Auffassung, die stark auf das medizinische Denken drückt, nämlich das Axiom: „gleiche Ursache — gleiche Wirkung“. Diese einfache Lehre ist nirgends so bindend, aber auch nirgends gefährlicher: Sie hemmt die eingehendere Untersuchung der komplizierten tatsächlichen kausalen Verhältnisse besonders stark in diesem Gebiet der Toxikologie.

Die allgemeine Bedeutung: Das gewerbetoxikologische Gebiet ist das allergrößte, noch nie in der Geschichte dagewesene chemisch-biologische Experiment am Menschen, das Gebiet, in dem wir alle bereits chemisch definierten und chemisch definierbaren Krankheitsursachen in der sich oft schnell wandelnden Technik unter so verschiedenen Formen fassen können; es ist auch das Gebiet, in dem wir die Auswirkungen körperfremder Stoffe mit den modernsten klinischen Methoden zu erkennen imstande sind, und zwar unter Mitwirkung und auch unter dem zwingenden Druck der Rechtsprechung und der Erfordernisse des Versicherungsrechtes. Aber auch erkenntnistheoretisch ist die Bearbeitung dieser Kausalzusammenhänge im menschlichen Körper und vom menschlichen Körper aus in die Welt der eisernen alles beherrschenden technischen Produktionsmaschine hinein, sicher einer der verheißungsvollsten, gleichzeitig aber auch dringendsten Aufgaben. Ja, es erscheint als Pflicht, die Erkenntnis von statistisch-schematischen Auffassungen in wissenschaftlich bis in die Elementarvorgänge hinein beurteilbare, abstufbare pathogene Vorgänge weiter zu entwickeln.

Diese Untersuchungen, dieses Zusammenwirken führen auch auf den Weg, die zu schematischen Vereinfachungen der Krankheitsbilder die ja — kraß ausgedrückt — wissenschaftlichen und gerichtlich-medizinischen Fälschungen entsprechen können, immer mehr zu verhüten.

Aus diesen Grundlagen meiner hier zu erfüllenden Aufgaben ergeben sich die Beziehungen dieses zweiten Referates zum ersten von Prof. Heubner. Dort die molekularen Elementarereignisse in der letztfaßbaren Form als kausale, d. h. qualitative Grundlage, hier der sozusagen makroskopische Teil der kausalen Verhältnisse in der Welt der Technik in quantitativer Hinsicht.

Wir alle, als Begutachter von gewerbetoikologischen Fällen, werden Herrn Kollegen Heubner dankbar sein, daß er die Grundlagen der so mannigfaltig komplizierten primären Vorgänge der Metallwirkungen im animalischen Gewebe auf die heute sicher stehende, bereits sehr mannigfaltige Abstufung von Reaktionen der verschiedenen Metalle und Metallverbindungen auf die Komplexbildungen, Koordinativbindungen, Nebenvalenzen zurückführt. Diese erste gangbare Brücke, die sich zwischen der reinen Chemie, physikalischer Chemie und Physik (mit allen Fragen der Bindung, der Kettenreaktionen über Absorption, Quellung, Lösung und Permeabilitätsänderungen) zur Biologie auf- und ausbaut, ist für ein späteres Verstehen doch die längst gesuchte Voraussetzung.

A. Als gewerbetoikologische Begutachter müssen wir jedoch vor allem auch den anders gearteten Teil, gewissermaßen den makroskopischen Teil der Kausalbrücke in der Technik untersuchen, schon weil wir gezwungen sind, bei den Begutachtungen der Kranken und des Arbeitsmilieus für die Rechtsentscheide zu bestimmten entscheidenden Schlüssen zu kommen.

B. Für den Kliniker bestehen verschiedene Gruppen von Tatsachenreihen, die für seinen Blick in sehr ungleichen Bildebenen liegen, und zwar:

1. einmal die verschiedenen Erscheinungsformen der Vergiftungen, wie er sie als Erkrankungen zu sehen bekommt. Dabei soll jetzt natürlich nur kurz auf die Unterschiede zwischen den akuten und chronischen Vergiftungen, auf die Bedeutung von Überempfindlichkeiten und auf die durch unter Umständen geringgradige Intoxikationen bedingte, oft auftretende Verminderung der individuellen Resistenz hingewiesen werden. Es erscheint nicht selten so gut wie sicher, daß an sich unerschwellige Reize durch Metalle bzw. ihre Verbindungen, die ohne konkurrierende andersartige Krankheitsursachen gar nicht in Erscheinung treten würden, manchmal durch Zusammenwirken schwere Erkrankungen besonders uncharakteristischer und daher oft sehr schwer deutbarer Art verursachen. Dahin gehört ein großer Teil der sog. toxischen Pneumonien.

2. Für den Kliniker bedeutet weiterhin wohl derjenige Umstand die größte Schwierigkeit, daß er sehr oft die ihm ja abliegende technische Welt aus eigener, belebender Anschauung nicht kennt. Er ist somit meist auf mehr allgemeine Beschreibungen und Annahmen angewiesen, die nicht selten durch falsche Analogieschlüsse getrübt sind.

Gerade bei gewerblichen Metallvergiftungen und deren Begutachtung zwingt die sehr ungleiche Lage der Fälle zu ganz verschiedenen Beweisverfahren: Wenn wir ein deutliches Krankheitsbild einer Bleivergiftung haben, besteht der schwierigste Teil der Aufgabe darin, die Herkunft des Bleies festzustellen — denn dieser Beweis ist die Grundlage eines Rechtsentscheides. Dieser Beweis ist auch sehr oft von uns allein zu führen, wie ich in Beispielen zeigen werde. Andererseits gibt es klinisch unklare Fälle, die ganz plötzlich und überraschend durch einen Augenschein und genaue Kenntnis der Arbeitsweisen aufgeklärt werden, während das klinische Krankheitsbild allein als solches — besonders bei Konkurrenz mehrerer Ursachen — zur Feststellung des Anteils der verschiedenen Ursachen nicht ausreichen würde.

Es muß anerkannt werden, daß das klinische Bild der Metallvergiftungen oft nicht eindeutig ist. Den heute faßbaren Gründen soll im folgenden noch nachgegangen werden. In vielen Fällen bedingt eine richtige Anamnese beinahe zwangsläufig den Weg zur richtigen Diagnose. Damit kommen wir auf die Bedeutung der Anamnese. Abgesehen von einfachen, typischen Fällen spielt, besonders bei kombinierten Vergiftungen und bei Überempfindlichen die Untersuchung der Arbeitsweise, die technische Anamnese die erste führende Rolle. Sie ist in manchen Fällen eine direkte Offenbarung und oft ganz allein imstande, bestimmte gewerbetoxikologisch äußerst bedeutungsvolle Fälle — besonders die ersten symptomatischen Fälle in neuen industriellen Betrieben mit neu eingeführten Arbeitsweisen oder Arbeitsstoffen — aufzuklären. Durch unvollständig aufgenommene Anamnesen, bzw. durch falsche Voraussetzungen kann die unter gegebenen Bedingungen mit großer Wahrscheinlichkeit, ja oft mit ziemlicher Sicherheit feststellbare und dadurch auf Grund von Tierexperimenten absolut beweisbare Krankheitsursache vollständig und über lange Zeit übersehen werden.

Die Bedeutung solcher falscher Präsumtionen soll kurz durch ein Beispiel illustriert werden: heute wird beim Malerberuf noch fast ausschließlich an Bleischädigungen gedacht. Wir wissen alle, daß die Schwere der Bleikrankheiten wohl zurückgegangen ist, daß sie aber immerhin noch häufig vorkommen. Aber wie selten wird daran gedacht, daß seit einigen Jahren die gesamte Technik des Malerberufes viel weniger mit Terpentin- und Leinöl, dafür aber viel mehr mit den verschiedensten Cellulosen (Nitro- und Acetylcellulose), und zwar gelöst in verschiedenen flüchtigen, organischen Lösungsmitteln zu tun hat. Die Dämpfe der letzteren gehen während der Arbeit in die Luft und werden so, besonders beim Arbeiten in engen geschlossenen Räumen, Kesseln zwangsläufig eingeatmet, wenn keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Ich halte es auch an dieser Stelle für meine besondere Pflicht, diese in unserer Zeit durch Patentierung, durch die schnelle Ausbreitung der Verfahren über die ganze Welt infolge der zwingenden Konkurrenz sehr große Gefahr Ihnen vor Augen zu führen: Sie ist als eine äußerst wichtige

und häufige Konkurrenzursache bei Metallvergiftungen anzusehen; ich teile sie Ihnen nachdrücklich — unter dem Zwang meiner eigenen Erfahrungen und der Sorge für die Weiterentwicklung — mit. Nur die genaue, durch Augenschein vertiefte Anamnese kann da helfen.

Ein weiteres Gebiet, dem wir zu leicht am von der Arbeitsweise losgelösten Kranken gar keine Aufmerksamkeit schenken, ja, an das wir oft überhaupt nicht denken, sind die Begleiterscheinungen der Arbeit mit Metallgefahren unbekannter Art. Nach meinen Erfahrungen gehören hierzu z. B. vorübergehende kurze Arbeit mit bestimmten Mennigekitten, des weitern auch die Arbeit mit der Lötlampe in engen Räumen ohne Ventilation mit temporär oder periodischer Aufnahme von flüchtigen Stoffen, die das Bewußtsein stören oder rauschähnliche Zustände erzeugen. Besonders Lösungsmitteldämpfe sind darum gefährlich, weil sie von den Arbeitern meistens gar nicht als unangenehm empfunden werden.

Wir sind bei der Aufnahme der Anamnese meistens ganz einseitig auf alte traditionelle Berufsauffassungen eingestellt. Wenn irgend einmal solche „Berufspräsumtionen“ eine Fälschung von Tatsachen bedeuten, dann ist dies gerade heute der Fall. Bewußt wird einem diese Selbsttäuschung besonders dann, wenn man Gelegenheit hatte, im Laufe der letzten 30 Jahre Arbeitsbedingungen mit ähnlichen Produktionszwecken in ihrer Entwicklung in verschiedenen Staaten zu untersuchen.

Für die Metallvergiftungen kommt weiterhin besonders in Betracht, daß die Neuzeit, speziell seit dem Krieg, eine Reihe von metallorganischen Verbindungen herstellt und technisch verwendet. Es sei betont, daß solche Produkte in viel größerer Menge als allgemein bekannt in der Industrie auch in Form von Zwischenprodukten entstehen können, ihren Metallcharakter aber äußerlich in keiner Weise zeigen. (Es sind durchsichtige, leicht flüchtige, mehr oder weniger ölige Flüssigkeiten in Kondensationsform, wie die Carbonyle, die Methyl-, Äthylverbindungen von Blei und Quecksilber, das z. B. neuerdings als Parasiten- und Imprägnationsmittel empfohlen wird.)

Diese ganz wenigen Beispiele mögen hier genügen, um klarzulegen, daß sich aus der besondern Eigenart und aus den speziellen Zielen der Gewerbepathologie eine besondere Einstellung auf die Anamnese ergibt: Die Aufgabe zu der sachlich umfassenden kritischen Kontrolle der Anamnese, die in der Klinik fast gar nicht möglich ist. Denn das sei wiederholt: der Kausalzusammenhang mit der Umwelt ist die absolut entscheidende Grundlage für jede juristische Wirkung der medizinischen Untersuchung und des Gutachtens.

Es gibt leider klinische Grenzfälle, bei denen tatsächlich die rein klinische Untersuchung aus dem Krankheitsbild — z. B. bei kombinierten Vergiftungen oder bei noch unbekanntem oder sehr wenig bekannten Nachkrankheiten — nicht imstande ist, mit für einen Prozeß und die richterliche Entscheidung notwendigen Sicherheit beweisende Entscheidungen zu treffen, währenddem — dies sei nachdrücklich wieder-

holt — eine genaue Untersuchung der Entstehung der Krankheit mit der vollständigen Arbeitsanamnese derartige mehrfache Erkrankungen bei einer gleichen oder neuen Arbeit, z. B. durch Nachweis von Blei und Quecksilber (evtl. in Kombination mit anderen Stoffen) im Arbeitsmaterial, die Wahrscheinlichkeit eines Kausalzusammenhanges derart erhöht, daß dann doch rechtlich mit großer Wahrscheinlichkeit die Entscheidung getroffen werden kann, sobald man die tatsächlich vorliegende Kombination kennt.

Die Anamnese, die in der Klinik meistens im rein medizinischen Interesse des Kranken mitgeteilt wird, bekommt so gut wie in jedem Fall, sobald es sich um eine gewerbepathologische bedingte Anamnese handelt und man sie nachher in einem Prozeß durch Augenschein, Zeugenaussagen und auch chemisch nachkontrollieren kann, vom naturwissenschaftlichen Standpunkt aus (regelmäßig) ein ganz anderes Aussehen, als wir es uns bei einer klinischen Aufnahme auf Grund der Angaben des Kranken und der Angehörigen vorstellten. Die Gründe sind sehr vielgestaltig. Viele Substanzen gehen heute in Gemischen in den Handel, z. B. in Markenschutzpräparaten (ich erinnere nur an die Farben, Kitte, Firnisse und Metallbeizen), die nur unter einem Zweck- oder Phantasienamen von dem Verbraucher gekauft und verwendet werden. Kein Mensch, der mit diesen Artikeln in Berührung kommt, kennt ihre Zusammensetzung, und wenn eine Erkrankung erfolgt, die atypisch und ohne Fieber verläuft, wird sie leicht verkannt, weil scheinbar alle Angaben sogar gegen die Annahme einer Blei- oder Quecksilbervergiftung usw. sprechen.

#### Besonderer Teil: Beispiele.

Das Verhältnis der gewerbetoikologisch in Betracht kommenden Metalle zueinander ist folgendes: Etwa das Hundertfache der überhaupt durch alle anderen Metalle erzeugten Vergiftungen werden durch Blei und Quecksilber verursacht. Intoxikationen durch andere Metalle, wie etwa Mangan, Radium, Mesothorium sind meist ganz eng lokalisiert, ebenso die Vergiftungen durch seltener verwendete Substanzen, wie Thallium, Cadmium.

Gerade bei der Metallverarbeitung kommen heute viel häufiger, als man annimmt, komplizierende Schädigungen, besonders durch gasförmige Substanzen neben der Metallwirkung in Betracht, z. B. Arsenwasserstoff, der häufig entsteht — nicht nur durch Säuren, sondern auch durch Zusammentreffen von Alkali mit Aluminium usw. (neuere Unglücksfälle).

Für die Prophylaxe und oft für die Rechtsprechung sind zwar die allgemeinen Feststellungen genügend: teure chemische Untersuchungen werden bedauerlicherweise regelmäßig vermieden, und zwar in allen Ländern, wenn sie nicht durch Spezialinstitute durchgeführt werden. In vielen Fällen kommen wir nicht zu den letzten Gründen.

Einteilung: Es scheint mir zweckmäßig, daß wir die metallischen Gifte nach ihrer gewerbetoikologischen Bedeutung vorerst in zwei

Gruppen einteilen. Zu einer ersten Gruppe gehören diejenigen Metalle, die an den verschiedensten Stellen der Technik auftreten, zu sehr verschiedenen Zwecken und in mannigfaltigsten Kombinationen auch dort angewandt, wo man sie gar nicht vermutet. Zu dieser Gruppe gehört als wichtigster Repräsentant bei den Schwermetallen das Blei, wie bei den Metalloiden Arsen. Die zweite Gruppe, zu der viel mehr Metalle gehören, umfaßt solche, die nur in bestimmten, gut bekannten und abgegrenzten Industrien verwendet werden: Ihr Vorkommen ist der Gewerbeinspektion und auch den Arbeitern meist bekannt und wird folglich in der Vorgeschichte bei Erkrankungen recht oft ohne weiteres angegeben. Der wesentlichste Vertreter dieser Gruppe ist das Quecksilber, außerdem Mangan, Cadmium und Thallium. Es gibt aber — wenn auch selten — immer noch Produkte, die die eben erwähnten Metalle enthalten, ohne daß ihr Vorhandensein in ihnen bekannt oder gar deklariert ist.

Die Bleierkrankungen haben gewerbetoxikologisch eine Reihe von Eigenarten: Zunächst sei betont, daß die Verwendung von Blei nur in bestimmten Industriezweigen allgemein bekannt ist. Ich selbst habe im Laufe der Jahre in etwa 150 Industrien Verarbeitung und Verwendung von bleihaltigen Substanzen gefunden. Erstaunlich oft war dieser Umstand nur äußerst ungenügend, ja manchmal selbst der technischen Oberleitung gar nicht bekannt. Solche Mißstände bedingen immer die große Gefahr der Unvorsichtigkeit und naturgemäß den Mangel der so wichtigen und oft leicht realisierbaren Schutzmaßnahmen.

Wird die Behauptung ausgesprochen, es sei keine Bleigefahr vorhanden, so wird der Arzt dies meist als erwiesen ansehen und seinen am Patienten erhobenen Befund in irgendeiner anderen Weise zu deuten versuchen — selbst wenn er die Erkrankung für Bleifolge hält.

Der Vollständigkeit halber sei hier bemerkt, daß auch das Gegenteil des eben erwähnten Umstandes, wenn auch seltener, eintritt: Erkrankt z. B. ein Arbeiter in einem metallgefährdeten Betrieb unter wenig spezifischen Symptomen, so ist mancher Arzt geneigt, die Arbeitsstoffe in kausale Verbindung mit der Krankheit zu bringen. Ein Fehlschluß kann von großer Tragweite für den einzelnen Menschen werden, weil andere Ursachen, d. h. nicht gewerbetoxikologische, außer acht gelassen werden.

Das Tierexperiment zeigt neuerdings, daß infolge der Bleiaufnahme eine Reihe von tiefgreifenden und komplexen Veränderungen sehr früh im Organismus auftreten, die zum Teil zeitlich nebeneinander, aber auch nacheinander zu konstatieren sind. Erwähnt seien nur kurz die sehr frühen kolloiden Zustandsänderungen im Serum, die Abwegigkeiten im Calciumspiegel — die pathologischen Vorgänge im Knochen und an der Grenze Knochen—Knochenmark, die wir heute im Menschen nur sehr ungenau kennen.

Das Auftreten der basophilen Granulationen in Erythrocyten, als das heute von klinischer Seite als wichtigstes bewertete und am meisten rechtlich beachtete Frühsymptom erfolgt oft schon nach wenigen Tagen

bei akuter Bleiaufnahme in ausgedehntem Maße und bleibt oft auch lange bestehen. Bei älteren Leuten, die sicher Blei ausgesetzt waren, findet man erstaunlich häufig ohne ganz akute Bleiaufnahme keine granulierten roten Blutkörperchen. Inwiefern und ob diese später doch oder wieder auftreten (etwa durch Remobilisierung von Blei aus dem Knochen), darüber sind wir uns nicht ganz im klaren. Daß der Bleispiegel im Blut für das Erscheinen von Krankheitssymptomen wichtig ist, wurde eben wieder bewiesen. Praktisch muß man sich natürlich auf die uns heute bereits zugänglichen Symptome stützen; aber fortlaufende Untersuchungen in Bleibetrieben zusammen mit den bereits festgestellten experimentellen Ergebnissen müssen uns sogar bei dieser bekanntesten aller gewerblichen Vergiftungen noch neue Wege weisen.

Man ist oft erstaunt, wenn man verschiedene fast gleichzeitige Begutachtungen des gleichen Falles unter sich vergleicht und die ungleiche Wertung der Symptome konstatiert.

Ich möchte diejenigen Kliniker, die wenig Kinder sehen, auch darauf aufmerksam machen, daß speziell bei der Bleivergiftung die Unterschiede des Symptomenbildes im Kindes- und im Greisenalter sehr groß sind gegenüber dem Mannesalter. Diese klinische Verschiedenheit ist in den Lehrbüchern bei weitem nicht genug hervorgehoben. Daß die Bleierkrankungen bei Kindern, die häufig mit gewerblichen Betrieben zusammenhängen, von dem Erkrankungsbild Erwachsener wesensverschieden sind und sicher oft übersehen werden, scheint mir die Erfahrung zu beweisen, daß im Laufe der letzten Jahrzehnte an fünf verschiedenen Orten, in ganz verschiedenen Weltteilen, die Schwierigkeiten der Diagnose und die eigenartigen Krankheitsbilder bei Kindern immer wieder beschrieben worden sind, ohne daß die jeweiligen Autoren die früheren Beobachtungen kannten. Beinahe alle Kindervergiftungen durch Blei wurden zunächst als Poliomyelitis acuta anterior diagnostiziert, bestanden doch die Hauptsymptome in Lähmungen und uncharakteristischen Schmerzen in den unteren Extremitäten — ohne Koliken und ohne Bleisaum.

Diese Tatsache, daß die Bleivergiftungen bei Kindern nur bei Massenerkrankungen und bei Recidiven in der Heimarbeit und nur in ganz vereinzelt Fällen bei Vergiftungen durch Eßgeschirr oder Verwendung von Bleifarben, Bleimaterial zu Spielzeugen, Spiel mit Farbpulvern usw. erkannt wurden, scheint mir das eindrucklichste Beispiel dafür, daß wir sowohl vom klinischen wie auch vom gerichtlich-medizinischen Standpunkt aus bei Krankheitshäufungen und neuen Krankheitserscheinungen besonders in jungen und hygienisch noch nicht durchuntersuchten Betrieben die Frage nach dem Kausalzusammenhang mit gewerblichen Giftstoffen immer wieder neu revidieren müssen.

Hier soll auch darauf hingewiesen werden, daß wir seit kurzem eine ganz ungewohnte Gruppe von Bleivergiftungen zu beachten haben, die durch organische Bleipräparate, Bleitetramethyl (Anti-Klopf-Mittel, als Zusatz zum Autobenzin in Amerika eingeführt) erzeugt wurden und mit

denen man je nach der Weiterentwicklung der Technik und Wirtschaft evtl. zu rechnen haben wird. Die technische Herstellung dieses Stoffes kann natürlich gefahrlos gestaltet werden, aber bei Betriebsstörungen und bei unvorsichtiger Verwendung (Verschütten über die Kleider usw.) sind schwere Vergiftungen aufgetreten. Die Symptome sind ganz verschieden von denjenigen der gewöhnlichen Bleivergiftung, sie betreffen im akuten Stadium besonders das Centralnervensystem: Aufregungszustände, Angst, sehr schnelle Senkung des Blutdrucks. Auf dem Kontinent scheinen diese Verfahren bis jetzt nicht gebräuchlich zu sein. Ein Ersatzprodukt, das dieselbe Wirkung hat, aber wie es scheint technische Nachteile, das Eisencarbonyl, ist als solches (wie das Nickelcarbonyl) auch ein ausgesprochen flüchtiges, perkutan wirkendes Protoplasmagift, aber es zersetzt sich relativ leicht und die Zersetzungs- und Verbrennungsprodukte sind ungiftig.

Wie die technische Verwendung der verschiedenen metallorganischen Verbindungen sich entwickeln und inwiefern sie gewerbetoxikologisch von weiterer Bedeutung wird, ist heute nicht vorauszusehen. Die technische Entwicklung bis heute war jedenfalls viel langsamer und die zur Verwendung gelangende Menge viel geringer als man vor 10 Jahren wohl allgemein erwartet hatte.

Das Vorkommen von Quecksilber, die Berührungsmöglichkeiten mit dem Metall und seinen Verbindungen, die zur Vergiftung führen können, ist auf wenige Betriebsorte, die auch relativ an sich selten sind, beschränkt. Die früher allgemein üblichen und bekannten Verwendungsbereiche sind heute sehr selten geworden. (Spiegelbelegerei usw., Verwendung von Na-Amalgam in der Kochsalzelektrolyse). Auch in nur wenigen gut bekannten Betrieben ist die Quecksilberbeize in der Hut- und Filzfabrikation unter meist sehr guter hygienischer Kontrolle im Betrieb.

Allgemein bekannt ist der Gebrauch des Quecksilbers in der Vakuumindustrie und bei den Regulatoren. Hier kann meist nur das Putzen und die Reparaturarbeit zu Vergiftungen führen. Die Verwendung von Hg zur Vergoldung, als Goldamalgam ist auch relativ selten. In den polygraphischen Industrien, in der Photographie hat das Hg nur sehr selten zu Vergiftungen geführt.

In der chemischen synthetischen Großindustrie findet das Quecksilber als Katalysator ausgedehnte Verwendung. Erwähnt sei nur als prägnantes Beispiel: die Synthese von Aldehyd, Alkohol, Essigsäure und Anhydrid, aus Acetylen, wobei das Hg auch in Kombination mit einer Reihe von anderen Stoffen, z. B. von flüchtigem Krotonaldehyd zur Wirkung kommen kann. Da die Arbeiter hierüber oft nicht nur ungenügend orientiert sind, kommt es bei Reinigungsarbeiten und Reparaturen durch Kontakt mit quecksilberhaltigem Schlamm, Niederschlägen und Schmierem wohl nicht ganz selten unter Umständen zu schweren, unklaren kombinierten Vergiftungen.

Nur andeutungsweise sei die Anwendung des Metalls bzw. seiner Verbindungen bei der Schädlingsbekämpfung, Saatgutbeizen und Des-



infektion erwähnt. (Neuerdings wird das sehr giftige, flüchtige Quecksilberäthyl auch zur Holzkonservierung empfohlen.)

Hier sei kurz auf die Frage der in der Gewerbetoikologie der Metalle, besonders bei Hg vorkommenden Überempfindlichkeit eingegangen. Eine bestimmte Überempfindlichkeit ist bei einem relativ großen Prozentsatz der Arbeiter und zwar auch unter Arbeitern aus den schweizerischen Bergtälern, die nie mit industriellen Betrieben vorher in Berührung kamen, beobachtet. — Es kommen auch familiäre Hg-Überempfindlichkeiten vor, so sah ich z. B. an ganz verschiedenen Orten wohnende Angehörige derselben Familie (in einem Fall Vater und zwei Söhne) schon innerhalb von 14 Tagen an ausgesprochenen Quecksilbersymptomen mit Nierenreizung erkranken, alle drei erkrankten nach mehr oder weniger langer Heilungsdauer bei Wiederaufnahme derselben Arbeit wieder in 8 Tagen.

Für alle Mediziner, die die gewerblichen Situationen und die gewerbliche Entwicklung nicht auf Grund irgend einer besonderen Stellung verfolgen können, wird es interessant sein, zu wissen, daß im Laufe der letzten 10 Jahre neben altbekannten Mitteln auch neuartige wichtige Gruppen von Metallverbindungen, speziell Blei, Quecksilber, kombiniert mit Arsen, Kupfer und Schwefel als Schädlingsbekämpfungsmittel, sowohl in Wohnungen, wie vor allem in der Gärtnerei (speziell Obst- und Weingärten), sowie in der Landwirtschaft in stets steigenden Mengen verwendet werden. Die Kombination dieser Stoffe ist mannigfaltig. (So gut wie alle herstellenden Firmen bezeichnen wohl ihre Produkte als giftig, jedoch wird bei der Verarbeitung dieser Umstand erstaunlich oft nicht oder nicht genügend beachtet.) Berücksichtigt man, daß diese Schädlingsbekämpfungsmittel z. T. verstäubt, z. T. verspritzt werden und daß folglich die Substanzen sowohl durch Einatmung wie auch perkutan beim Menschen einwirken können, bedenkt man ferner, daß das Arbeiten mit diesen Substanzen meist mindestens 8 Stunden täglich und in größeren Betrieben unter Umständen insgesamt mehrere Wochen hindurch in einer Saison in derselben Kleidung ausgeführt werden, so ist es leicht verständlich, daß beim unvorsichtigen Arbeiten meist chronische, schleichende, schwer deutbare Erkrankungen uncharakteristischer Art fast keine Seltenheit sein dürften, zumal die in solchen Betrieben (insbesondere im südlichen Teil von Europa) beschäftigten Arbeiter über Vergiftungsgefahren recht wenig aufgeklärt sind. Zudem ist die Kontrolle über die nichtverbrauchten Reste oft ungenügend.

Als Beispiel für die manchmal komplizierten Kombinationsvergiftungen mit Hg-Blei sei der folgende Fall angeführt.

Ein 30jähriger Arbeiter, der sich in die Lebensversicherung aufnehmen lassen will, zeigt Spuren von Eiweiß im Harn, hohen Blutdruck, die Patellarreflexe sind nicht auszulösen; es besteht Neigung zum Schwitzen und leichter Tremor. Kein Alkohol in der Anamnese. Dem Versicherungsarzt gibt er an, daß er sich gelegentlich abends etwas berauscht fühle, manchmal aufgeregter und reizbarer sei, wenn er tagsüber

mit einer roten Lösung zu tun habe, die einen eigentümlichen Geruch hat, „auf Wasser in Farben schillernde Flecke“ macht. Nach der Arbeit hätte er weniger Appetit und etwas Kopfschmerzen. Unsere Untersuchung zeigte noch eine Reihe von leichten neuritischen Symptomen und basophilen Granulationen in den roten Blutkörperchen, Blei im Stuhl. Beim Augenschein und der Untersuchung der Arbeitsverhältnisse ergab sich, daß der Betreffende manchmal tageweise mit einem farbähnlichen Brei zu tun hatte, der aus Schwefelkohlenstoff als hauptsächlichstes Suspensionsmittel — Mennige und andern Metallverbindungen — bestand. Die daraufhin angestellte chemische Untersuchung ergab den sicheren Beweis, daß Blei in relativ großen Mengen im Blut, Stuhl und Harn gefunden wurde, daneben aber auch Quecksilber im Urin und gleich nach der Arbeit auch Schwefelkohlenstoff. Ohne Kenntnis der Arbeitsverhältnisse konnten weder die Versicherungsärzte, noch die Kliniken, noch wir eine volle ätiologische Diagnose stellen. Wir haben von Anfang an an eine flüchtige organische Substanz gedacht, aber nach den Erregungszuständen war es kaum möglich, auf Schwefelkohlenstoff zu schließen (der Geruch dieser Substanz war dem Mann so angenehm, daß er sich gelegentlich die bloßen Arme mit dieser Masse beschmierte).

Derartige, nur durch genaue chemische Analyse der Arbeitsweise und des Arbeitsmaterials aufzuklärende Fälle habe ich in den letzten 30 Jahren relativ viele gesehen. Es war oft eine Offenbarung, wenn man das Arbeitsmilieu durch Entgegenkommen und Vertrauen der Industrie mit Kenntnis aller Teile in vollem Umfang analysieren konnte. Es ist ganz klar, daß bei der Sicherung der Diagnose von Blei-, Quecksilber- und anderen Metallvergiftungen oft alle Stufen der Schwierigkeiten durchlaufen werden und daß je nach den Umständen und manchmal je nach dem Zufall, an welcher Stelle der bestehenden Kausalkette man mit der Untersuchung einsetzen kann, die sichere Feststellung sehr schwierig sein kann. Für solch seltenere Fälle sei noch ein Beispiel erwähnt:

In einem sehr unklaren Fall zeigte die Blutuntersuchung auf Blei deutende Symptome. Eine erst später eintretende Radialislähmung bestärkte diese Auffassung. In der Anamnese keine Spur von Blei. Es bestanden noch andere Symptome, einmal eine hier und da aufgetretene Bewußtseinsstörung während der Arbeit, sowie Zeichen an den Händen und Nasenhaaren, die dafür sprachen, daß der Arbeiter mit Salpeterdämpfen zu tun hatte. Die Untersuchung der Arbeit ergab volle Aufklärung. Tatsächlich hatte er gelegentlich mit Salpetersäurebeizen zu tun und zwar im Freien, wurde aber durch diese Dämpfe offenbar nicht krank. Er hatte bei einer Reparatur in einem großen Gasofen bei einem undichten Hahn Übelkeit und Bewußtseinsstörungen bekommen. Tatsächlich konnte Austritt von stark kohlenoxydhaltigem Industriegas in den Ofen nachgewiesen werden. Dann stellte es sich ferner heraus, daß er Mennigefässer, die stark staubten, zusammenschlug und in den Tagen dieser Arbeit offenbar zu einer ziemlich akuten Bleierkrankung genügende Mengen Blei aufnahm. Der Arbeiter war jedoch der Ansicht,

daß eine frühere Arbeit mit einem Zink-Lotmetall schädlich gewirkt hätte und tatsächlich fand ich in einer Lieferung dieses Lotmetalls — ohne daß man in der sehr gut geführten Fabrik davon auch nur die leiseste Ahnung gehabt hätte — ca. 30% Blei.

Dieses Beispiel mag genügen, um daran zu erinnern, daß die Arbeitsbedingungen heute — sobald es sich nicht um scharf definierte Fließarbeit handelt — bei sehr vielen Arbeitern, in verschiedenen Handlangerdiensten vom gewerbetoxikologischen Standpunkt aus gesehen, häufig sehr komplizierter Natur sind.

So ergibt sich die außerordentlich große Bedeutung der engsten Zusammenarbeit zwischen der Gewerbemedizin, der gerichtlichen Medizin und der Klinik. Der medizinische Außendienst, den wir vertreten, muß der Klinik und vor allen Dingen den klinischen Begutachtern seine Einblicke und Erfahrungen in dem dauernd und schnell vorwärtsschreitenden Entwicklungsgang der Technik mitteilen, nicht nur weil die Beweisführung das Fundament jedes Rechtsanspruches unbedingt zu kennen verlangt, sondern vor allem deshalb, damit die Brücke der Erkenntnis zwischen Chemie und Krankheitserscheinungen zu den Elementarereignissen im Sinne der Hinweise Heubners durchgeführt werden möchte.

Wir rücken heute einer weitgehenden Vertiefung der chemischen und medizinischen Erkenntnis „als Krankheitsursache“ näher und erkennen, daß eine direkte Übertragung technisch-chemischer Anschauungen in den einfachsten Formen auf die menschliche Pathologie zunächst leicht zu Fehlschlüssen führen kann und vor allem auch falsche Vorurteile erzeugt.

Ich sollte Ihnen noch eine weitere typisch kasuistische Unterlagenreihe von komplizierten, jedoch restlos aufgeklärten Fällen mitteilen, beschränke mich aber bewußt, auch infolge der kurzen vorgeschriebenen Zeit.

Die chemische Eigenart der meisten Kupferverbindungen bedingt die (auf dem gewöhnlichen Wege durch Haut oder Atmung, aber auch durch den Darm) schwierige Aufnahme dieser Verbindungen. Es sind jedoch in feinstaubige Kupfersalze verarbeitenden Betrieben eigentümliche Schädigungen vorgekommen, deren Art klinisch nicht leicht erkannt wird. Die Symptome sind oft Nasenreizungen, evtl. Nasenbluten, vor allem aber Erbrechen, daneben mehr oder weniger lokalisierte Magenschmerzen, so daß an ein Ulcus ventriculi oder duodeni gedacht wird. In einem Fall, der operiert wurde und den ich vorher gesehen hatte, fand man gar nichts. Im übrigen heilte er nach Arbeitswechsel aus. Es ist weiterhin bekannt, daß in cirrhotischen Lebern oft eine starke Vermehrung des Kupfergehaltes festzustellen ist. Ob dieser Umstand als kausales Geschehen zu werden ist, sei heute noch ausdrücklich dahingestellt. Immerhin zwingt die Tatsache, daß die Leberschädigungen in den letzten 20 Jahren stark zuzunehmen scheinen, zu eingehender Berücksichtigung aller irgendwie nur faßbaren Faktoren.

Kobalt wurde bis jetzt nur bei Arbeitern mit Kobalterzen in Sachsen als vielleicht schädigendes Agens in Betracht gezogen, weil in einem großen Prozentsatz der Arbeiter vorkommende Lungengeschwülste auffielen.

Über das Beryllium, das erst in allerneuester Zeit in der Technik angewandt wird, ist noch zu wenig bekannt.

Vom Thallium wissen wir toxikologisch sehr viel, aber nicht von seiten der Gewerbehygiene. Darauf sei deshalb hier nicht eingegangen.

Von Nickelverbindungen sind vor allem Carbonyle als flüchtige Verbindungen bekannt. Mott hat eine Reihe von schweren Vergiftungen, besonders mit Störungen in manchen Organen — Nekrosen in der Leber usw. — beschrieben.

Die Löslichkeit und die Flüchtigkeit dieser Verbindung bedingt auch seine Neurotropie. In der Großindustrie wird Nickel als Katalysator, besonders zu Wasserstoffübertragung z. B. bei der Fetthärtung, in großen Mengen angewandt. Bekannt sind die rezidivierenden Nickelelkzeme.

Manches wäre über die Wirkungsart des Radiummetalls zu berichten. Ich verweise nur auf die die letzte Zeit beschriebenen multiplen Periost-sarkome für die Bedeutung der Emanationen.

Das Verständnis für die biologischen Wirkungen der Radium-Emanation, d. h. also der Wirkung durch die Einatmung, setzt Kenntnis des Zerfalles der Emanationen voraus und der Lokalisation im Organismus.

Menschen in Räumen mit stark emanierenden Substanzen atmen die Emanation als Gas mit der Luft ein; sie kommt in den Kreislauf und in die Gewebe. Dort zerfällt dauernd ein Teil der Atome. Die Radiumemanation ist kurzlebig, sinkt auf den halben Wert in ca. 4 Tagen; Thorium-Emanation zerfällt sehr schnell. Dieser Zerfall ist ein  $\alpha$ -Zerfall und als solcher schädlich infolge der schnellen  $\alpha$ -Partikel und der sekundären  $\beta$ -Teilchen, die durch  $\alpha$ -Strahlen angegeben werden. Der Atomrest (1. Folgeprodukt) ist Radium A; dieses Element zerfällt weiter nach ca. 30 Minuten. Also zweite Schädigung! Das (2.) Folgeprodukt ist Radium B; es zerfällt nach ca. 15 Minuten wieder — dritte Schädigung — dabei werden  $\beta$ -Teilchen ausgesondert. Das (3.) Folgeprodukt des Radium geht bald in Radium C über — den kurzlebigsten und brisantesten  $\alpha$ -Strahler — vierte Schädigung —. So tritt also das Atom: „Emanation“ durch aufeinanderfolgende sehr wirksame  $\alpha$ - und  $\beta$ -Prozesse Minuten bis Tage nach der Aufnahme im lebendigen Organismus sehr vielgestaltig und sehr aggressiv in Erscheinung.

Eine Reihe dieser typischen, ganz unabhängig von der Umgebung in bestimmten Zeitperioden zerfallenden Folgeprodukte haben von einem Verfall zum andern Zeit, mit dem Blutstrom in alle Teile des Organismus zu kommen, besonders in die gut blutenden und stark adsorbierenden Organe, wie Knochenmark, Periost. Dort erfolgt ein weiterer Zerfall. Vom letzten Produkt, dem Radiumblei, geht das Blei als Ionen in Lösung. (Die Bleimengen sind sehr gering.)

Vom Gericht wird sehr häufig der direkte Nachweis der giftig wirkenden Metalle verlangt, da auch in juristischen Kreisen bekannt ist, daß diese anorganischen Substanzen sehr resistent sind und „daher stets nachweisbar sein müßten“! Daß bei den Analysen von Blut, Urin, Stuhl oder Organstücken analoge Verluste zu werten sind, habe ich in

den letzten Jahren immer deutlicher erkennen können. Auf den Bleinachweis und die Ausarbeitung sicherer Methoden zu diesem Zweck, ist ja eine ungeheure Mühe verwendet worden. Trotzdem stehen wir heute — wie eine Reihe von Veröffentlichungen zeigt — vor der Notwendigkeit einer Revision der alten Verfahren. Ohne auf spezielle Einzelheiten einzugehen, sei nur so viel erwähnt, daß wir uns, wenn irgend möglich, wesensverschiedenster Kontrollmethoden zum Nachweis der Metalle bedienen, z. B. die Elektrolyse neben den Fällungen in geeigneten Fällen anwenden (störende anorganische Kolloide, Phosphate).

Überhaupt stehe ich auf dem Standpunkt, daß wir das Prinzip nicht verlassen dürfen, möglichst in jedem irgendwie zweifelhaften Fall mindestens zwei ganz verschiedene Methoden, chemische wie physikalisch-chemische, zur gegenseitigen Kontrolle der Resultate heranzuziehen. In gerichtlich-medizinischen Fällen tun wir das stets in Zürich, wenn das Material nur irgendwie reicht.

Selbstverständlich interessieren uns als Vertreter der gerichtlich-medizinischen Aufgaben die klinischen Methoden der Diagnose ebenso wie die experimentell-pathologischen Erkenntnisse, die uns Herr Heubner mitgeteilt hat, und all diese Erkenntnisse gehören fest zusammen zur praktischen Ausübung der Gewerbetoxikologie. Vor Ihnen durfte ich in meiner Stellung nur einen Ausschnitt als schematischen, beinahe nur programmatischen Überblick über die Wichtigkeit unserer gerichtlich-medizinischen Erfahrung im Außendienst, bei Lokalterminen und in den Fabriken selbst, sowie im Labor und vor Gericht vorbringen. Ich hoffe Ihnen die Unterschiede zwischen unserer Pflicht und der rein klinischen Aufgabe einigermaßen gezeigt zu haben. Im Einzelfall greifen beide naturgemäß ineinander über und nur beide als Ganzes führen zum Ziel.

Von meiner Stellung aus im Leben und im Recht wird der einzelne Krankheitsfall einerseits als eine Reaktion des Menschen als Empfindlichkeitsreagens in der großen, sich weit auswirkenden Kausalkette der naturwissenschaftlich-technischen Behandlung des Industriemetallmaterials angesehen. Dieser Kausalzusammenhang bedingt die Pflicht zur Prophylaxe wie die Art der Beweisführung vor dem Gericht. Er ist das Fundament und der Grundpfeiler jedes sicher begründeten Rechtsanspruches und jeder rechtlichen Ordnung der Verhütung. Der Einzelfall wird so, rückwirkend durch die Masse, zu einem entscheidenden Beweisteil.

Die andere Seite des Interesses ist der durch die Industriearbeit in seiner Arbeitsfähigkeit gestörte kranke Einzelmensch, der dem Kliniker — losgelöst von dem allgemeinsten Gesamtzusammenhang der Krankheitsentstehung — zur Beurteilung zugeführt wird.

Ich habe die Genugtuung, daß in meinem Arbeitsgebiet die enge Zusammenarbeit mit den Klinikern uns gegenseitig fördert und für die großen Aufgaben wach erhält.

## XLI.

**Gewerbemedizinische Erfahrungen.**

Von

Dozent Dr. E. W. Baader (Berlin).

Die Krankheit des Herrn Professor Zangger bringt Sie leider um den Genuß, sein Referat persönlich zu hören. Von einem wortwörtlichen Vorlesen seines Manuskriptes möchte ich absehen, da einfaches Vorlesen eines fremden Manuskriptes stets dessen Wirkung mindert, zumal die geniale Persönlichkeit Zanggers einen stark eigenpersönlichen Stil liebt und ein oft überreicher Born neuer Gedankengänge dem Satzbau entquillt, dessen Zauber durch Vorlesen verloren gehen muß. Ich darf daher auf die Drucklegung des Referates im Kongreßbericht hinweisen und will vielmehr versuchen, Ihnen in größtmöglicher Treue die Hauptgedanken des Zanggerschen Referates inhaltlich wiederzugeben, wobei ich einem Wunsche Zanggers und des Herrn Kongreßvorsitzenden nachkommend, bei den jeweiligen Gedankengängen und Beispielen des Referates meine eigenen Erfahrungen als Gewerbemediziner und Kliniker gleich einfüge, um das Gesamtthema einheitlicher zu gestalten.

Zangger hat seinem Referat den Titel gegeben „Gewerbetoxikologische Erfahrungen“, er will darin dem am Krankenbett tätigen Kliniker anschaulich bewußt machen, wie sehr die Umgestaltung der Lebensbedingungen weiter Bevölkerungskreise durch die Technik und die technische Ausgestaltung der Gesamtproduktion die Aufnahme giftig wirkender Metalle als Krankheitsursache bedingen. Zangger bezeichnet das gewerbetoxikologische Gebiet als das allergrößte, noch nie in der Geschichte dagewesene chemisch-biologische Massenexperiment am Menschen, bei dem wir die Auswirkungen körperfremder Stoffe mit den modernsten klinischen Methoden zu erforschen und zu erkennen im Stande sind. Auch erkenntnistheoretisch verspricht die Bearbeitung der Kausalzusammenhänge zwischen Giftparbeit und Erkrankung reichen Gewinn. Und so sieht Zangger von hoher Warte die Beziehungen des gewerbetoxikologischen Referates zu dem des Herrn Professor Heubner, indem er etwa sagt: in dem Heubnerschen Referat erleben wir die molekularen Elementarereignisse in der letztfaßbaren Form als kausale, d. h. qualitative Grundlage, als Gewerbemediziner müssen wir hingegen den sozusagen makroskopischen Teil der kausalen Verhältnisse in der Welt der Technik in quantitativer Hinsicht behandeln.

Für den Kliniker bedeutet der Umstand größte Schwierigkeit, daß er sehr oft die ihm obliegende technische Welt aus eigener belebender Anschauung nicht kennt und daher auf Beschreibungen und Analogieschlüsse angewiesen ist. Eine zweite Erschwerung liegt darin, daß das

klinische Bild der Metallvergiftung oft nicht eindeutig ist, besonders beim Vorliegen einer komplizierenden Doppelvergiftung. In vielen Fällen bedingt erst eine richtige Anamnese beinahe zwangsläufig den Weg zur richtigen Diagnose. Die Bedeutung der ausführlichen Anamnese als wichtigstem Hilfsmittel unserer Diagnostik kann überhaupt nicht hoch genug eingeschätzt werden. Schon die einfache Frage nach dem Beruf eines Kranken — zu der auch jeder vielbeschäftigte Praktiker Zeit finden sollte — löst nicht selten das Rätsel eines bislang unklaren Krankheitszustandes. Ich brauche in Ihrem Kreise nicht besonders hervorzuheben, wie unmöglich es ist, klinisch oder anatomisch etwa den Blasenkrebs der Anilinarbeiter oder den Bronchialkrebs der Schneeberger Bergleute von Krebsen gleicher Lokalisation bei Patienten zu unterscheiden, die niemals in ihrem Leben mit aromatischen Amidverbindungen zu arbeiten gehabt oder in den Kobaltgruben des Erzgebirges tätig waren. Ebenso wird das Krankheitsbild einer Nephrosklerose das gleiche sein, ob seine Herkunft auf Blei, Lues, allgemeine Arteriosklerose zurückzuführen oder als Endstadium einstiger Glomerulonephritis anzusprechen ist. Denn es wäre ein Irrtum anzunehmen, daß der menschliche Körper soviel Reaktionsformen besitzt, daß er auf jegliche Noxe mit speziellen spezifischen Veränderungen zu antworten vermag. Also werden wir auch bei Vergiftungen keine neuartigen, den Organen sonst nicht zukommenden Funktionen erwarten dürfen. Demnach ist in der Tat das Ausschlaggebende bei jeglicher Gewerbekrankheit eine sorgfältige Berufsanamnese. Durch unvollständig aufgenommene Anamnesen bzw. durch falsche Voraussetzungen kann eine sonst absolut beweisbare Krankheitsursache vollständig und über lange Zeit hinaus übersehen werden.

Als Beispiel solcher falscher Präsumtionen führt Zangger die Tatsache an, daß beim Malerberuf der Arzt heute noch fast ausschließlich an Bleischädigungen denkt. Es ist fast unbekannt, wie sehr z. B. in der Automobilindustrie die bleifreien Nitrocelluloselacke die einstigen bleihaltigen Farbanstriche verdrängt haben. Dies kann ich durch ein prägnantes Beispiel erhärten: In einer namhaften Chirurgischen Universitätsklinik sah ich Patienten, deren Leiden als beginnender Magenkrebs, Magenptose, perniziöse Anämie gedeutet wurde, da sowohl Stationsarzt wie Klinikleiter sich mit der Berufsangabe „Arbeiter“ begnügt hatten. Durch einen Zufall kam es heraus, daß die Patienten sämtlich Lackierer in einer Eisenbahnwerkstatt waren. Reflexartig tauchte bei dem Begriff Lackierer der Gedanke an Bleivergiftung auf und ich wurde als beratender Gewerbemediziner zugezogen. Die Berufsanamnese ergab, daß es sich um Zaponlackspritzer handelte. Der Zaponlack ist ein Nitrocelluloselack, der in ständig steigendem Maße beim Lackieren von Eisenbahnwaggonen, Autos und anderen Wetterbeständigkeit erfordernden Lackierungen benutzt wird. Die Einatmung seiner schnell verdunstenden Lösungsmittel (Amylacetat, Amylalkohol) erzeugt Verdauungsbeschwerden: Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Brechreiz, schließlich als Folge der Dyspepsie Gewichtsverlust und eine sekundäre Anämie. Das Aufkommen solch neuer Arbeitsmethoden mit neuen

Fabrikationsgemischen bringt stets neue, bislang unbekannte Gesundheitsschäden, die naturgemäß als Gewerbekrankheiten erst bekannt werden, wenn Erfahrungsmaterial an einer großen Reihe von gleichartigen Erkrankungen sich ansammelt.

Die Gewerbemedizin verlangt also auch Kenntnis der mitunter schnell wechselnden Produktionsvorgänge und der neu auftretenden Gesundheitsgefahren, die besonders Zwischenprodukte oder Lösungsmittel, an die zunächst niemand denkt, mit sich bringen. Andererseits verlangt sie von dem Arzt auch darüber Vertrautheit, daß durch Gesetze z. B. reichsgesetzliches Verbot der Verwendung von Bleifarben für alle Innenanstriche oder dank energischer gewerbehygienischer Bekämpfungsmaßnahmen in einst gesundheitsbedrohenden Berufen ein gänzlicher Wandel der Verhältnisse eingetreten ist. So pflegen bei der Berufsangabe Buchdrucker ganz zu Unrecht noch immer viele Ärzte an Bleivergiftung zu denken. Sie übersehen dabei, daß Bleivergiftungen im Buchdruckgewerbe zwar in früheren Jahrzehnten häufig vorkamen und in veralteten „Lehrbüchern“ sogar bis auf den heutigen Tag fortleben, derzeit aber nach energischer Sanierung der Buchdruckerei zu den ausgesprochenen Seltenheiten gehören. Es ist daher nicht verwunderlich, daß von den jährlich zahlreich erstatteten ärztlichen Bleivergiftungsmeldungen im Buchdruckgewerbe  $\frac{4}{5}$  als Fehldiagnosen sich herausstellen. Denn unter der Gesamtzahl der Kranken im polygraphischen Gewerbe (Setzer, Drucker, Gießer, Stereotypeure, Hilfsarbeiter) macht nach der übereinstimmenden Statistik der Deutschen Buchdrucker-Berufsgenossenschaft Leipzig und der Ortskrankenkasse für das Buchdruckgewerbe Berlin, die Bleivergiftung in den Jahren 1925—1930 jährlich nur 0,2 Prozent aus.

Ein weiteres Gebiet, dem, wie Zangger hervorhebt, wir zu leicht bei dem von der Arbeitsweise losgelösten Kranken in der Klinik gar keine Aufmerksamkeit schenken, ja, an das wir überhaupt meist nicht denken, sind die Begleiterscheinungen der Arbeit mit Metallen. Hierher gehört das Arbeiten mit der Lötlampe in engen Räumen ohne Ventilation, die temporäre oder periodische Aufnahme von flüchtigen Stoffen, die das Bewußtsein stören oder rauschähnliche Zustände erzeugen. Besonders Lösungsmitteldämpfe sind darum gefährlich, weil sie von den Arbeitenden meist gar nicht als unangenehm empfunden werden. Hier mag Zangger an die gechlorten Kohlenwasserstoffe gedacht haben, die als Entfettungsmittel für Metalle leider eine große Rolle spielen. So hat insbesondere das Trichloräthylen (kurz Tri genannt) das Benzin vielerorts ersetzt, weil es nicht feuergefährlich wie letzteres ist. Ich bin verschiedentlich richtiger Tri-Sucht begegnet, weil der bonbonartig angenehme Geruch dieses Lösungsmittels die Arbeiter zur freiwilligen Einatmung verführte. Als trauriger Erfolg war eine Reihe von retrobulbären Neuritiden bei solch Süchtigen zu verzeichnen. Ich habe durch Stüber 284 Tri-Vergiftungen, darunter 26 tödliche, zusammenstellen lassen und darf Sie versichern, daß bei den meisten dieser Vergiftungen in der Metallbranche zunächst irrtümlich an eine Metallvergiftung gedacht worden war.



Sehr erschwerend für die Diagnose des Klinikers wirkt sich auch das Patentunwesen aus. Viele Metallgifte (Blei, Quecksilber, Thallium) kommen heute in Gemischen in den Handel, z. B. in Markenschutzpräparaten — ich erwähne nur Farben, Kitte, Firnisse, Metallbeizen, Schädlingspräparate — die nur unter einem deckenden Zweck- oder Phantasienamen dem Verbraucher bekannt sind. Kein Mensch, sagt Zangger, der mit diesen Artikeln in Berührung kommt, kennt ihre Zusammensetzung und, wenn eine Erkrankung erfolgt, die atypisch und ohne Fieber verläuft, wird sie leicht verkannt, weil scheinbar alle Angaben sogar gegen die Annahme einer Metallvergiftung sprechen. Dies sollte m. E. dazu führen, den Deklarationszwang für Gifte, insbesondere auch für Giftbeimengungen zu fordern<sup>1</sup>. In einem Kulturlande, das strenge Strafen für das Unterlassen der Angabe kennt, ob Vollmilch oder Magermilch, ob Butter oder Margarine geliefert wird, sollte die Einführung eines Deklarationszwanges für Gifte nicht unmöglich sein.

Als letzten, aber keineswegs unwichtigen Punkt, weist Zangger als Quelle von Metallvergiftungen darauf hin, daß die Neuzeit, speziell seit dem Kriege, eine Reihe metallorganischer Verbindungen herstellt und technisch verwendet, z. B. das Bleitetraäthyl als Zusatz zum Autobenzin in Nordamerika. Die technische Herstellung kann natürlich gefahrlos gestaltet werden, aber bei Betriebsstörungen und unvorsichtiger Verwendung (Verschütten über die Kleider) sind schwere Vergiftungen aufgetreten.

Ihre Symptomatologie ist übrigens ganz verschieden von der chronischen gewerblichen Bleivergiftung. Es kommt zu Aufregungszuständen, Angst, Sinken des Blutdrucks. Ein Ersatzprodukt, das dieselbe Wirkung hat, aber wie es scheint technische Nachteile, das Eisencarbonyl, ist als solches (wie das Nickelcarbonyl) auch ein ausgesprochen flüchtiges, perkutan wirkendes Protoplasmagift, aber es zersetzt sich relativ leicht und die Zersetzungs- und Verbrennungsprodukte sind ungiftig. Es sei betont, daß solche organische Produkte nach Zangger in viel größerer Menge als allgemein bekannt in der Industrie auch in Form von Zwischenprodukten entstehen können, ihren Metallearakter aber äußerlich in keiner Weise zeigen. Es sind durchsichtige, leicht flüchtige, mehr oder weniger ölige Flüssigkeiten in Kondensationsform, wie die Carbonyle, die Methyl- und Äthylverbindungen von Blei und Quecksilber. Als Imprägnations- und Parasitenmittel finden sie neuerdings Empfehlung. Gerade bei diesen Mitteln scheint mir die Zanggersche Warnung besonders nötig, da in zunehmendem Maße unklare Vergiftungen durch derartige Mittel Gegenstand von Anfragen bei meiner Klinik sind, ohne

<sup>1</sup> Inzwischen hat die Verordnung des Reichspräsidenten vom 22. April 1933 zum Schutze der Volksgesundheit die Reichsregierung ermächtigt, nach ihrem pflichtgemäßen Ermessen auf dem Gebiete des Gesundheitswesens sowie des Verkehrs mit Bedarfsgegenständen, Geheimmitteln und Giften, notwendige Warnungen zu erlassen, um die Allgemeinheit oder einzelne Personen vor Schaden zu bewahren.

daß die Gemeingefährlichkeit dieser Präparate den Ärzten hinreichend bekannt ist.

Hiermit hätte ich das wesentlichste der allgemeinen Ausführungen Zanggers, auf die er bei seinen gewerbetoxikologischen Erfahrungen Wert legte, gestreift und es bleibt mir nun noch übrig auf den speziellen Teil einzugehen, in dem Zangger die einzelnen Metalle vom gewerbehygienischen Standpunkt beleuchtet. Zangger erwähnt zunächst das gewerbetoxikologische Häufigkeitsverhältnis an Schädigungen durch die beruflich in Betracht kommenden Metalle zueinander und meint, daß die beiden Schwermetalle Blei und Quecksilber etwa das Hundertfache aller überhaupt durch andere Metalle verursachten Vergiftungen verursachen. Er erwähnt aber auch gleich einschränkend die schwer zu rubrizierenden komplizierenden Schädigungen, wie sie gerade bei der Metallverarbeitung heute viel häufiger vorkommen, als man glaubt, besonders durch gasförmige Substanzen neben der Metallwirkung, wie z. B. Arsenwasserstoff.

Um Ihnen für die Häufigkeit der gewerblichen Schwermetallvergiftungen einen Anhaltspunkt zu geben, möchte ich erwähnen, daß laut amtlicher Statistik im Jahre 1930 in Preußen, Sachsen, Bayern und Baden 3362 akute und chronische berufliche Vergiftungen gemeldet wurden, wovon 2008 auf Blei, 87 auf Quecksilber entfallen. Bei rund  $\frac{2}{3}$  der Meldungen konnte die Richtigkeit der Diagnose durch den überprüfenden geeigneten Arzt bestätigt werden. Da andererseits nicht alle Vergiftungen erkannt und gemeldet werden und die oben genannten Länder nur  $\frac{5}{6}$  der Bevölkerung Deutschlands ausmachen, dürfte die jährliche Vergiftungszahl höher als die angegebenen Zahlen liegen, so daß wir jährlich auf ca. 1500 neue Bleivergiftungen und 60 neue Quecksilbervergiftungen kommen.

Schon hieraus ersehen Sie, wie irrig die Annahme wäre, daß etwa heutzutage die gewerblichen Schwermetallvergiftungen keine Rolle mehr spielen, allein weil die allgemeine Fabrikhygiene sich gegen früher gebessert hat. Ein Vergleich mit den Zeiten von Tanquerel des Planches, der vor 100 Jahren lebte, ist schon deswegen unmöglich, weil zahlreiche Bleiindustrien, z. B. die Akkumulatorenfabriken damals noch gar nicht existierten. Tanquerel hat in seinem bekannten Lehrbuch als seine Lebenserfahrung nur von 1217 Bleivergiftungen berichtet. Das beweist, daß die Bleivergiftungen in Paris in den damals Blei verwendenden Betrieben nicht selten waren, beweist aber gar nichts gegen die vervielfältigte Möglichkeit des Erwerbs einer Bleivergiftung der Jetztzeit. Auch hinsichtlich des Quecksilbers sind die Zeiten Kußmauls, der nur in Spiegelbelegen Vergiftungen sah, die ihm zur Grundlage seiner vor 70 Jahren erschienenen klassischen Monographie dienten, längst vorüber. Wenn auch die schweren Formen sehr viel seltener durch die gewerbehygienische Prophylaxe geworden sind — ich sah sie bei meinen Studienfahrten nach den Lagerstätten des Quecksilbers in Spanien, der Krain, den Abbruzzen und Nordafrika noch in erschütternder Form, worüber ich hier in Wiesbaden im September 1926 berichten konnte — so

ist doch die Verbreitung des Quecksilbers parallel der Wandlung Deutschlands vom Agrarstaat zum Industriestaat stark gestiegen und hat sicher noch nicht seinen Höhepunkt erreicht. Der preußische Gewerbemedizinalrat für den Aufsichtsbezirk Osten, Dr. Holstein, hat allein in der Hutmacherstadt Guben über 100 Quecksilbervergiftungen seit 1925 gesehen, hat also Kußmauls Zahlen schon übertroffen. Bedenken wir das seit Kußmauls Zeiten lawinenartige Wachstum der Industrialisierung Deutschlands 1885: 4000 chemische Betriebe mit 77000 Vollarbeitern und 1922: 15000 chemische Betriebe mit 420000 Vollarbeitern, so sehen wir, wie groß die Aufgaben der Gewerbemedizin geworden sind. Um keine falschen Vorstellungen aufkommen zu lassen, möchte ich übrigens bemerken, daß gerade in der kapitalkräftigen Großindustrie am wenigsten Vergiftungen zu erwarten sind, weil hier meist mit geschlossenen Apparaturen und guten Lüfterneuerungs- und Absauganlagen gearbeitet wird, die kapitalschwache kleine Firmen nicht besitzen. Die 10 oder 12 Fabrikärzte der chemischen Großindustrie Deutschlands werden daher mit Recht auf günstige Gesundheitsstatistiken hinweisen können. Doch wie die Millionäre unter den Steuerzahlern selten, so ist es auch mit den chemischen Großbetrieben, da gerade die Kleinbetriebe die Mehrzahl unter den 15000 Firmen der chemischen Branche ausmachen.

Zangger hält es für zweckmäßig, die metallischen Gifte nach ihrer gewerbetoxikologischen Bedeutung in zwei Gruppen einzuteilen. Zur ersten Gruppe rechnet er diejenigen Metalle, die an den verschiedensten Orten der Technik auftreten und zu sehr verschiedenen Zwecken auch dort angewendet werden, wo man sie gar nicht vermutet. Als wichtigsten Repräsentanten bei den Schwermetallen nennt er hier das Blei wie bei den Metalloiden das Arsen. Zur zweiten Gruppe, der viel mehr Metalle angehören, rechnet er solche, die nur in bestimmten, gut bekannten und abgegrenzten Industrien verwendet werden, so daß ihr Vorkommen der Gewerbeinspektion und den Arbeitern bekannt ist und daher in der Vorgeschichte einer etwaigen Vergiftung ohne weiteres angegeben wird. Als wesentlichsten Vertreter dieser Gruppe führt er das Quecksilber an, ferner Mangan, Cadmium, Thallium. Darin kann ich dem gewerbemedizinischen Meister Zangger jedoch nicht zustimmen, denn auch Quecksilber wird in vielen Dutzenden von Arbeitsgängen benutzt, ohne daß es nach meiner Erfahrung dem Arbeitenden stets bekannt wäre. Wohl weiß der Thermometer- und Barometermacher, der Glasbläser in der Vakuumindustrie und der Hutarbeiter über Quecksilber Bescheid, aber auch der Akkumulatorenfabrikarbeiter, der Bleiweißmaler, der Bleigießer usw. ist sehr genau über seine Giftarbeit orientiert, während seltene Verrichtungsarten mit Blei- oder Quecksilberverwendung keinen Unterschied hinsichtlich Unkenntnis der Berufsgefährdung ausmachen. Daß dabei die Berührungsmöglichkeiten mit Quecksilber und seinen Verbindungen nur auf wenige Betriebsorte beschränkt seien, läßt sich wirklich nicht verfechten. Ich habe in meiner mit Holstein herausgegebenen Monographie über das Quecksilber, seine Gewinnung, technische Verwendung und Giftwirkung rund 85 verschiedene Berufsarbeiten mit

Quecksilbergefährdung beschrieben, auf die ich verweisen darf, da sie seit Frühjahr d. J. im Druck vorliegt<sup>1</sup>.

Eine ausführlichere Darstellung der Klinik der Schwermetallvergiftungen zu geben, kann ich mir hier gern versagen, da dieses Aufgabenfeld des Martini-Referates war. Nur einige wenige Ergänzungen seien erlaubt. Zangger, der nur die wesentlichsten Symptome kurz erörtert, soweit sie gerade für den Gerichtsmediziner vonnöten sind, betont bei der Bleivergiftung, daß das Auftreten der basophilen Tüpfelzellen heute von klinischer Seite als wichtigstes und am meisten rechtlich beachtetes Frühsymptom gewertet wird und oft schon nach wenigen Tagen bei starker Bleiaufnahme in ausgedehntem Maße einsetzt und nicht selten lange besteht. Bei älteren Bleiarbeitern, die sicher Blei ausgesetzt sind, findet man sie gleichwohl häufig nicht, so lange nicht eine akute stärkere Bleiaufnahme stattfindet. Ich gebe diese Beobachtungen nur kurz bestätigend wieder und möchte auch meinerseits den enormen Wert der Tüpfelzellen für die Bleivergiftungsdiagnose und für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes unterstreichen. Ich kenne überhaupt keine frische Bleivergiftung ohne Tüpfelzellen und halte die auf die nähere Ermittlung dieser Blutverhältnisse verwendete Forscherarbeit für sehr verdienstlich und richtunggebend wie jeden Versuch zu möglicher Objektivierung eines Krankheitsbefundes. Ich möchte mich jedoch hier kurz fassen, da erfahrungsgemäß lange Erörterung über den Wert der Tüpfelzellen unfruchtbar für den sind, der keine abundanten eigenen Erfahrungen mit ihnen gesammelt hat. Auch den Wert des Bleispiegels im Blut auf Grund der Arbeiten von Weyrauch und Litzner hebt Zangger hervor. So sehr er aber diese Befunde gelten läßt, ist er andererseits auch der Ansicht, daß gerade bei dieser bekanntesten aller gewerblichen Vergiftungen weitere Untersuchungen nötig sind, um uns noch neue Wege in der Erkenntnis dieser Vergiftung zu erschließen. Als Kliniker darf ich ihm darin völlig beistimmen und denke hier an die z. T. noch recht unklaren Probleme des Bleibasedow, der Bleigicht, der Bleiniere, den Ausscheidungsverhältnissen oder der noch gänzlich danieliegenden Therapie, da die Bleispeicherungs- und -ausscheidungsmittel der Amerikaner sich zwar elegant auf dem Papier machen, in der Praxis aber noch fast restlos versagen, so daß ich nach 8jährigen Versuchen gestehen muß: eine absolut zuverlässige und wirksame Beschleunigung der Entgiftung bzw. Heilung der Schwermetallvergiftungen gibt es bislang nicht.

Als Chronist habe ich weiter zu vermelden, daß Zangger seinem Erstaunen Ausdruck gibt, wie verschieden fast gleichzeitige Begutachtungen des gleichen Vergiftungsfalles oft ausfallen, insbesondere welche ungleiche Wertung die gleichen Symptome erfahren. Ich möchte daher, ruft Zangger aus, diejenigen Kliniker, die wenig Kinder sehen,

<sup>1</sup> Baader und Holstein: „Das Quecksilber, seine Gewinnung, technische Verwendung und Giftwirkung, mit eingehender Darstellung der gewerblichen Quecksilbervergiftung nebst Therapie und Prophylaxe.“ Verlagsbuchhandlung Richard Schoetz, Berlin 1933.

auch darauf aufmerksam machen, daß speziell bei der Bleivergiftung die Unterschiede der Symptomenbilder im Kindes- und im Greisenalter sehr groß sind gegenüber dem Mannesalter. Diese klinische Verschiedenheit ist in den Lehrbüchern bei weitem nicht genug hervorgehoben. Als Beweis, daß die Bleierkrankungen bei Kindern, weil sie vom Erkrankungs-bild der Erwachsenen stark abweichen, oft übersehen werden, dient die Tatsache, daß im Laufe der letzten Jahrzehnte an fünf verschiedenen Orten, noch dazu in verschiedenen Weltteilen, die Schwierigkeiten der Diagnose und die eigenartigen Krankheitsbilder bei Kindern immer wieder beschrieben worden sind, ohne daß die jeweiligen Autoren die früheren Beobachtungen kannten! Beinahe alle Kindervergiftungen durch Blei werden zunächst als Poliomyelitis acuta anterior diagnostiziert, da die Hauptsymptome in Lähmungen und uncharakteristischen Schmerzen der unteren Extremitäten zu bestehen pflegen — ohne Bleisaum und ohne Koliken. Ich darf ergänzend erwähnen, daß auch die in Japan so häufige Bleimeningitis Hirai der Säuglinge (Bleipudergebrauch der stillenden Mütter) bei deutschen Kinderärzten offenbar unbekannt ist. Als Kuriosum verdient die Beobachtung Erwähnung, daß sich unter den Fußnägeln der japanischen Säuglinge Bleidepots zeigten von der schiefergrauen Farbe des bekannten Bleisaums. In Europa oder Nordamerika ist meines Wissens eine derartige Lokalisation der Bleiablagerung noch nirgends gesehen worden.

Gerade diese atypischen Bleivergiftungen bei Kindern, die nur bei Massenvergiftungen oder bei Rezidiven in der Heimarbeit erkannt zu werden pflegen, scheinen Zangger das eindrucklichste Beispiel dafür, daß wir sowohl vom klinischen als auch vom gewerbeärztlichen Standpunkt aus bei Krankheitshäufungen und neuen Krankheitserscheinungen besonders in jungen und hygienisch noch nicht durchgeprüften Betrieben die Frage nach dem Kausalzusammenhang mit gewerblichen Giftstoffen immer wieder aufs neue revidieren müssen. Diese Gedankengänge der Fremdheit und Unübersichtlichkeit vieler Vergiftungsquellen, sowie der kombinierten und komplizierenden Gewerbevergiftungen kehren auch in den weiteren Ausführungen Zanggers über Quecksilber, Kupfer, Thallium, Nickel, Radium usw. wieder. Ich möchte auf das ausführliche Manuskript verweisen und hoffe, daß es mir auch ohne weitere Einzelheiten einigermaßen geglückt ist, Ihnen die wesentlichsten Vortragsziele Zanggers zu vermitteln.

Nachdem ich so meiner Referatpflicht genügt habe, möchte ich Ihnen aus meiner eigenen klinischen Forschertätigkeit noch einige Ergänzungen bringen, wobei ich mich in Auswahl und Zeit beschränken will.

Wenn bei den Zanggerschen Gedankengängen die berechtigte Sorge wegen des häufigen Übersehens und die Schwierigkeit des Erkennens von atypischen Vergiftungsbildern durchklang, so möchte ich als Kliniker die Sorge um die typischen Vergiftungsbilder nicht zu kurz kommen lassen. Auch da kann gesündigt werden. Auf die sogenannten Kardinalsymptome (Bleikolorit, Bleisaum, Tüpfelzellen, Porphyrinurie) muß auch heutzutage noch unverändert in jedem Fall von fraglicher Bleivergiftung geachtet

werden. Gerade die Entschädigungspflicht bei dieser Vergiftung setzt voraus, daß auch die üblichen charakteristischen Symptome wenigstens z. T. vorhanden sind, sonst geschieht es bei der Entdeckerfreude von atypischen Vergiftungen gar zu leicht, daß wir den Boden der Wirklichkeit verlassen und wissenschaftliche Hypothesen über Kausalitäten aufstellen, die aber versicherungsrechtlich gefährlich sind. So sind z. B. Raritäten wie Bronzediabetes oder isolierte Kehlkopflähmungen als Bleifolge beschrieben worden, ohne daß die vertrauten Kardinalsymptome bei solchen Patienten bestanden. Wir müssen bedenken, daß nach dem Gesetz der Wahrscheinlichkeit auch mal bei einem Bleiarbeiter seltene Krankheitszustände auftreten können und haben noch kein Recht, solch singuläre Fälle als sichere Giftschäden zu rubrizieren. Das Nichtbeachten der klassischen Symptome kann auch sonst zu Unheil führen. Alljährlich wiederholen sich die Fälle, wo an Bleikolik leidende Patienten wegen angeblich akuter Pankreatitis oder Appendicitis zur Laparatomie kommen, weil weder auf den Bleisaum der Mundhöhle noch auf das Blutbild zuvor geachtet worden war. Übrigens verdienen die Kardinalsymptome unser Interesse, weil auch sie noch manche Nuß zu knacken aufgeben. Noch kennen wir nicht die Gründe, warum bei der gewerblichen Quecksilbervergiftung bei manchen Patienten eine schwere Stomatitis auftritt, bei anderen die Mundschleimhaut völlig frei von entzündlichen Veränderungen bleibt, dafür aber einen Quecksilbersaum aufweist. So kann der Schwermetallsaum der Mundhöhle, von dem viele glauben, er verlohne keines weiteren Wortes mehr, die Differentialdiagnose oft schwierig gestalten. Ich darf Ihnen in Eile vier Mundhöhlenbilder zeigen: 1. Bleisaum mit Bleiauscheidung auf der Zunge, 2. atypischer Bleisaum mit diffuser Bleieinlagerung im Zahnfleisch, 3. Quecksilbersaum, 4. Wismutsaum. Äußerlich sehen die Schwermetallsäume ganz gleich aus. Es können also Schwierigkeiten entstehen, wenn nicht die sehr verschiedenen klinischen Bilder der Blei-, Quecksilber-, Wismutvergiftung berücksichtigt werden. Leider geschieht dies nicht immer und durch einseitige Überschätzung von Laboratoriumsbefunden, ohne sonstige Körperuntersuchung kann es dann zu Fehldiagnosen kommen. Ich erlebte es, daß ein bedeutender Pathologe, dem von auswärts ein excidiertes Zahnfleischstückchen zur histologischen Untersuchung „auf Bleisaum“ eingesandt war, durch seine Bestätigung der Bleisaumdiagnose der unschuldige Anlaß zu langem Rentenkampfe wurde. Freilich war ihm nicht mitgeteilt worden, daß der Träger des Saumes ein syphilitischer Buchdrucker war, der eine kombinierte Quecksilber-Wismutkur durchgemacht hatte. Da also weder durch äußerliche Betrachtung noch histologische Untersuchung eine Differenzierung Erfolg verspricht, kommt nur die chemische Untersuchung in Frage. Diese aber scheiterte bislang regelmäßig an den minutiösen Mengen der ausgeschiedenen Metalle, welche nach Veraschung des excidierten Zahnfleischstückchens zur Identifizierung zu klein waren. Erst die Methode Gerlach mittels Hochfrequenzentladung, geringste Spuren von Metallen im Spektrogramm nachzuweisen, bringt hier endlich Hilfe. Darüber wird Herr Gerlach ja selbst berichten.

Der Nachweis der Gifte in den Geweben und Körpersäften verspricht überhaupt als objektive Methode noch viel Erleichterung nicht nur für die Erstdiagnose eines Vergiftungszustandes, sondern auch für die Bewertung der Folgezustände bei längerer Vergiftungsdauer, wenn die Frühsymptome wie Saum und Tüpfelzellen längst schon wieder verschwunden sind. Den Wert der Litznerschen Bestimmungen des Bleigehaltes im Blut, den er als kritischen Grenzwert mit 0,06 mg Pb auf 100 ccm Blut angibt, dessen Überschreitung ihm für Bleivergiftung beweisend dünkt, kann ich voll bestätigen. Ich darf als Ergänzung dieser Untersuchungen mitteilen, daß ich bei sieben Patienten mit chronischer Bleivergiftung, bei denen ständige Klagen über Kopfschmerzen im Vordergrund standen, Blei im Liquor nachweisen konnte, und zwar in Mengen von 0,004–0,08 mg auf ca. 10 ccm Liquor. Es ergab sich — soweit bei so wenigen Fällen schon ein Rückschluß erlaubt ist — daß in der Tat die höchsten Bleiwerte im Liquor auch den schwersten Krankheitsbildern entsprachen.

Die Ausscheidung von Blei im Harn und Stuhl geht bekanntlich sprungweise vor sich und braucht keineswegs mit der Schwere des Krankheitsbildes parallel zu laufen. Oft habe ich bei frischer Bleivergiftung keine oder nur minimalste Ausscheidungswerte gefunden, weil eben noch das Gift im Körper kreist bzw. retiniert wird. Andererseits kann man in der Rekonvaleszenz — und das gilt für Blei wie für Quecksilber — oft hohe Werte in den Ausscheidungen finden, ohne daß dadurch ein Rückschluß auf das somatische Befinden erlaubt wäre. Diese Unsicherheit hat diese Untersuchung, welche die alte Klinik hoch schätzte, etwas unbeliebt gemacht. In dem soeben erschienenen Buche von P. Schmidt-Halle und Weyrauch „Über die Diagnostik der Bleivergiftung im Lichte moderner Forschung“ wird zwar für den Harn ein kritischer Grenzwert von 0,1 mg Blei für den 24 Stunden-Urin angegeben, aber zugleich hervorgehoben, wie viel wertvoller doch wegen seiner relativen Konstanz der Blutbleispiegel gegenüber dem Schwanken des Urinwertes sei. Vom Stuhl wollen die Verfasser vollends nichts wissen, „da er sich klinisch wenig aufschlußreich erwiesen habe.“ Sicherlich wird man zur bloßen Diagnosenstellung einer Bleivergiftung gern der Stuhluntersuchung entbehren können. Ganz andere Bedeutung gewinnt die Bleiuntersuchung des Stuhls, wenn wir sie zu gerichtsmedizinischen Zwecken brauchen wollen.

Als bedauerliche Kehrseite der Medaille steht seit Einführung der Entschädigungspflicht für eine gewerbliche Bleivergiftung das Streben nach Unfallrente in Form des Versicherungsbetruges in nie geahnter Weise in Blüte. Es sind mir allein zehn Fälle sicher nachweisbarer Selbstvergiftung durch Bleiessen bekannt geworden, die sich auf Berlin und das übrige Deutschland verteilen und ganz unabhängig voneinander aufgedeckt wurden, so daß sich dadurch die große Verbreitung der Betrugskenntnisse überzeugend dokumentiert. Die hellen Rheinländer stehen an der Spitze, so habe ich Betrüger aus Essen, Velbert, Neuß, Düsseldorf usw. nach Berlin bekommen, die übrigens ganz verschiedenen

Bleiberufen angehörten. Bei all diesen Leuten war es höchst auffällig, daß ihre gewerbliche Bleivergiftung gar nicht recht ausheilen wollte, trotzdem sie oft schon jahrelang nicht mehr Bleiarbeit verrichteten. Nach allmählichem Abklingen aller Beschwerden und Verschwinden der Symptome (Saum, Anämie, Tüpfelzellen) kam es plötzlich — meist zeitlich mit neuer Rentenabschätzung kongruierend — zu Rezidiven der Vergiftung, die ich anfangs auch mit der wissenschaftlich so schön erklärbaren Ausschüttung und Remobilisierung von alten Bleidepots aus den Knochen begründete. Saum, Tüpfelzellen erschienen wieder, oft sogar weit stärker als bei der Ersterkrankung. Die Patienten hatten die Bleiliteratur gut studiert und erzählten von einer Grippe, Angina oder dergleichen interkurrenten Erkrankung, wonach ihr Zustand sich wieder verschlechtert habe. Allmählich wurde ich mißtrauisch und ließ bei einem Patienten, der zwei Jahre nach Aussetzen seiner Bleiarbeit plötzlich einen angeblichen Rückfall seiner Vergiftung bekam mit Riesenleberschwellung, massenhaft Tüpfelzellen und Neuauftreten von starkem Bleisaum, Harn und Stuhl sammeln und auf Bleigehalt bestimmen. Es fanden sich in 1 Liter Harn 0,7 mg Blei, aber in 100 g Stuhl 161,9 mg Blei. Nach Erhalt dieses Resultates sagte ich dem Patienten auf den Kopf zu, daß er absichtlich sich Blei einverleibt haben müsse und er gestand, geschabtes Weichblei messerspitzenweise verschluckt zu haben. Außer einem qualvollen Krankenlager büßte er mit zwei Monaten Gefängnis seinen Betrugsversuch. Ich darf daran erinnern, daß die Amerikaner Aub, Reznikoff und Minot, die umfangreiche Untersuchungsreihen bei Bleikranken durchgeführt haben, im Stuhl bei gewerblicher Bleivergiftung meist nur Bruchteile eines Milligramms und als Höchstwerte 3—4 mg Blei in 100 g Stuhl gefunden haben. Ich habe in langjährigen Versuchen diese Befunde nachkontrolliert und kann sie restlos bestätigen, da meine gewerblichen Bleikranken zwischen 0,5 und 2,8 mg Blei im Stuhl ausschieden. Nur einmal wurde dieser Wert bei einer ganz besonders schwer bleikranken Patientin übertroffen, die unmittelbar von der Arbeitsstätte mit schweren Koliken in die Klinik eingeliefert wurde und 7,4 mg Blei im Stuhl aufwies. Bei einer Stuhluntersuchung, vier Wochen später, als die stürmischen Krankheitserscheinungen bereits abgeklungen waren, ergab der Befund 1,28 mg. Erwähnen möchte ich, daß auch aus dem Mengenverhältnis das Blei in Stuhl und Harn gewisse Schlüsse möglich sind. Bekanntlich pflegt der Bleigehalt im Stuhl nach den übereinstimmenden Berichten der Weltliteratur  $2\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{2}$ mal größer als der des Harns zu sein. Gerade bei den Bleiessern aber ging diese Rechnung nicht auf, z. B. fand ich im Harn 0 mg gegen 21 mg im Stuhl, in einem anderen Fall im Harn 0 mg gegen 44,2 mg im Stuhl, in einem dritten Betrugsfall im Harn 0,1 mg gegen 188 mg im Stuhl, in einem vierten 0,16 mg Blei im Harn gegenüber 251,1 mg im Stuhl. Diese Zahlen sprechen dafür, daß ein großer Teil des verschluckten Bleis gar nicht zur Resorption gelangte, sondern den Organismus mit dem Stuhl schnell verließ. Je zeitiger eine solche Stuhluntersuchung bei verdächtigem Bleirückfall vorgenommen wird,



um so größer sind die Aussichten auf Aufdeckung des Betrugers durch Gewinnung einer unverhältnismäßig großen Bleimenge. Bei vollem Bewußtsein meiner Verantwortlichkeit möchte ich daher meine Ansicht dahin zusammenfassen: Findet sich bei einer chronischen Bleivergiftung vier Wochen nach Aufgabe der Bleiarbeit in 100 g Stuhl mehr als 4 mg Blei, so ist der Verdacht auf Plumbophagie berechtigt.

Wie raffiniert manche Betrüger vorgehen, dafür kann ich Ihnen ein interessantes Beispiel im Röntgenbild demonstrieren. Ein Maschinensetzer litt an einer Bleivergiftung — ob sie überhaupt jemals gewerblicher Natur war, schien mir bei seiner Berufsausübung zweifelhaft —, die er im August 1931 erworben hatte und die als entschädigungspflichtige Berufskrankheit von dem Versicherungsträger anerkannt worden war. Die Bleivergiftung heilte jedoch merkwürdigerweise nicht aus. Als die Vollrente auf 70% herabgesetzt werden sollte, prozessierte der Patient. Um ihm keineswegs Unrecht zu tun und eine etwaige häusliche Quelle der Bleizufuhr auszuschließen, wurde das Leitungswasser in der Wohnung des Patienten und zahlreiche Kochgeschirre auf Bleigehalt untersucht mit negativem Erfolg. Schließlich wurde der Patient im März 1933 aus dem Rheinland in unser Krankenhaus verlegt, um endlich Klarheit zu schaffen. Die Aufgabe war schwierig, da Patient den Biedermann spielte und erklärte, daß er in ungekündigter Stellung sei, ihm an Rente gar nichts liege und er nur endlich gesund werden wolle. Bei seiner Einlieferung hatte Patient einen starken Bleisaum, reichlich Tüpfelzellen und Porphyrinurie. Der sofort gesammelte Stuhl ergab 5,1 mg Blei in 100 g Stuhl und 0,2 mg Blei in 1 l Harn. Ein derartiger Wert  $1\frac{3}{4}$  Jahre nach Aussetzen der Berufsarbeit erschien äußerst verdächtig und Patient wurde daher strengstens beobachtet. Alle von Haus kommenden Pakete wurden vor den Röntgenschild gehalten, zunächst erfolglos. Allmählich klang die Vergiftung ab. Da erhielt Patient zu Ostern 1933 einen „eingeschriebenen“ Brief seiner Frau, dessen Durchleuchtung den typischen Kontrastschatten eines Schwermetalls zeigte (s. Bild). Der Brief wurde beschlagnahmt. Die Untersuchung ergab metallisches Bleipulver mit etwas Zuckerlösung angeklebt! Der Patient erklärte die Sendung seiner Frau als „Osterscherz“. Nachdem so weitere Bleizufuhr verhindert war, besserte sich auch das Blutbild schnell. Eine nochmalige Untersuchung der Ausscheidungen ergab nunmehr 0,05 mg Blei im Stuhl und 0,02 mg Blei im Harn.

Der deutliche Kontrastschatten der Schwermetalle im Röntgenbild half auch in einem weiteren Fall, wo das verschluckte Blei im Dickdarm sichtbar war, zur Aufdeckung der Plumbophagie (s. Bild). Übrigens kann auch Quecksilber röntgenologisch im Körperinnern nachgewiesen werden, wie folgende Beobachtungen lehren:

Eine Röntgenassistentin hatte sich in Selbstmordabsicht 2 ccm metallisches Quecksilber in die rechte Armvene injiziert. Das Röntgenbild der Lungen (s. Bild) zeigte vornehmlich das rechte Mittel- und Unterfeld übersät mit massenhaften Quecksilberembolien, entsprechend der

Gefäßkonfiguration. Am Boden der rechten Herzkammer war ein scharf begrenzter Quecksilberteich deutlich erkennbar. Die Assistentin setzte ungestört ihren Dienst fort und erkrankte 9 Jahre später an einer im Krankenpflegeberuf durch Infektion erworbenen offenen Lungentuberkulose, an der sie verstarb. Die Sektion ergab zahlreiche Quecksilberkügelchen in den Lungen, in der Herzmuskulatur, in Nieren, Leber, Milz usw., wo das Quecksilber in einer derbbindegewebigen Hülle reaktionslos abgelagert war. Einzelheiten sind in der bereits erwähnten Quecksilbermonographie von Holstein und mir mitgeteilt worden. Eine weitere interessante Beobachtung darf ich Ihnen anschließend demonstrieren:

Ein 4jähriges Kind in Hamburg hatte März 1933 die mit Quecksilber gefüllte Kugel eines Zimmerthermometers aus Spielerei abgebissen und verschluckt. Glas und Quecksilber waren per vias naturales abgegangen. Der Sicherheit halber aber wurde noch eine Durchleuchtung vorgenommen und hierbei fand man im Blinddarm mehrere schrotkorngroße Schatten, die nur Quecksilber sein konnten. Hausarzt und Röntgenologe drängten zu sofortiger Laparatomie, doch wurden mir die Filme durch Eilpost zuvor zur Stellungnahme übersandt (s. Bild). Gestützt auf die Erfahrungen mit den Quecksilberembolien in der Lunge der Krankenschwester, die dort 9 Jahre geruht hatten ohne Beschwerden zu verursachen, riet ich von der Bauchoperation des Kindes ab und empfahl nach Ablauf von 4 Wochen eine neue Röntgenaufnahme. So geschah es und ich erhalte eben die Nachricht, daß bei der Nachkontrolle die Quecksilberkügelchen den Blinddarm verlassen hatten und das Kind weiter beschwerdefrei geblieben war.

Diese Fälle zeigen einmal wieder überzeugend, wie sehr es beim Erwerb einer Schwermetallvergiftung auf die Applikationsform ankommt. Während weder die in die Blutbahn injizierten noch die oral einverleibten Quecksilbermengen eine Vergiftung erzeugten, würde ein bescheidener Bruchteil der einverleibten Menge eingeatmet unfehlbar eine Intoxikation hervorrufen. Gleichwohl wird die individuelle Widerstandsfähigkeit eines Organismus gegenüber Giftwirkung stets ein unberechenbarer Faktor bleiben. Um dies zu demonstrieren möchte ich hier kurz drei Tafeln zeigen, auf denen ich 40 Bleilähmungen aus der Zahl meiner Klinikpatienten nach Arbeitszeit im Bleimilieu und Lebensalter zusammengestellt habe. Ich habe gerade diese Patienten hierfür ausgesucht, weil das auffallende Symptom einer gelähmten Hand weit seltener übersehen wird und daher hinsichtlich seines Beginns viel bessere Vergleiche erlaubt als die meisten anderen Symptome einer Schwermetallvergiftung. Interessant ist übrigens, daß sich unter den 2800 von mir in Berlin begutachteten Bleikranken diese 40 Bleigelähmten fanden, obwohl ein bekannter süddeutscher Landesgewerbearzt mir versichern zu müssen glaubte, daß Bleilähmungen heutzutage nicht mehr vorkämen, weil die gewerbehygienische Prophylaxe sich allgemein so gebessert hätte, daß er seit vielen Jahren keine Bleilähmung mehr zu Gesicht bekam. Vor jeder solchen Überschätzung der absoluten Wirksamkeit von technischen Verbesserungen möchte ich jedoch warnen. Interessant ist ferner (Tabelle 1), daß sich die 40 Bleilähmungen auf 20 verschiedene Blei-

berufe verteilen. Das Bemerkenswerteste aber scheint mir der gewaltige zeitliche Unterschied, der bei dem Erwerb einer Bleilähmung zu verzeichnen ist (s. Tabelle 2), woraus wieder einmal deutlich hervorgeht, daß es eine Giftfestigkeit gegen Blei nicht gibt, zumal mehrere Patienten

Tabelle 1. Bleilähmungen.

Beruf	Anzahl	Beruf	Anzahl
Plattenschmierer . . . . .	9	Übertrag . . . . .	31
Maler . . . . .	4	Farbenpacker . . . . .	1
Lackierer . . . . .	4	Bleipressenführer . . . . .	1
Löter . . . . .	4	Stereotypour . . . . .	1
Gießer . . . . .	3	Formenputzer in Bleiglashütte	1
Schmelzer . . . . .	2	Bleiplattenrevisor . . . . .	1
Klempner . . . . .	1	Kochermaurer . . . . .	1
Isolatorenkitter . . . . .	1	Homogener Außenverbleier . .	1
Glashüttenarbeiter . . . . .	1	Farbspritzerin . . . . .	1
Pfeifenführer . . . . .	1	Fräserin . . . . .	1
Ofenkachelglasierer . . . . .	1		
zu übertragen . . . . .	31		40

Tabelle 2. Bleilähmungen.

Lebensalter	Dauer der Bleiarbeit	Ausgang der Lähmung	Lebensalter	Dauer der Bleiarbeit	Ausgang der Lähmung
31 Jahre	2 Wochen	Heilung	31 Jahre	8 Jahre	?
32 „	2 Monate	„	54 „	8 „	Heilung
28 „	6 „	?	60 „	10 „	Besserung
43 „	6 „	?	35 „	12 „	„
61 „	6 „	Besserung	33 „	15 „	Heilung
51 „	9 „	„	54 „	16 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> „	Besserung
62 „	9 „	„	42 „	18 „	Heilung
25 „	1 Jahr	Heilung	41 „	21 „	stationär
46 „	1 „	„	55 „	25 „	Besserung
28 „	1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> „	?	48 „	26 „	Heilung
55 „	1 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> „	Heilung	51 „	26 „	?
32 „	2 Jahre	Besserung	63 „	26 „	stationär
30 „	3 „	Heilung	48 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> „	30 „	Besserung
28 „	4 „	?	46 „	32 „	„
35 „	4 „	Besserung	64 „	32 „	Heilung
61 „	4 „	stationär	52 „	35 „	Besserung
31 „	5 „	Besserung	60 „	44 „	stationär
23 „	7 „	stationär	59 „	45 „	Besserung
30 „	7 „	Besserung			

erst nach über 40jähriger Bleiarbeit erkrankten! Endlich darf ich darauf hinweisen, daß fast stets auch gleichzeitig andere Bleieinwirkungssymptome bei den Bleigelähmten bestanden (s. Tabelle 3), da in der älteren Bleiliteratur, also zu einer Zeit wo die Tüpfelzellen im Blutbild wie die Porphyrinausscheidung im Harn noch unbekannt waren, bei Beschreibung der Lähmungen der Eindruck erweckt wurde, als wenn sie als isoliertes Symptom einer Vergiftung aufträten. Selbstverständlich sind die Beobachtungen kleine Mosaiksteine zu dem Gesamtbild der Vergiftung. Aber sie sollen zeigen, wie reizvoll für den Kliniker die nähere Beschäftigung mit gewerblichen Krankheitsbildern ist, die ja durch die Gesetzgebung ohnehin eine zwingende geworden ist.

Tabelle 3. Bleilähmungen.

Unter 40 Bleigelähmten fanden sich andere Bleisymptome:

Bleisaum . . . . .	bei 20 Personen
Tüpfelzellen . . . . .	„ 32 „
Hämatoporphyrin . . . . .	„ 8 „
Koliken . . . . .	„ 28 „
Keine sonstigen Symptome . . . . .	„ 1 Person

## Ausgang der Bleilähmung.

Vollständige Heilung . . . . .	bei 11 Personen
Besserung . . . . .	„ 15 „
Stationärer Zustand . . . . .	„ 5 „
Rezidive . . . . .	„ 2 „
Unbekannt . . . . .	„ 7 „

Zum Schluß zeige ich noch einige Photos von Zwangswainen und Zwangslachen sowie Zwangshaltung bei chronischem Manganismus. Die Manganvergiftung, die einst nur bei Braunsteinmüllern bekannt war, ist neuerdings auch in Trockenelementefabriken beim Hantieren mit Braunstein beobachtet worden. Es handelt sich im wesentlichen um einen striären Symptomenkomplex, doch möchte ich auch die Aufmerksamkeit auf die nicht seltenen Schädigungen der Lungen durch Brausteineinatmung lenken. Pneumonien sind bei Braunsteinarbeitern nicht nur häufig, sondern meist auch von sehr schwerem Verlauf. Offenbar gibt es auch eine Brausteinstaublung.

Nach diesen kurz umrissenen Mitteilungen, welche ich in bunter Reihe aus der Praxis heraus vortrug, schließe ich mit dem Wunsche, daß der Gewerbemedizin als einem wichtigen Sonderzweig der inneren Medizin in Zukunft noch recht zahlreiche interessierte Freunde erwachsen. Denn die Gewerbemedizin ist ein Gebiet mit noch viel Neuland und seine Pflege ist in dem großen Industrielande Deutschland zur Verhütung von Krankheitsopfern der Arbeit ein Pflichtproblem, das ernsten Bemühens würdig ist.

## XLII.

**Die Beziehungen des Bleis zu den Phosphaten  
des Tierkörpers.**

Von

Prof. Dr. B. Behrens (Berlin).

Die Wirkungen, die Schwermetalle besonders bei chronischer Einwirkung auf den Organismus ausüben, sind nach unserer heutigen Auffassung wohl so zu erklären, daß die Metalle mit lebenswichtigen Verbindungen des Organismus in Reaktion treten. Bei vielen von ihnen ist, wie Herr Heubner in seinem Vortrag ausgeführt hat, anzunehmen, daß diese physiologisch bedeutsamen Stoffe des Tierkörpers gewisse Schwefelverbindungen sein dürften. Anders vielleicht beim Blei. Hier scheint es sich darum zu handeln, daß dieses Metall zu den Phosphaten des Tierkörpers besondere Affinitäten aufweist.

Erst in den letzten Jahren schien man sich, insbesondere auf Grund der Untersuchungen von Aub, Minot und Mitarbeitern und auf Grund von Untersuchungen aus unserem Institut, dahin geeinigt zu haben, daß das Blei vor allem im Knochen gespeichert würde. Hiermit wurden im wesentlichen Befunde und Ansichten bestätigt, die schon Gusserow im Jahre 1886 niedergelegt hat. Wenn ich nun heute nochmals über experimentelle Untersuchungen berichten möchte, die einen weiteren Beweis für diese Ansicht mit einer andersartigen Methodik erbringen sollen, so ist der Grund hierfür der, daß auch in letzter Zeit wieder andere Ansichten geäußert und experimentell belegt wurden. Diese Versuche betonen vor allem eine Anreicherung des Metalles im sogenannten reticulo-endothelialen System. Die vielen über die Verteilung des Bleis im Tierkörper angestellten Versuche haben wohl deshalb so wechselnde Ergebnisse gezeitigt, weil sehr große analytische Schwierigkeiten bestehen kleinste Bleimengen insbesondere aus calciumphosphathaltigem Material quantitativ abzuscheiden. Die Ähnlichkeiten in den Löslichkeitsverhältnissen des Calciumphosphates und des Bleiphosphates, die diese Schwierigkeiten bedingen, sind auf der anderen Seite gerade die beste Stütze für die Annahme, daß Blei und Calcium sich auch im Organismus ähnlich verhalten. Wenn Andere eine besondere Affinität zum reticulo-endothelialen System finden, so dürfte dies darauf zurückzuführen sein, daß diese Untersucher die analytischen Schwierigkeiten dadurch zu umgehen suchten, daß sie in akuten Versuchen unverhältnismäßig-große Bleimengen intravenös injizierten. Es läßt sich leicht zeigen, daß in solchen Fällen sofort bei der Injektion Bleiphosphate im Blute ausfallen, die als feste Partikelchen naturgemäß zunächst an ganz anderen Stellen abgelagert werden als kleinere Bleimengen, wie sie bei der chronischen Vergiftung in Frage kommen.

Die Methode, mit der wir diese Frage nochmals bearbeitet haben, beruht auf folgendem:

Wenn wir einen radioaktiven Körper einem Tiere einverleiben, so läßt sich die Verteilung dieses Stoffes sehr einfach dadurch nachweisen, daß man Organschnitte des behandelten Tieres auf photographische Platten auflegt. Eine Schwärzung wird dort auftreten, wo strahlende Substanz abgelagert ist. Beim Blei sind wir nun in der Lage, über mehrere radioaktive Isotope zu verfügen. Mit einem derselben, dem Radium D sind auch bereits derartige Versuche von Lomholt veröffentlicht worden. Wesentlich besser ist für diesen Zweck ein Isotop der Thorium-Reihe geeignet, mit dem auf meine Veranlassung Fräulein Dr. Baumann eine große Anzahl von Versuchen angestellt hat. Injizieren wir nicht nur eine Lösung des aktiven Bleiisotops, sondern eine Mischung desselben mit gewöhnlichem Blei, so zeigt uns die Verteilung der radioaktiven Substanz die Verteilung des injizierten Gesamtleis an. Unter den Verhältnissen des Tierkörpers ist nämlich eine Trennung eines Isotopengemisches als ausgeschlossen anzusehen. Wir können daher mit dieser Methode nicht nur die Verteilung kleinster Bleimengen, sondern durch Zumischung von gewöhnlichem Blei die Verteilung jeder beliebigen Bleimenge untersuchen. Ich möchte Ihnen nun einige der wesentlichsten Versuchsergebnisse in der Projektion zeigen<sup>1</sup>.

1. Verteilung des Bleis nach intravenöser Injektion einer großen und einer kleinen Bleimenge bei der Maus.

Bei der Maus, der etwa  $\frac{1}{100000}$  mg Blei injiziert wurde, finden wir eine Stunde nach der Injektion eine sehr große Menge des Metalls im Knochensystem abgelagert. Einen hohen Bleigehalt weist die Niere auf, während Milz und Leber nur mittlere Mengen des Metalles aufgenommen haben.

Die andere Maus, die 1 mg intravenös erhalten hatte, zeigt eine andere Verteilung, wenig Blei im Knochen, sehr wenig in der Niere, dagegen sehr viel in Milz und Leber.

2. Ablagerung des Bleis im Knochen einer normalen und einer rachitischen Ratte.

Es zeigt sich, daß das Blei, im Gegensatz zu den Feststellungen von anderer Seite, dort zu finden ist, wo nach unseren Kenntnissen sich die mobilisierbaren Calciumdepots befinden müssen: Periost, Epiphyse. Die Störungen, die bei rachitischen Tieren in der Kalkeinlagerung ihren Ausdruck finden, verändern in derselben Weise die Aufnahmefähigkeit für Blei.

3. und 4. Bleiablagerung in Föten von Ratten, bei denen das Muttertier eine Stunde zuvor eine kleine Bleimenge intravenös erhalten hatte.

Es ergibt sich zunächst, daß die Placenta für die in Frage kommenden Bleimengen absolut durchlässig ist. Auch im Föten ist das Blei in den Knochenanlagen zu finden, ganz einerlei, um welche Art der Knochenbildung es sich handelt.

<sup>1</sup> Die ausführliche Veröffentlichung der erhobenen Befunde erfolgt im Arch. f. exper. Path.

5. und 6. Bleiablagerung in pathologischen Verkalkungen. Verkalkte Placenta, Herz einer ergosterinvergifteten Maus.

Daß pathologische Verkalkungen in derselben Weise Calcium speichern und auch abgeben wie die Calciumdepots im Knochensystem, wird von mancher Seite behauptet. Bei unseren Versuchen mit Blei hat sich in der Tat ergeben, daß hier dieselben Verhältnisse vorliegen müssen. An allen Stellen, wo die bekannte Kossafärbung im Kontrollschnitt eine Verkalkung anzeigte, fanden wir in unseren Untersuchungen auch stets Blei abgelagert.

Aus diesen Versuchen muß wohl der zwingende Schluß gezogen werden, daß das Blei sich im Organismus tatsächlich so verhält, wie es allgemein vom Calcium bekannt ist. Daß daneben auch das reticulo-endotheliale System primär wenigstens Blei speichert, soll damit nicht bestritten werden. Es geht dies deutlich aus der nächsten Abbildung hervor.

7. Milz einer Ratte.

Während die Milzfollikel bleifrei sind, zeigt die Milzpulpa einen deutlich erhöhten Bleigehalt.

Das Wesentliche, das ich mit diesen Versuchen zeigen wollte, ist, daß eine große Affinität des Bleis zu den Phosphaten besteht, und zwar zu den Phosphaten, die normalerweise zu einer Kalkeinlagerung Veranlassung geben. Die Affinität des Bleis muß wesentlich größer sein als die des Calciums, denn es wäre sonst undenkbar, daß nach Injektion von Bleimengen in der Größenordnung von  $\frac{1}{100000}$  mg dieses Blei so ausgesprochen an den beschriebenen Stellen gespeichert wird.

Dem Chemiker ist nun bekannt, daß auch andere Phosphorsäuren, z. B. Pyrophosphorsäure, aber vor allem auch organische Phosphorsäure, mit Blei schwer lösliche Verbindungen geben. Da nach unseren heutigen Kenntnissen derartige Phosphorsäuren eine große Rolle im Organismus spielen, so darf man vielleicht die Vermutung äußern, daß die Wirkungen des Bleis im Organismus allgemein auf diese Tatsache zurückzuführen sind. Im Organismus wird sich im Verhältnis der Resorption zur Ausscheidung und zur Aufnahmefähigkeit der Bleidepots im Knochen ein Bleispiegel einstellen. Erreicht dieser Spiegel eine gewisse Höhe, so ist zu vermuten, daß auch das Blei mit den Phosphaten in Reaktion tritt, denen eine lebenswichtige Funktion zukommt.

### Aussprache.

Herr Victor Schilling (Berlin):

1. Die basophile Punktierung ist seit etwa 20 Jahren aufgeklärt als pathologische Umgestaltung des Spongioplastins (wahrscheinlich toxische Schädigung). Diese Substanz ist aber nur in jungen roten Blutzellen (Polychromaten) vorhanden, d. h. in Knochenmark oder bei gesteigerter Regeneration und Ausschwemmung in der Peripherie. Mit Kenntnis dieser beiden Tatsachen ist das Auftreten und die Bedeutung der B. P. klinisch leicht zu verstehen.

2. Gerade die gelegentliche Bleischädigung ist, wie Baader mit Recht betont, das Gefährliche; um so mehr ist es unverständlich, daß in

einem meiner Begutachtensfälle das Reichsversicherungsamt auf Grund eines gewerbeärztlichen Gegengutachtens die Bleischädigung verneint, weil der P. nur „gelegentlich“ mit Blei gearbeitet hätte; er hatte jahrelang etwa monatlich ausgedehnte Bleiarbeiten (Bleikammerreinigung, Lötung, Dichtungen an Bleirohren mit Mennige) ohne Schutzvorrichtungen ausführen müssen, war aber sonst als Schlosser beschäftigt (Fall in „Blut und Trauma“<sup>1</sup> mitgeteilt.)

3. Folgender Fall zeigt die Schwierigkeit der Anerkennung von Bleifällen auch bei Behörden:

Dr. H. aus L. schickte Blutpräparate einer P. an Dr. Ockel (Guben). Dieser fand abnorme, sehr starke B. P. und diagnostizierte Bleivergiftung. Dies lehnte der behandelnde Arzt als unmöglich ab (ländliches Haus an der Stadtgrenze ohne Industrie). Ich selbst bestätigte die Diagnose und nahm die P. in meine Klinik auf. Die P. zeigte keine Symptome außer schwerer Anämie, Kachexie und starker B. P. Die Wasserprobe aus dem Brunnen in L. war negativ. P. gab aber zu, daß sie morgens Wasser aus der Leitung zum Kaffeekochen gebrauche; die erste Wasserprobe aus der Leitung war schwer positiv auf Blei. Der Kreisarzt lehnte trotzdem die Diagnose weiter ab, weil Mann und Kinder nicht erkrankt waren. Erst als auch der Mann während Abwesenheit der Frau Kaffee mit Leitungswasser bereitete, erkrankte er schwer. Weitere Wasseruntersuchungen ergaben ebenfalls hohe Bleiwerte in der Leitung. Das Wasser war kohlenensäurehaltig und löste die Wand des Bleiverbindungsstückes zur eisernen Leitung. Die Stadt verlor ihren Prozeß nach wiederholten Sachverständigengutachten; glücklicherweise war inzwischen schon mehreren Personen das Leben gerettet, ehe die gerichtliche Entscheidung gegen die amtliche Ablehnung fiel.

Herr Naegeli (Zürich):

Vor langen Jahren habe ich das Buch von Tanquerel des Planches gelesen, aber vieles blieb unvergeßlich durch den Gegensatz zu heute. Tanquerel heilte die schwerste Kolik mit Krotonöl in 8 Tagen, und bei der Kontrolle waren die Leute gesund. Das gelingt heute nicht mehr. Auf Grund des Versicherungseins verlangen die Patienten längstes Aussetzen.

Wir hatten sogar in der Schweiz große Bleierkrankungsepidemien, immer im November, wenn die Saisonarbeit aufgehört hat. Meist handelte es sich um Bilder der Neurosen und um oft unsinnige Regelungsansprüche bei leichten Sachen.

Die Anamnesen waren sehr erschwert durch das jedem Arbeiter gegebene Merkblatt mit den Zeichen der Vergiftungen, so daß die Leute über alle Symptome genau unterrichtet waren.

Mit Nachdruck muß ich den Unterschied hervorheben zwischen Bleiträgern und Bleikranken. Viele Maler haben Bleidepots, stärksten Bleisaum, Blei im Kot, etwas basophil punktierte rote Zellen und sind nie krank. Die Krankheit ist mit dem Nachweis all dieser Zeichen noch nicht erwiesen, nur die frühere Beschäftigung mit Blei. Die Ursache der Bleivergiftung liegt oft verborgen. Als Ursache der Vergiftung und Krankheit ist daran zu denken, daß das Wegkratzen alter Farben Bleiweißstaub frei macht, selbst wenn der Meister keine bleihaltigen Farben verwendet. Hinweis auf Verarbeitung einer Bleikugel am Eßplatz bei einem Bauern. Schwerste Kolik 2 Monate später nach einem Hochzeitsessen. Viel Blei dann im Kot.

Die Diagnose muß dem Kliniker möglich sein selbst beim scheinbaren Fehlen der Möglichkeit einer Bleiaufnahme. Die getüpfelten roten Blutzellen sind Zeichen einer embryonalen oder pathologischen Regeneration. Sie finden sich im Blut junger Embryonen zu 60–70% aller Zellen und noch reichlicher in dem Blutbildungsorgan, der embryonalen Leber, mithin vor der Entstehung des Knochen. Knochen und Knochenmark haben auch beim Bleikranken

<sup>1</sup> V. Schilling, Blut und Trauma. Verlag Fischer, 1933, S. 55.



keine direkten Beziehungen zu einander in bezug auf die Bleianämie. Das Kaninchen kann man mit löslichen Bleisalzen vergiften. Zuerst erfolgt Anstieg der getüpfelten Zellen, dann aber Rückgang dieser Zellen als Knochenmarksinsuffizienzerscheinung bis auf Null. Gibt man jetzt noch weiter Blei, so stirbt das Tier; reicht man jetzt aber Jodkali, so kann das Tier am Leben bleiben unter neuem Anstieg der getüpfelten Zellen. Im Experiment und in der Klinik gibt es Fälle schwerster tödlicher Bleivergiftung, ohne ein Exemplar getüpfelter Zellen. Das Symptom muß also biologisch verwertet werden, und es müssen stets auch die Zeitverhältnisse in Rechnung gesetzt werden.

Ich sah nie Ikterus bei Bleikranken. Encephalopathia saturnim ist selten und schwer gegen Gefäßaffektionen des Gehirns abzugrenzen. Drei eigene Fälle mit starker Abnahme der geistigen Fähigkeiten haben sich aber nach Monaten und Jahren völlig erholt und blieben bei Vermeidung des Bleis auch gesund.

Herr Veil (Jena):

Wenn irgend etwas die Resolution unseres Herrn Vorsitzenden, die Belassung der Neurologie bei der inneren Medizin betreffend, gestützt hat, so war es die Beschäftigung mit den Schwermetallvergiftungen, diesem großartigen ätiologischen Faktor unseres Faches. Hier sehen wir, wie gleichartig die inneren Systeme, das Blut-, das Drüsen-, das Nervensystem befallen werden. Es ist gewiß kein Zufall, daß gerade die hierher gehörenden Fälle gelegentlich an der „Nervenlinik“ der Medizinischen Klinik zugelegt werden müssen, weil die Fälle, Diagnose und Therapie „stecken bleiben“. So erinnere ich mich lebhaftest eines Falles, der als Epilepsie im Coma einer Nervenlinik eingeliefert wurde. Der hohe Eiweißgehalt des Harns, der ansteigende Blutdruck machte stutzig. Der Internist übernahm den Fall; die typische Encephalitis saturnina, ein großes neurologisches Krankheitsbild also konnte festgestellt werden. Ein Diabetes insipidus einer der besonderen — immerhin ins Gebiet des Internisten gehörenden — Stoffwechsellkrankheiten war die Folge. Nein, eine Neurologie kann ja solchen Fällen gar nicht und niemals gerecht werden. Und schließlich läuft es auf ähnliches, wie die moderne Medizin zeigt, fast immer hinaus; der neurologische Komplex bleibt nur die Teilerscheinung eines größeren pathologischen Ganzen.

Auch die Manganvergiftung ist eine innere Krankheit. Auch sie hat Blutsymptome. Das Bild kann im Beginn an ein Basedowoid erinnern. Allmählich fällt die starke asomistische Starre auf und schließlich das an multiple Sklerose erinnernde neurologische Bild der Pyramidenstörungen.

Von großem Interesse erscheint mir der folgende Fall: 27jähriger junger Thermometerarbeiter vom Thüringer Wald. Drei gesunde Kinder, gesunde Frau. Niemalsluetisch und angeblich niemals luesgefährdet. Aber er bot das schwerste tabische Bild, das ich je gesehen. Der Tremor und die Ataxie der oberen Extremitäten überwog fast die der Beine. Blut und Liquor wiesen aber die typischen Lues- bzw. Tabeserscheinungen auf (hoher Zellgehalt des Liquor, positive pathologische Eiweißreaktionen, typische Mortisereaktion, positiver Wassermann). Die frühe Erkrankung, die fehlende Lues-Anamnese, die ungewöhnlich schwer und rasch aufgetretene Erkrankung ließ an Besonderes denken, kongenitale Lues, durch eine Quecksilbervergiftung neurotisch geworden und durch ein Quecksilbernervenleiden kompliziert. Daß es sich wirklich um eine ätiologische Bedeutung des Quecksilbers handelt, bewies der hohe Quecksilbergehalt des Urins. Ist vielleicht Herrn Baader Ähnliches bekannt geworden, die Tatsache, daß das antiluetische Quecksilber bei chronischer Intoxikation eine latente luetische Erkrankung neurotrop wandelt?

Herr Kämmerer (München):

Zur Illustration der Ausführungen Herrn Heubners, in denen er darlegte, daß es bei der Wirkung der Metalle weniger auf deren quantitative

Verhältnisse ankomme als auf die chemischen Komplexe, in denen sie sich befinden, möchte ich Versuche anführen, über die ich schon vor vielen Jahren an dieser Stelle einmal berichtete. Ich beschäftigte mich damals mit der Wirkung von Blutfarbstoffderivaten auf Bakterien. Dabei ergab sich, daß das Mesohämatin, das nur vier Wasserstoffatome mehr wie das Hämatin enthält, aber gleich viel Eisen, auf Bakterien eine enorme bakterizide Wirkung ausübt, so daß Verdünnungen von 1:1000000 des Mesohämatins genügen, um die Bakterien völlig am Wachstum zu verhindern. Hämatin zeigt nur in ganz geringem Maße eine gewisse Wachstumshemmung. Dabei zeigte sich weiterhin die merkwürdige Erscheinung, daß nur grampositive, aber nicht gramnegative Bakterien gehemmt wurden. Es ergab sich, daß das mit der Lipoidlöslichkeit dieser Farbstoffe bzw. mit der Löslichkeit in der lipoiden Grenzschicht des Zelleibes der Bakterien zusammenhängt. Auf diese Bedeutung der Löslichkeit in der lipoiden Grenzschicht der Zellen möchte ich deswegen hier noch einmal ganz besonders hinweisen.

Dann haben mich sehr die schönen Bilder des Herrn Behrens interessiert, aus denen hervorgeht, daß das Blei sich bei wachsenden Tieren an der Knorpelknochengrenze, in der sogenannten Verknöcherungszone ablagert. Diese Ablagerung gleicht ganz genau der, wie sie Fink, Fikentscher und Emminger für Uroporphyrin am wachsenden Tier bei ihren Injektionsversuchen feststellten und wie sie Ihnen Herr Döhne von meiner Abteilung am 1. Kongreßtag auch für andere Farben wie Rhodamin und Carmin darstellte. Wenn es nicht zu kühn wäre, möchte man fast vermuten, daß das Blei das von Borst und Königsdörfer in jungen wachsenden Knochen festgestellte Porphyrin aus diesen verdrängt, so daß es dann vermehrt im Urin bei der Bleivergiftung erscheint.

Herr Bohnenkamp (Würzburg):

Praktisch wichtig ist die Differentialdiagnose, ob Vergiftung vorliegt oder nicht, bei chronischen Fällen z. B. bei Bleiintoxikationen, wenn der Bleikontakt als solcher wegen des Zurückliegens der Zufuhr des Giftes anamnestisch oder durch Untersuchung der Lebensverhältnisse des Kranken nicht mehr festzustellen ist. Bleibt nur ein, zumal wenig ausgesprochenes Symptom, wie mäßige Hypertension, bestehen, so ist bei der Vieldeutigkeit eines solchen Befundes eine Klärung heute fast unmöglich. In einem solchen Falle, der in mehreren sehr angesehenen Kliniken von guten Untersuchern als Bleivergiftung abgelehnt war, sahen wir uns schließlich bei dem Mangel von Blutveränderungen, von Urobilinurie, Porphyrinurie usw. und bei dem Mangel sonstiger klinischen Erscheinungen veranlaßt, den vergiftenden Stoff selbst nachzuweisen durch Heranziehung einer für die Klinik brauchbaren und verlässlichen Methode. Gemeinsam mit Herrn Linneweh benutzten wir das von Emil Fischer entdeckte und von H. Fischer beschriebene Diphenylthiokarbazon, welches auch bei Gegenwart einer Mehrzahl anderer Metalle außerordentlich scharfe und für Blei geradezu spezifische Reaktionen gibt. Wie Herr Heubner schon hervorhob, beruht dies auf der Eigenschaft der Thioverbindungen mit Metallen, insbesondere Schwermetallen, innere Komplexverbindungen einzugehen. Bei Berücksichtigung aller Fehlerquellen (Wasserdestillation, Reagenzherstellung, u. U. sogar Luftabschluß) ist die hierbei erreichbare Empfindlichkeit außerordentlich; es können noch 2  $\gamma$  in 1000 cem Harn nachgewiesen werden. Bei Vergleichung mit dem, vor allem von Gerlach ausgebauten spektralanalytischen Verfahren erwies sich dieses Vorgehen als empfindlicher, obwohl wir die mit dem spektralanalytischen Verfahren erreichbaren Grenzkonzentrationen (vgl. Loewe, Atlas der letzten Linien) von 0,001% bei verschiedenem Vorgehen (Funkenübergang zwischen Kohlenelektroden, die mit dem fraglichen bleihaltigen Urin beschickt sind) bestätigen konnten. Es ist bei den praktisch vorkommenden Konzentrationen im Harn im allgemeinen notwendig, diesen für den spektrographischen Nachweis zu konzentrieren, und man benötigt einen Quarzspektrographen, wenn

man sich nicht allein mit der Linie 4058 Å zufrieden geben will. Wir glauben mit diesem — chemischen — Diphenylthiocarbazonverfahren ursächlich unklare Vergiftungsbilder der in Frage kommenden Art klären zu können unter Umgehung der wesentlich umständlicheren und keineswegs empfindlicheren Methoden, wie sie die zitierten Hallenser und die amerikanischen Forscher angegeben haben; wir glauben sogar, daß das von uns für die Klinik herangezogene Verfahren geeignet ist, die bisherigen Bestimmungsweisen zu verdrängen.

Herr Bickert (Jena):

Das Krankheitsbild der chronischen Manganvergiftung ist leider von den beiden Referenten nur kurz gestreift worden. Wenn auch zahlenmäßig die Blei- und Quecksilbervergiftungen weit überwiegen, so ist doch die Manganvergiftung verhältnismäßig recht häufig. Wir haben in Deutschland 42 Krankheitsfälle seit 1919, das sind etwa 4% der in den Braunsteinmühlen beschäftigten Arbeiter. Die Krankheitsfälle sind zum größten Teil sehr schwer, sie führen zu einer Erwerbsminderung von 80–100%. In einigen Fällen müssen Pflegezulagen gegeben werden, weil die Kranken dauernd auf die Pflege und Wartung durch andere Personen angewiesen sind. Die Aussichten hinsichtlich der Lebensdauer sind günstig, in bezug auf eine Heilung dagegen sehr ungünstig. Auffallend ist bei der chronischen Manganvergiftung, daß vorwiegend Arbeiter im Alter bis zu 30 Jahren erkranken und zwar schon nach einer Arbeitsdauer von 3–6 Monaten. Klinisch ist das Krankheitsbild interessant durch die Vielheit der Symptome. Wenn auch die Erscheinungen von seiten des Nervensystems im Vordergrund stehen, darf die Manganvergiftung nicht ausschließlich von seiten der Neurologen beurteilt werden. Nach meinen Beobachtungen lassen sich nämlich auch Veränderungen an anderen Organen feststellen und nicht zuletzt auch im Blutbild. Leider verbietet die Tagesordnung, jetzt einen Film vorzuführen, der Ihnen eine Reihe leichter und schwerer Fälle chronischer Manganvergiftung gezeigt hätte.

Herr Brusch (Halle/Saale):

Die Klinik Halle befaßt sich in ausgedehntem Maße mit den Gewerbeerkrankungen, insbesondere mit der Bleivergiftung. Das hat seinen Grund einmal darin, daß Halle gewissermaßen ein wissenschaftliches Zentrum für den mitteldeutschen Arbeitsraum darstellt, sodann, daß meine Klinik gemeinsam mit Herrn Paul Schmidt, dem Hygieniker unserer Universität das Problem der Bleivergiftung chemisch angeht. Gerade in bezug auf die methodische quantitative Bleiuntersuchung im Blute der Bleikranken verdanken wir Herrn Schmidt außerordentlich viel. Die Lage bei der Bleivergiftung erinnert mich sehr an die, als ich mit Schittenhelm im Jahre 1907/08 das Problem der Gicht anging. Ohne genaue Stoffwechseluntersuchungen und Blutanalysen war der sicheren diagnostischen Erfahrung der Gicht nicht beizukommen. Ganz ähnlich liegt es auch bei der Bleivergiftung. Man kann heute nicht ein Urteil über eine Bleivergiftung abgeben, wenn man nicht auch die Bleiausscheidung durch den Harn, durch den Kot und den Bleigehalt des Blutes kennt. Gewiß ist es nicht schwierig die akute Bleivergiftung mit den Darmspasmen, die Bleianämie, den Bleisaum, die Porphyrie klinisch zu diagnostizieren, wobei ich in der Hand des Kenners den getüpfelten roten Blutkörperchen einen bedeutenden Wert im Gegensatz zu Herrn Martini zuweisen möchte. Aber für das Gebiet der chronischen Bleivergiftung ist die alleinige klinische Diagnostik zur Beurteilung des Falles nicht ausreichend, insbesondere unter Berücksichtigung der Frage, ob der Bleikranke ohne Schaden wieder in seinen Beruf zurücktreten kann. Wollte man sich etwa nur auf die klinische Analyse verlassen, so würde man nicht den Verhältnissen gerecht und würde nicht imstande sein in vielen Fällen ein sicheres Urteil abzugeben. So hat jüngst erst mein Mitarbeiter an der Klinik Litzner gezeigt, daß man z. B. nicht aus den punktierten Erythrocyten

bei bleiverdächtigen Schrumpfnierenkranken etwas für die Bleidiagnose ableiten kann, da Schrumpfnieren auch ohne jede Bleiätiologie punktierte Erythrocyten aufweisen können. Nicht jede Nervenerkrankung muß unbedingt bei einem auf Bleivergiftung verdächtigen unbedingt die Folge einer solchen sein. Die chronisch Bleikranken haben in der Regel pathologisch erhöhte Bleiblutwerte (über  $6 \gamma$  in 100 ccm Blut  $\Rightarrow$   $0,06 \text{ mg } \text{‰}$ ); auch eine erhöhte Bleiausscheidung durch den Harn (über  $0,1 \text{ mg } \text{‰}$ ) ist bedeutungsvoll, wie die Untersuchungen von Litzner und Weyrauch an meiner Klinik lehren. Erhöhte Bleiausscheidungen durch den Stuhl erwecken dagegen den Verdacht auf perorale Bleiaufnahme, sei es zu Täuschungszwecken, sei es aus sonstigen Gründen. Hier muß ich betonen, daß auch das Bild des Ikterus und der großen Leber nicht in das Bild der gewerblichen Vergiftung hinein gehören, sondern den Verdacht erwecken, daß hier eine starke perorale Bleiaufnahme stattgefunden hat. Schon aus diesem Grunde empfiehlt sich die Feststellung der 24stündigen Bleiausscheidung durch den Kot, wodurch es gelingen kann, Simulanten zu entlarven, wie schon Herr Baader hier vorgebracht hat. Alles in allem kann die heutige Klinik bezüglich der Bleivergiftung nicht auf die quantitative Ermittlung der Bleiwerte verzichten. Die klinischen Krankheitsbilder gewinnen dadurch erst ihre Sicherheit in der Deutung. Bei der Behandlung der chronischen Bleivergiftung zeigt es sich weiter, daß die letzte Behandlung der Vergiftung das Herausnehmen des Kranken aus seinem Berufe, d. h. aus der Vergiftungsquelle ist.

Herr Pfeil (Leuna b. Merseburg):

Auf Grund einer 12jährigen Beobachtung von ca. 250 Bleilöttern, eines großen Gutachtermaterials und von ca. 100 gemeinsamen Untersuchungen mit Prof. Schmidt (Halle) (Blut-Urinalyse) erscheint es mir notwendig, die Frage der Hypertensionskrankheiten bei Bleieinwirkungen und Bleivergiftungen zu überprüfen. Wir wissen heute mit Sicherheit, daß Bleivergiftungen fast ohne Ausnahme mit einer Hypotension einhergehen, wenn wir von der Episode der Bleikoliken absehen. Schon dieser Umstand läßt es fraglich erscheinen, ob der bisher angenommene Mechanismus der Gefäßwirkung des Bleies berechtigt ist. Besonders von seiten der Landesgewerbeärzte wird heute die Hypothese aufgestellt, daß zwar schwerere Bleivergiftung nicht zu Bluthruckerkrankheiten führe, aber wohl die chronische Aufnahme von kleinsten Bleimengen, die subjektiv und klinisch keine Erscheinungen zu machen brauchten. Diese Ansicht wird vor allem auf Untersuchungen von Engel gestützt, die dieser in den gleichen Betrieben wie ich vornahm. Engel fand bei einer großen Anzahl Bleilöttern und auch schon bei jugendlichen Personen im 5. und 6. Berufsjahr ab steigend eine besondere Häufung von Bluthruckerhöhung. Im Gegensatz zu Engel konnte ich bei 250 Bleilöttern nur zwei Bluthruckerhöhungen feststellen, die bestimmt vererbt bzw. konstitutionell bedingt waren. Auch andere Autoren (Baader-Lasius, Zadek) halten Bluthruckerkrankungen bei Bleiarbeitern für äußerst selten. Gillmann erklärt auf Grund großer statistischer und vieler klinischen Untersuchungen die Bluthruckerhöhungen bei Bleiarbeitern als eine Legende, wenn man von der Episode der Bleikoliken absehe. Zur Klärung der Bleiwirkung auf die Gefäße wäre es sehr erwünscht, wenn von seiten der Kliniken eingehendere Untersuchungen im Sinne von O. Müller (Tübingen) angestellt würden, im besonderen auch capillarmikroskopische Forschungen. Die besonders von den Landesgewerbeärzten vertretene Ansicht, daß jede Bluthruckerkrankheit ursächlich immer auf chronische Bleiwirkung zurückgeführt werden müßte, wenn der Bleiarbeiter mehrere Jahre im Betrieb tätig gewesen wäre und auch dann, wenn nie irgendwie Bleivergiftungssymptome festgestellt worden wären, erscheint wissenschaftlich nicht haltbar, und kann nur zu üblen Auswirkungen auf alle an der Sozialversicherung Beteiligten führen. Die Blut- und Urinalyse nach Paul Schmidt kann nach unseren Erfahrungen die Kenntnis über die Art und Dauer der Bleiaufnahme und

-ausscheidung wohl vertiefen, sie wird aber nach meinen bisherigen Erfahrungen kaum ein ausschlaggebendes diagnostisches Mittel darstellen, denn sie versagt auch bei eindeutigen Bleivergiftungen. Auf der anderen Seite bedeuten hohe Bleiwerte in einer Leiche nicht, daß eine Hypertensionskrankheit ursächlich mit diesen hohen Bleiwerten in Zusammenhang stünde, denn es ist bereits im Sektionsmaterial wohl reichlich Blei gefunden worden, aber keine Spur von Gefäß- oder Nierensklerose. Herrn Schilling gegenüber möchte ich persönlich nur bemerken, daß der eine von ihm angeführte Gutachterfall einer schwersten Anämie mit Sensibilitätsstörungen und Lähmungserscheinungen an Armen, Beinen und Blase m. E. mit allergrößter Wahrscheinlichkeit keine Bleivergiftung war, sondern vermutlich eine funiculäre Myelose, die es wohl ebensowenig als Bleivergiftungsfolgen dürfte wie die Gicht. Die Entscheidung des RVA. in diesem Falle gegen Herrn Schilling erschien durchaus nicht verwunderlich.

Herr Prof. W. Heubner (Berlin):

Die von Martini erwähnten Versuche Almkvists können mich nicht bestimmen, die alte Lehre eines engen Zusammenhangs zwischen Dickdarmausscheidung und Dickdarmgeschwüren beim Quecksilber aufzugeben; eine Übertragung der Befunde vom Hund auf den Menschen ist gerade beim Dickdarm schwer möglich. Das Gießfieber ist nach meiner Ansicht im Prinzip dieselbe Erscheinung wie das Fieber nach intravenöser Injektion kolloidaler Metalle, nur daß die Reaktion von den Arnoldschen „Staubzellen“ und nicht von den Reticulumzellen ausgeht. Die Vergiftung der Braunsteinmüller darf man nicht mit experimentellen Vergiftungen durch Mangansalze in eine Reihe stellen; die Komplexaffinitäten von Manganoxydul und Mangansuperoxyd sind prinzipiell verschieden. Herrn Baader möchte ich darauf aufmerksam machen, daß die Beize mit Quecksilberverbindungen das Saatgut nicht gegen die Freßgier der Schweine, sondern gegen Schädigungen durch Mikroorganismen schützen soll.

Herr Volhard (Frankfurt a. M.):

Herr Martini hat einen unnötigen Gegensatz konstruiert. Ich habe nie gelehrt, daß das Blei die Epithelien der Niere schädigen könne, sondern nur behauptet, daß, wenn Krankheitserscheinungen oder Funktionsstörungen von seiten der Nieren auftreten, diese die Folge der allgemeinen Gefäßkontraktion sind. Die Bleinierenerkrankung läßt sich klinisch und anatomisch nicht von einer malignen Sklerose und genuinen Schrumpfniere unterscheiden. Eine Bleihypertonie vom Typus des essentiellen Hochdruckes mit dem diesem eigenen Mechanismus der Blutdrucksteigerung habe ich noch nicht gesehen.

2. Herr Martini hat ferner die therapeutischen Erfolge bei Metallvergiftung als dürftig bezeichnet. Das mag gelten für die chronischen Formen, gilt aber nicht für die akute Quecksilber- bzw. Sublimatvergiftung. Da ist im Gegenteil ein großer Fortschritt in der Behandlung zu verzeichnen.

Tierexperimente haben gelehrt, daß die Wirkung von Nierengiften paralytisiert werden kann durch Traubenzucker- und Alkaliinfusionen.

Ferner hat sich gezeigt, daß auch bei vollständiger Nekrose des Nierenepithels infolge Sublimat nach 5, 6, 7 Tagen eine erstaunliche Regeneration einsetzt. In der Tat stellt sich meist nach einer vollständigen Sublimatanurie am 5.—7. Tage die Diurese wieder ein. Aber die Harnmenge ist gering und die Konzentration schwerst geschädigt. Wir haben es mit einer Isostenurie zu tun und noch lange bleibt das spezifische Gewicht auf 1010 fixiert. Die große Gefahr des Zustandes besteht dann darin, daß trotz des Wiedereintritts der Diurese diese quantitativ nicht genügt, um die großen Mengen angestauter Harnschlacken auszuscheiden.

Denn es handelt sich hier nicht nur um eine Nierennekrose, sondern um eine schwere Gewebsschädigung mit Gewebserfall, die den Reststickstoffspiegel des Blutes rasch ansteigen läßt, auch wenn kein Gramm Stickstoff

mit der Nahrung eingeführt worden ist. Mit dieser schweren Gewebsschädigung geht nun ein mächtiger Abstrom von Chloriden aus dem Blut in die Gewebe Hand in Hand. Der Chloridspiegel des Blutes sinkt tief ab, und damit wird die Hg-Vergiftung zum Prototyp jenes merkwürdigen und rätselvollen Zustandes der „Azotämie infolge Kochsalzmangels“. Wenn man diesen Mangel behebt und vom ersten Tage ab außer Traubenzucker und Alkali auch noch Kochsalz in konzentrierterer (10<sup>0</sup>/<sub>0</sub>) Lösung in die Vene gibt, so kommt viel rascher und sicherer die lebensrettende postanurische Polyurie zustande.

3. Berichtet Herr V. noch über einen eigenartigen Fall von Argyrie der Schamgegend, die infolge prophylaktischer Einführung von Silberstäbchen in die Harnröhre entstanden und von dem Kranken für Filzläuse gehalten worden war.

Herr Prof. Kissling (Mannheim):

Die Momente, die bei dem Zustandekommen der Quecksilbervergiftung maßgebend sind, scheinen noch nicht vollkommen klar zu sein. Sehr interessant ist in dieser Beziehung der heute früh von Herrn Baader gezeigte Fall, in dem ein junges Mädchen sich nach Einspritzung von Quecksilber in die Vene große Quecksilberdepots gesetzt hatte und diese Depots jahrelang bestanden, ohne zu einer Quecksilbervergiftung zu führen. Das bestätigt mir eine andere Erfahrung, die wir in Mannheim bei der Firma Brown Boveri vor einigen Jahren machen konnten. Dort sind die Arbeiter in der Gleichrichterabteilung der fortgesetzten Einwirkung von ungeheuren Mengen von Quecksilber ausgesetzt, ohne daß sie erkrankten. Das Hg liegt überall herum, die Arbeitsanzüge stecken voll von Hg und die Leute haben selbstverständlich auch stets Hg an den Händen. Als Prophylaxe hatten wir angeordnet, daß die Leute vor dem Essen die Arbeitsanzüge ablegten, sich sorgfältig die Hände waschen, öfters badeten und außerdem war in den Räumen eine sehr kräftige Lüftungsanlage angebracht. Nun ereigneten sich vor 11 Jahren plötzlich Hg-Vergiftungen mittleren und schweren Grades und zwar etwa 16 Fälle und es war zunächst nicht erklärlich, wie diese Hg-Intoxikationen zustande gekommen waren, da sich die Arbeitsbedingungen nicht geändert hatten. Wir konnten dann feststellen, daß solche Leute erkrankt waren, die die Gleichrichter geöffnet haben, so lange diese noch erhitzt waren. Auf die Anordnung hin, die Gleichrichter erst abgekühlt zu öffnen, ereigneten sich in den ganzen weiteren Jahren keine Hg-Vergiftungen mehr. Es darf auch noch auf ein anderes Vorkommnis in Mannheim hingewiesen werden, das sich, wenn ich nicht irre, im Jahre 1908 bei dem dortigen Postamt ereignet hat. In einem Raum war ein Unterbrecher beschädigt worden und das Hg war auf den einfachen Holzboden und in die Ritzen gelangt. Eine größere Reihe von Beamten, die in diesem Raume arbeiteten, bekam z. T. außerordentlich schwere Hg-Vergiftungen, die zu hohen Ersatzansprüchen usw. geführt haben. Man sieht also aus diesen Beobachtungen, daß es das Hg allein nicht ist, das die Vergiftung hervorruft, sondern es muß außer einer besonderen Empfindlichkeit zum mindesten noch eine erhebliche Erwärmung des Hg hinzukommen; ob noch andere Faktoren eine Rolle spielen, vermag ich nicht zu sagen.

Herr Staehelin (Basel):

Die chronischen Vergiftungen durch Verbindungen des Quecksilbers sind den Vergiftungen durch chronische Aufnahme von reinem Quecksilber nicht gleichzusetzen. In einem Fall, den ich zusammen mit Zangger gesehen habe, entwickelte sich nach einmaligem Bespritzen mit quecksilberhaltigem Schlamm eine schwere chronische Erkrankung des Nervensystems. Das ist etwas anderes als die gewöhnliche chronische Quecksilbervergiftung.

Die schlagartige Wirkung intravenöser Calciuminjektionen, die ich auch gesehen habe, kann nicht durch die viel zu langsam erfolgende Fixierung des Bleis in den Knochen erklärt werden, sondern nur durch Wirkung auf die glatte Muskulatur.

Das Verbot des Innenanstrichs mit Bleifarben, das in Basel seit 20 Jahren besteht, beseitigt die Gefahr der Bleivergiftung bei Malern nicht, da sie teilweise durch Abkratzen alter Anstriche, teilweise durch illegale Verwendung von Bleifarben Gelegenheit zu Bleivergiftung haben. Auch die Bleivergiftungen im Buchdruckgewerbe, selbst bei Schriftsetzern, haben nicht aufgehört, da die Schriftsetzer gelegentlich Platten auseinandernehmen, also die von Herrn Baader als besonders gefährlich bezeichnete temporäre Bleiarbeit verrichten müssen.

Herr Prof. Koch (Frankfurt):

Chronische Thalliumvergiftung ist fast nur dem Hautkliniker bekannt, der Th-Verbindungen zur Epilation und Schweißbekämpfung anwendet. Seitdem in jüngster Zeit aber auch Th-Verbindungen zur Mäusebekämpfung, als imprägnierter Weizen überall leicht und billig zu erhalten sind, häufen sich die Fälle von akuter Vergiftung bei Selbstmord. Allein im letzten halben Jahr kamen an der Volhardschen Klinik drei Fälle zur Beobachtung. Gleich der erste ging auf qualvolle Weise zugrunde. Ein im Examen durchgefallener Student verschwiegen uns die Vergiftung und gab sie erst am 3. Tage zu, als sich eine starke Hyperästhesie der Fußsohlen entwickelte. Diese nahm in kürzester Zeit so stark zu, daß auch die geringste Berührung mit der Bettdecke mit lautem Aufschreien beantwortet wurde, und breitete sich auf Unter- und Oberschenkel sowie auf die Arme aus. Schwerste Blepharitis und Conjunctivitis und am 6., letzten Tage, Neuritis retrobulbaris mit völliger Erblindung, aber sonst außer dem Erlöschen der Patellarreflexe kein krankhafter neurologischer Befund. Tod bei vollem Bewußtsein nach wiederholtem Kreislaufkollaps. Die beiden anderen Fälle zeigten nur schnell vorübergehende Parästhesien. Daß diese Vergiftungen in der Regel gut ausgingen, liegt einmal daran, daß es nicht leicht ist, die genügende Menge Weizen zu essen, dann daß es gelingt, den größten Teil der Körner durch Abfuhrmittel zu entfernen, weil der Kranke den Entschluß bald bereut und sich rechtzeitig in ärztliche Behandlung begibt.

Die Feststellung der Art des Giftes machte im ersten Falle auch bei den Apotheken die größte Schwierigkeit; es muß also unbedingt die Forderung erhoben werden, die Packung genügend zu kennzeichnen.

Herr Pentschew (Sofia):

Herr Prof. Heubner hat geglaubt, die Theorie Walter Straubs über die „Summation der Reize“ oder wie man vielleicht besser sagen könnte, über die „Summation der Schädigungen“, als Erklärung der chronischen Bleivergiftung ablehnen zu können.

Versuche, die Herr Kassowitz und ich vor nicht langer Zeit unternommen haben, möchte ich als Stütze der Straubschen Theorie anführen. Spritzt man Kaninchen suboccipital im Verlaufe von Wochen geringste Mengen lösliche Bleisalze, so zeigen die Tiere zunächst keinerlei Erscheinungen und sind von normalen Tieren nicht zu unterscheiden. Nun kommt aber bei fortlaufender Injektion derselben Dosis ein Augenblick, bei welchem diese an sich unwirksame Dosis plötzlich bei den vorbehandelten Tieren starke Krämpfe hervorrufft und im Verlauf von kurzer Zeit gehen die Tiere zugrunde.

Aus diesen Versuchen haben wir den Schluß gezogen, daß das Gehirn durch die Wirkung geringer, an sich belangloser Bleimengen, diesem Metall gegenüber überempfindlich werden kann. Diese Feststellung kann vielleicht das Auftreten von klinischen Erscheinungen, längere Zeit nach Aufhören jeglicher exogenen Bleiwirkung, verständlicher machen.

Herr Martini meinte, daß sich bei der chronischen Bleivergiftung eine Lebercirrhose durch Arteriosklerose der Lebergefäße ausbilden kann. Auch die anatomischen Veränderungen im Gehirn hat Referent z. T. mit Hirngefäßveränderungen in Zusammenhang zu bringen versucht. Mir scheint

diese Auffassung anatomisch ungenügend begründet. Was die Leber anbelangt, so ist es so, daß selbst das Auftreten einer ausgedehnten Arteriosklerose dieses Organs, das meines Erachtens nie beobachtet worden ist, nicht zu einer Lebercirrhose führen kann und zwar wegen den besonderen Blutverordnungsverhältnissen der Leber. Auch im Gehirn treten bei der chronischen Encephalopathia saturnina keine Gefäßveränderungen auf, die man mit denen bei der vaskulären Schrumpfniere vergleichen könnte. Die einzige einwandfreie anatomische Veränderung, die das Blei im Z. N. S. hervorruft, ist die starke Schädigung der Vorderhornzellen. Diese Veränderung beobachtet man aber nur bei der experimentellen Bleivergiftung. Die pathologische Anatomie der Encephalopathia chronica saturnina des Menschen ist zu dürftig, um irgendwelche Schlüsse pathogenetischer Art zu gestatten.

Herr Schretzenmayr (Rostock):

Die Beobachtung eines der seltenen Fälle von akuter Bleivergiftung gab uns Gelegenheit zu interessanten Rückschlüssen auf die Theorie und Therapie der chronischen Bleivergiftung: Eine Gravida (mens IV) nahm zu Abortivzwecken eine Messerspitze voll Bleioxyd und es entwickelte sich ein außerordentlich schweres Krankheitsbild mit Bleiimbibition, Tag und Nacht ununterbrochen dauernden Koliken, spastischem Ileus, Anämie mit 63000 Tüpfelzellen, Nephritis, Hämatoporphyrinurie, Urobilinurie, Lähmungserscheinungen, encephalopathischen Symptomen usw. Es wurde zuerst versucht, das Gift aus dem Körper zu entfernen, aber innerhalb von 9 Tagen dieser Therapie verschlimmerte sich der Zustand derartig (das Hb sank auf 29% ab), daß der Exitus unaufhaltsam schien. Im Sinne der amerikanischen Autoren Aub, Minot, Fairhall und Retznikow verzichteten wir deshalb zunächst bewußt auf die Ausscheidungsmöglichkeit des Giftes und waren bestrebt, durch große Calciumgaben das Blei aus dem Blut in die Depots zu drängen. Vom Tage der Calciumtherapie änderte sich das Krankheitsbild fast schlagartig. Das Hb, das bisher immer abgesunken war, stieg bereits in den nächsten Tagen an, die Koliken verschwanden allmählich, auch die übrigen Symptome außer der Bleiimbibition gingen zurück. Nach 1½ Monaten Calciumtherapie setzten wir Calcium ab, um jetzt die Giftauusscheidung zu ermöglichen und nach weiteren 1½ Monaten war die Patientin praktisch geheilt, es wurde sogar zu normaler Zeit ein gesundes, in der Entwicklung allerdings zurückgebliebenes Kind geboren.

Wir sehen in diesem unfreiwilligen Experiment am Menschen, insbesondere in dem Verhalten des objektiven Gradmessers des Hb-Wertes von klinischer Seite eine Stütze für die Anschauungen der amerikanischen Autoren. Wenn man auch die gute Beeinflussungsmöglichkeit der Bleikolik durch Calcium als „unspezifische“ Wirkung erklären kann, so spricht in diesem Fall die Besserung der schweren Bleianämie und des ganzen Krankheitsbildes durch Calcium doch für eine „spezifische“ Calciumwirkung im Sinne der amerikanischen Autoren. Diese Erfahrungen ermutigen dazu, die Calciumtherapie auch bei allen mehr akuten Zuständen der chronischen Bleivergiftung zu versuchen.

Symptomatologisch erwähnenswert ist bei diesem Fall die Bleiimbibition der erkrankten Tonsille, während die gesunde Tonsille verschont blieb, sowie eine Graufärbung der Skleren, die mit dem Verschwinden des Bleisaumes und der Tonsillenimbibition wieder zurückging.

Herr Heubner, (Berlin) Schlußwort:

Herrn Pentschew sei erwidert, daß ich die Summation zahlreicher Schädigungen bei der chronischen Metallvergiftung nicht bestritten habe, daß aber diese Auffassung chronischer Vergiftungen auch nicht von Straub stammt; nur die von Straub aufgestellte Beziehung zwischen der Summation von Schädigungen und einem gleichmäßigen Metallstrom wurde abgelehnt. Die von Herrn Kissling beobachteten Unterschiede der Schädlich-



keit eingeatmeten Quecksilbers möchte ich — neben individuellen Empfindlichkeitsunterschieden — vor allem auf Unterschiede der Temperatur zurückführen, denen das Quecksilber bei verschiedenen technischen Prozeduren ausgesetzt ist: je nach der Temperatur variiert die verdampfende Menge und damit die Dosis des eingeatmeten Giftes sehr erheblich. Bei der Calciumbehandlung der Bleikolik dürfte eine unmittelbare Wirkung des Calciums auf neuromuskuläre Apparate im Darm vorliegen.

Die von Herrn Baader in Vertretung Zanggers hervorgehobene Notwendigkeit, in der klinischen Anamnese eine raschere Anpassung an die Fortschritte der Technik anzustreben, möchte ich ebenfalls dringend betonen und vor allem auch um Berücksichtigung der Konsequenzen für den Unterricht und die Prüfungen bitten. Ich stimme mit Zangger in der starken Empfindung unserer Unzulänglichkeit gegenüber den aus der Entwicklung der Technik erwachsenden Anforderungen und unserer moralischen Belastung durch diese Unzulänglichkeit überein.

Herr Martini (Bonn) Schlußwort:

Eine der Grenzen, die ich meinem Vortrag stecken mußte, war die, daß ich alles Symptomatologische nur in zweiter Linie bringen konnte. Das ist der Grund, warum ich auch der basophilen Punktierung nicht die ausführliche Behandlung widmen konnte, die Herr Schilling gewünscht hätte; die Basophilen haben uns, wie ich es schon in meinem Vortrag erwähnte, recht wenig Aufschlüsse gebracht über die Pathogenese der Bleikrankheit. Auch sind die bisher über Basophilie mitgeteilten absoluten Zahlen durch die Untersuchungen, die von Brückner und auch an meiner Klinik angestellt wurden, so problematisch geworden, daß sie nur mit größter Zurückhaltung verwendet werden können. Herr Naegeli hat mich nicht richtig verstanden, wenn er meinte, die wichtige unterschiedliche Bedeutung für Bleikrankheit und Bleivergiftung nochmals betonen zu müssen; ich habe wörtlich auseinandergesetzt, daß Basophilie kein Zeichen für Bleikrankheit ist. Die Tierversuche von Behrens sind mit anderen quantitativen Untersuchungen (Minot, Weyrauch, Litzner usw.) schwer vergleichbar, weil die Behrensche Methodik zu kurzfristige Versuchsanordnungen zuläßt; seine Einwände gegen die kausale Wirkung der Ca-Therapie werden widerlegt durch die Resultate Minots und durch Untersuchungen an der Hallenser und Bonner Klinik. Bei akuter Bleivergiftung mag die Gefäßwirkung des Ca zur Erklärung des Erfolges genügen, nicht aber bei chronischer Bleikrankheit. Herrn Baader ist recht zu geben, daß die Entlarvung von Bleibetrügern in Zukunft energischer angestrebt werden muß; ich halte es für möglich, daß auch die quantitative Bleibestimmung im Blut dabei wichtige Anhaltspunkte liefern kann, falls es gelingt, einwandfrei Höchstwerte der Bleikonzentration im Blut zu finden, die nach bestimmten Abständen von der letzten gewerblichen Bleiaufnahme noch im Blut vorkommen können. Aber auch dann, wenn man die Häufigkeit von Bleibetrug bejaht, geht es nicht an, so wie Herr Brugsch zu behaupten, „die chronische Bleivergiftung hat keinen Ikterus, und wenn Ikterus dabei beobachtet wird, so liegt Betrug vor“; eine solche Behauptung wird nach logischen Regeln schwer beweisbar sein. Herrn Volhards Bemühen, die therapeutische Beeinflussbarkeit der Hg-Vergiftung an der Sublimatniere zu beweisen, ist ein Versuch am untauglichen Objekt; Sublimat unterliegt als Salz ganz anderen Gesetzen als das elementare Hg, von dem allein ich heute gesprochen habe. Wenn mir schließlich von experimentell-neurologischer Seite entgegengehalten worden ist, daß das Tierexperiment meine Ansichten über die Gefäßbeteiligung bei der Bleiencephalopathie widerlege, so verweise ich dazu auf meine Ausführungen, in denen ich auseinandergesetzt habe, daß die fast rein ektodermalen Läsionen der kurzfristigen Tierexperimente nichts aussagen können gegen die Befunde, die bei den viel länger dauernden menschlichen Bleivergiftungen erhoben worden sind.

Herr Baader (Berlin) Schlußwort:

Herr Martini hat bei Besprechung der Schwermetallvergiftungen mit verhältnismäßig niedrigem Atomgewicht die Zinkvergiftung als sog. Gießfieber erwähnt und gesagt: „Die Erforschung des Zinkfiebers ist experimentell überhaupt noch kaum angegangen. Trotzdem kann kein Zweifel bestehen, daß es sich um eine Aufnahme von Zinkdämpfen handelt, denn die ganze Erscheinung ist bei anderen Zinkarbeitern völlig unbekannt“. Diese Annahmen sind nicht ganz zutreffend. Denn das Auftreten gewerblichen Zinkfiebers ist auch bei anderen Zinkarbeitern ebenso wie bei Gießern bekannt, z. B. ist verschiedentlich bei deutschen Hafendarbeitern an der Waterkant, die Zinkoxyd in Säcke verluden, durch Inhalation von feinstem Zinkoxydstaub Fieber erzeugt worden. Im übrigen haben wir uns seit 5 Jahren auf meiner Gewerbekrankenabteilung eingehend mit der Erforschung des Fiebers durch Metalldämpfe und Metallstaub beschäftigt. Ein Teil der Ergebnisse ist durch Sa fir als Heft 338 der Veröffentlichung der Medizinalverwaltung unter dem Titel: „Unsere heutigen Kenntnisse vom Gießfieber“ im vorigen Jahre publiziert worden. Da sie also gedruckt vorliegen, kann ich mich kurz fassen und auf sie verweisen.

Fieber bei Schwermetallvergiftungen ist auch sonst häufiger als allgemein bekannt. Unter 300 chronischen Bleivergiftungen, die wegen ihrer Schwere längere Zeit klinisch auf meiner Abteilung lagen, sah ich 18 mal Fieber bis 39°. Die Kenntnis dieser Reaktion ist nicht unwichtig, da allzuoft der Arzt bei Auftreten von Fieber nur an eine Infektion denkt. Auch bei Koliken hat gleichzeitig bestehendes Bleifieber zur Annahme eines entzündlichen Prozesses in der Bauchhöhle geführt und zwecklose Laparatomie wegen angeblicher Cholecystitis oder Appendicitis veranlaßt.

Ergänzen muß ich auch die Meinung von Herrn Martini, daß Bariumvergiftung nur als Medizinalvergiftung vorkomme. Ich erinnere mich sogar einer tödlichen gewerblichen Bariumvergiftung eines Bariummühlenarbeiters in Berlin, die viel Aufsehen machte.

Die Annahme von Herrn Martini, daß bei der Wismutvergiftung ebenso wie bei der Quecksilbervergiftung das Blut keine Veränderungen aufweise, möchte ich dahin berichtigen, daß bei beiden Vergiftungen nicht selten Tüpfelzellen im roten Blutbild sich finden, worauf auch Derra aus der Leipziger Universitäts-Klinik speziell für die Wismutvergiftung hingewiesen hat. Freilich sind die Tüpfelzellen bei den Schwermetallvergiftungen durch Quecksilber und Wismut längst nicht so häufig und niemals so zahlreich wie bei der chronischen Bleivergiftung anzutreffen.

Wie wertvoll die Beachtung der Tüpfelzellen für die Aufdeckung einer Bleivergiftung mitunter ist, hat Herr Schilling in seinem schönen Beispiel der Trinkwasservergiftung anschaulich eben aufgezeigt. Herr Naegeli möchte ich danken für das Eingehen auf die versicherungsrechtlich nötige Unterscheidung zwischen Bleiträgertum und Bleivergiftung. Das von ihm bei besonders schwer bleivergifteten Meerschweinchen beobachtete Ausbleiben des Erscheinens von Tüpfelzellen, die er als eine toxische Lähmung der Erythropoese auffaßt, habe ich beim Menschen auch bei schwersten frischen Vergiftungen noch nicht erlebt. Die Beobachtung von Herrn Staehelin, daß trotz Bleifarbenverbots für Innenanstriche, das seit 20 Jahren in der Schweiz besteht, Maler durch das gleichfalls verbotene Abkratzen alter Bleifarbenanstriche und durch private Bleifarbenarbeiten nicht selten bleikrank werden, trifft auch für Deutschland zu. Beachtenswerter noch ist das Abbrennen bleihaltiger Farben.

Auf die sehr interessante Frage von Herrn Veil, ob das als antiluetisch bekannte Quecksilber bei chronischer Quecksilberintoxikation vielleicht eine latente luetische Erkrankung neurotrop wandelt, kann ich erwidern, daß ich bei meinem Aufenthalt in dem spanischen Quecksilbergrubenbezirk von Almadén, wo praktisch alle Berg- und Hüttenleute der Hg-Minen mit Quecksilberdepots behaftet sind und mehr oder minder Zeichen von

chronischer Quecksilbervergiftung bieten, besonders auf die Beziehungen von Merkurialismus zur Lues geachtet habe. Es ist mir nicht erinnerlich, daß in Almadèn metaluetische Erkrankungen bekannt waren. Wohl aber ist es bemerkenswert, daß die Almadèner Grubenarbeiter, welche ein Jahrhundertlang altes Privileg der Befreiung vom Militärdienst besaßen, das erst der spanische Diktator Primo de Rivera für erloschen erklärte, bei dem Marokkofeldzug der Spanier im Riffgebiet in den Militärbordellen sich schnell an Lues infizierten und die Lues in Almadèn verbreiteten, trotzdem sie sowohl wie ihre Frauen durch die ständige Quecksilberatmosphäre der Gruben „prophylaktisch“ mit Quecksilber geschwängert waren. Die Almadèner Ärzte mußten ferner die Beobachtung machen, daß eine Behandlung der Lues mit Hg salicyl. Spritzen sich als unmöglich erwies, weil die Patienten gegen Quecksilber übersensibilisiert waren und eine einzige Einspritzung genügte, um schwere Vergiftungserscheinungen in Form von blutigen Durchfällen, Blut- und Eiweißharnen, Fieber usw. auszulösen. Die Ärzte in Almadèn sprechen daher dem Quecksilber jeden Wert als Antilueticum ab. Herrn Kießling ist beizustimmen, daß erhöhte Raumtemperatur und Erwärmung wegen der dadurch vermehrten Menge des Quecksilberdampfes ein sehr wichtiges und beschleunigendes Moment zum Erwerb einer Quecksilbervergiftung darstellt. In den großen Hg-Minen kommen schwere Vergiftungsfälle mit starkem Zittern gerade dort vor, wo nicht für ausreichende Luftkühlung gesorgt ist.

Endlich möchte ich Herrn Koch danken, daß er den von ihm mitgeteilten tragischen Todesfall durch Thallium, dessen Vorhandensein in dem imprägnierten Weizen zunächst nicht bekannt war, gleichfalls zu der Forderung benutzt, den Deklarationszwang für Gifte einzuführen. Ich würde es für sehr wertvoll halten, wenn als Ergebnis der heutigen Tagung der Aussprache über Schwermetalle die ärztliche Front, welche den staatlichen Deklarationszwang für Gifte fordert, eine recht große würde.

### XLIII.

Aus der Inneren Abteilung des städt. Katharinenhospitals Stuttgart.  
(Direktor: Prof. Dr. K. Beckmann.)

## Über den Einfluß der Eisendosierung auf Eisenstoffwechsel und Blutbild bei sekundären Anämien.

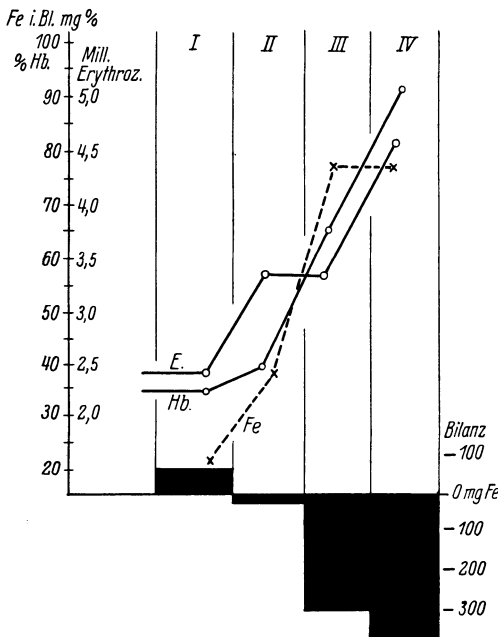
Von

A. Hermann Müller (Stuttgart).

Mit 1 Abbildung.

Wir haben Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel bei Anämien verschiedener Genese, über die Beckmann im Jahr 1930 hier berichtet hat, fortgesetzt. Beckmann stellte seinerzeit Bilanzen des Eisenhaushaltes bei perniziöser und sekundärer Anämie einander gegenüber und konnte zeigen, daß es bei der sekundären Anämie im Gegensatz zur Perniciosa bei Kombination therapeutischer Lebergaben mit Eisen zu einer überschüssigen Eisenausscheidung kommt. Im Zusammenhang mit diesen Beobachtungen interessiert die Frage, wie sich der Eisenstoffwechsel bei Steigerung der Eisenzufuhr zu größeren Fe-Dosen gestaltet. In den letzten Jahren hat u. a. Schulten auf die Wirksamkeit großer, ja maximaler Eisendosen bei manchen sekundären Anämien aufmerksam gemacht.

Wir können diese klinischen Erfolge bestätigen. Eine endgültige Lösung hat jedoch die Frage nach der optimalen Eisendosierung noch nicht gefunden. Andere Untersucher, zuletzt F. Reimann und F. Fritsch, berichteten wieder, daß klinisch mit kleineren Eisendosen durchaus dieselben Erfolge zu erzielen seien, wie mit großen Eisenmengen. Unsere letzten Untersuchungen betrafen nur sekundäre Anämien. Wir haben neben weiteren Beobachtungen über das Verhältnis von Erythrocyten- und Hämoglobingehalt des Blutes zum Bluteisenspiegel versucht, eine bilanzmäßige Erfassung des Eisenhaushaltes bei Anämien unter dem Einfluß der Leber- und Eisentherapie zu erreichen. Es wurde mit Hilfe



genauer Eisenbilanzen der Einfluß der Dosierung des Eisens auf die regenerativen Vorgänge bei sekundären Anämien untersucht. Das Eisen wurde stets als Ferrum reductum gegeben. Als Leberpräparat haben wir vorwiegend das Ferronovin angewandt.

Die Untersuchungen gestalteten sich so, daß in einer Vorperiode, während der die Anämie unbehandelt blieb, der Eisengehalt des Blutes und das rote Blutbild mehrfach kontrolliert wurden. Zugleich wurde an 3 Tagen hintereinander die gesamte Eisenzufuhr und die -Ausfuhr im Harn und Kot genauestens bestimmt. Konnte eine spontane Regeneration

ausgeschlossen werden, dann wurde in gleicher Weise neben der Kontrolle des roten Blutbildes der gesamte erfaßbare Eisenstoffwechsel unter der genannten Leberbehandlung ebenfalls wieder in dreitägiger Periode untersucht. In dieser Periode betrug die tägliche Eisenzufuhr neben dem Nahrungseisen 0,12 g. In einer dritten Periode wurde neben dem Leberpräparat 1,5 g Ferrum reductum gegeben. In einer vierten Periode wurde diese Eisendosis verdoppelt.

In früheren Untersuchungen wurde bereits festgestellt, daß bei bilanzmäßiger Betrachtung bei sekundärer Anämie im unbehandelten Stadium eine Fe-Retention im Organismus stattfindet. Wie sich der Eisenstoffwechsel nun bei Zufuhr von kleinen und großen Dosen von Eisen verhält, zeigt die Abbildung. Der obere Teil enthält die Werte für Bluteisen, Hämoglobin und Erythrocyten, unten sind die Bilanzwerte dargestellt. Sie sehen, wie unter der Leberbehandlung der zweiten Periode,

mit der die übliche Eisendosis von 0,1 bzw. 0,12 g Fe gegeben wurde, ein geringfügiger Anstieg des Bluteisens stattfindet, während der Hämoglobingehalt nur um 5% und die Zahl der Erythrocyten um etwa 900000 ansteigen. Die in der Vorperiode bei allen Fällen beobachtete geringgradige Eisenretention schlägt in der zweiten Periode bereits in eine negative Bilanz um. Wir sehen nun, wie in den beiden folgenden Perioden diese überschüssige Ausscheidung von Eisen eine recht erhebliche wird, und zwar ist sie um so ausgiebiger, je größer die zugeführte Eisendosis ist. Bemerkenswert ist, wie sich hierbei das Eisen im Blut verhält: in der dritten Periode, in der täglich  $1\frac{1}{2}$  g Eisen verabreicht wurde, zeigt sich ein außerordentlicher Anstieg des Bluteisens von 38 auf 75 mg%. Auch das Hämoglobin steigt an, während die Erythrocytenzahl vollkommen unbeeinflusst bleibt. Erst in der letzten Periode erreichen die Erythrocyten die Norm, auch der Anstieg des Hämoglobins hält hiermit Schritt. Dagegen zeigt sich auch hier deutlich die in den meisten Fällen beobachtete Unabhängigkeit des Eisengehaltes im Blut von den übrigen Blutwerten: wir sehen, wie das Bluteisen unter Verdoppelung der Eisenzufuhr bei dem erheblichen Anstieg des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen gänzlich unverändert bleibt.

Aus dem Resultat unserer Untersuchungen kann demgemäß folgendes abgelesen werden: Jene Anämien von sekundärem Typ, die auf kleine Eisengaben von etwa 0,1 g, eventuell in Kombination mit der Leberbehandlung nicht prompt reagieren, lassen eine viel raschere Blutregeneration erkennen, wenn die Eisenzufuhr zu größeren Dosen gesteigert wird, wie dies in den letzten Jahren auch von Schulten befürwortet wurde. Dabei darf angenommen werden, daß diese Steigerung der Eisenzufuhr auch eine gesteigerte Mobilisierung von Depot Eisen zur Folge hat, das ohne diese vermehrte Eisenzufuhr offenbar unwirksam bleibt. Da wir feststellen konnten, daß die Eisenausscheidung umso überschüssiger ist, je größer die Eisenzufuhr war, so kann man sagen, daß das Negativwerden der Eisenbilanz überhaupt als Ausdruck einer Depotmobilisation aufgefaßt werden darf. Daß darüber hinaus neben der Mobilisation — oder durch diese — auch eine Aktivierung zuvor unwirksamer Eisenbestände des Organismus durch Zufuhr großer Eisengaben erreicht werden kann, zeigt der klinisch-hämatologische Verlauf.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß wir bei der Behandlung sekundärer Anämien mit Leberpräparaten unter Zusatz von Eisen in größeren Dosen eine raschere Regeneration des roten Blutbildes sahen, als dies nach Anwendung lediglich kleiner Fe-Gaben der Fall war. Auch die bilanzmäßige Betrachtung des Eisenhaushaltes bei sekundären Anämien spricht durchaus für die Anwendung großer Eisendosen.

## XLIV.

**Über die Teilnahme des „abspaltbaren Eisens“  
am Atemzyklus des Blutes.****Ein Beitrag zur Oxydationskatalyse.**

Von

**H. W. Bansi und M. Rohrlich (Berlin).**

Mit 3 Tabellen.

Abderhalden hatte bereits im Jahre 1898 festgestellt, daß im Blute der verschiedensten Tiere der aus dem Hämoglobin errechnete Eisengehalt niedriger lag als der bei der Analyse gefundene Eisenwert. Die Differenz betrug bei seinen Analysen für Kaninchenblut 6%, für Pferdeblut 3,6% des Hämoglobineisens. Diesen Befunden hatte man längere Zeit keinerlei Bedeutung zugemessen, bis erst in den letzten Jahren Starkenstein, Lintzel und Barkan sich mit dem Eisenstoffwechsel näher beschäftigten. Vor allem zeigte sich, daß dieses über den nach dem Hämoglobingehalt errechneten Eisenanteil vorhandene Resteisen aus dem Blute leichter abspaltbar ist und bereits im Gegensatz zu dem am Hämoglobinmolekül fest verankerten Fe sowohl durch Säuren wie durch Alkalien leicht in ionisierte Form übergeführt werden kann. Barkan schlug daher für diese Fraktion des Bluteisens, die sich vorwiegend in den Erythrocyten befindet, die Bezeichnung „leicht abspaltbares Eisen“ vor. Die Menge dieses abspaltbaren Eisens wurde von Barkan mit 1,7 mg% im Mittel (beim Menschen), von Starkenstein mit 1,9 mg% (im Kaninchenblut) von Dominci im Menschenblut zwischen 0,92 und 4,46 mg% ermittelt. Wir selbst fanden im Menschen-, Hunde-, Hammel- und Rinderblut Mengen zwischen 0,5–3,5 mg%. Abweichungen von der Norm ließen sich für einzelne Krankheitsgruppen bisher noch nicht feststellen, vor allem fanden sich bei den Anämien in unserem zwar noch kleinen Material keine anormalen Werte. Erst große Reihenuntersuchungen werden ergeben können, ob innerhalb der noch sehr weit gerechneten „normalen“ Schwankungsbreite sich nach der einen oder anderen Seite dieser Zone hin konstante Abweichungen für einzelne Krankheitsbilder finden lassen.

Auf die Methode, die wir zu unseren Eisenbestimmungen verwendeten, sei im Rahmen dieses kurzen Referates nicht näher eingegangen. Wir möchten nur erwähnen, daß wir das Blut im Verhältnis 1:4 mit 10%iger Schwefelsäure versetzt 3 Stunden stehen ließen und dann nach Enteiweißung mit 30% Trichloressigsäure und scharfem Zentrifugieren das als dreiwertiges Ion gelöste Eisen als Eisenrhodanid mit einer Titanochloridlösung mit Hilfe einer von Roman angegebenen Bürette titrierten. Um uns davon zu überzeugen, daß der im Koagulum bei der Enteiweißung

anfallende Eisenanteil dem Hämoglobineisen und nur diesem allein entsprach, wurde nach Veraschen des Koagulums mit Perhydrol und konzentrierter Schwefelsäure im Rückstand ebenfalls eine Eisenanalyse durchgeführt. Entsprach das leicht abspltbare Eisen doch einem labileren Anteil des O<sub>2</sub>-aufnehmenden Hämoglobins, so durfte der im Koagulum anfallende Eisenanteil und der aus der Sauerstoffbindung errechnete Eisenanteil nicht derselbe sein. Wie man aus Tabelle 1 ersehen kann, stimmen aber der aus dem Koagulum und der aus der Sauerstoffbindung des Blutes errechnete Eisenanteil völlig überein. Das abspltbare Eisen entstammte demnach nicht dem an der Sauerstoffübertragung teilnehmenden Blutfarbstoff.

Nebenbei sei erwähnt, daß unserer Berechnung in Tabelle 1 folgende Beziehungen zugrunde gelegt sind:

100 klinische Einheiten Hämoglobin binden 18,5 ccm O<sub>2</sub>,

100 klinische Einheiten Hämoglobin entsprechen 13,9 g Hämoglobin in Substanz.

13,9 g Hämoglobin enthalten 46,8 mg% Fe.

Tabelle 1.

	Fe im Koagulum mg %	Hämoglobin berechnet		O <sub>2</sub> -Gehalt ccm	O <sub>2</sub> :Fe	Abspltbares Fe mg %
		aus Fe	aus O <sub>2</sub> -Bindung			
1	43,75	93,6	95	17,6	403	1,20
2	38,3	81,6	82	15,3	400	2,54
3	32,8	70,0	69	12,7	399	3,50
4	40,05	86,5	88	16,2	402	1,40
5	43,0	93,0	93	17,15	399	0,90

1 g Eisen müßten demnach 401 ccm Sauerstoff binden. (Barcroft.) Außer diesem analytischen Befund sprechen noch das Fehlen der Porphyrinreaktion sowie die Unabhängigkeit des abspltbaren Eisens vom Hämoglobingehalt gegen dessen direkte Zugehörigkeit zum Hämoglobin. (Barkan.) Selbstverständlich möchten wir damit nichts darüber aussagen, inwieweit dieses abspltbare Eisen am Aufbau bzw. Abbau des Hämoglobins teil hat.

Nachdem aus den oben angeführten Gründen ausgeschlossen werden konnte, daß das „abspltbare Eisen“ nur einen bei den präparativen Maßnahmen künstlich abgetrennten Anteil des Blutfarbstoffs darstellte, legten wir uns die Frage vor, ob dem abspltbaren Eisen die Rolle eines Oxydationskatalysators zukomme. Da das Hämoglobin kaum ein erhebliches Oxydationsvermögen besitzt (Willstätter), andererseits seit den grundlegenden Arbeiten Warburgs das Eisen und vor allem dessen Wechselspiel in seiner Wertigkeit für das Zustandekommen der Atmung und somit der biologischen Oxydationen im weitesten Sinne in Frage kommt,

lag es nahe, daß dieses Resteisen in irgend einer Weise am Atemzyklus des Blutes bei seinem Strom durch den lebenden Organismus beteiligt sei. Wir suchten daher zuerst die Wertigkeit des abspaltbaren Eisens in den verschiedenen Abschnitten des Kreislaufs zu bestimmen. Während in dem an der Luft mit Sauerstoff gesättigten oder in dem direkt aus der Arterie entnommenen Blute das Resteisen ohne weitere oxydative Maßnahmen als dreiwertiges Eisen vorlag, war in dem der Vene unter Paraffin entnommenen Blute die Menge des abspaltbaren dreiwertigen Eisens stets viel geringer. Besonders fiel uns dies im stark sauerstoffverarmten Venenblute bei Herzinsuffizienten auf, wo gelegentlich überhaupt kein dreiwertiges Resteisen mehr nachweisbar war. Veraschte man jedoch die schwefelsaure Lösung oder oxydierte sie nachträglich mit Wasserstoffsuperoxyd, so wurde wieder dieselbe Menge an abspaltbarem Eisen gefunden, wie sie sich nach Arterialisierung desselben venösen Blutes ergeben hatte (s. Tabelle 2). Der Vollständigkeit halber prüften wir die aus dem Venenblut gewonnenen schwefelsäurehaltigen Auszüge mit  $\alpha$ - $\alpha$ -Dipyridyl im schwach alkalischen Milieu auf die Anwesenheit von zweiwertigem Eisen und fanden die Reaktion in den reduzierten Blutproben positiv. Ein quantitatives Maß ließ sich mit dieser als Orientierung gedachten Probe natürlich nicht gewinnen. Wir sind damit beschäftigt, auch für das zweiwertige Eisen eine quantitative Methode auszubauen.

Aus den auf diese Weise erhaltenen Ergebnissen geht somit einwandfrei hervor, daß das abspaltbare Eisen auf dem Wege durch die Haargefäße seine Wertigkeit wechselt.

Tabelle 2.

Name	Krankheit	Fe als Fe <sup>III</sup>	Fe als Fe <sup>III</sup>
		in der ungestauten Vene mg %	nach Oxydation bzw. Arterialisierung mg %
M.	Unterleibskrebs . . . . .	0,82	1,92
O.	Basedow . . . . .	0,60	1,80
R.	Diabetes . . . . .	1,02	2,56
Ha.	Herzinsuffizienz . . . . .	—	2,20
He.	„ . . . . .	—	1,16
R.	„ . . . . .	—	1,33
Sch.	Apoplexie . . . . .	0,75	1,40
			1,40
			direkt aus der Arterie

Daß das Eisen in den Erythrocyten etwa als zwei- oder dreiwertiges Ion vorliegt, kann mit Sicherheit abgelehnt werden, da alle direkten Proben zum Nachweis dieser Ionen negativ ausfielen und dreiwertige Eisen-Ionen nach den Ausführungen von Herrn Prof. Heubner gar nicht im Organismus existenzfähig sind. Es ist vielmehr anzunehmen, daß das Eisen im Organismus in einer Komplexbildung vorliegt, die



aber im Gegensatz zum Hämoglobin viel lockerer ist und schon durch Säuren und Alkalien leicht gesprengt werden kann.

Wir stellten uns nun die Aufgabe, die Beziehungen des dreiwertigen Eisens zum Sauerstoffgehalt oder besser gesagt zur Sauerstoffspannung seines Milieus festzustellen. Zu diesem Zwecke verfahren wir wie bei den Tonometerversuchen zur Bestimmung der Sauerstoffdissoziationskurve des Hämoglobins. Wir verarbeiteten das Blut bei verschiedenen Sauerstoffspannungen und einer  $\text{CO}_2$ -Spannung von ca. 40 mm Hg, fingen das im Tonometer bei 37° 15 Minuten gedrehte Blut unter Paraffin auf und bestimmten in der früher angegebenen Weise den Gehalt an dreiwertigem Eisen. Wie aus Tabelle 3 ersichtlich ist, nimmt mit steigender

Tabelle 3. Hammelblut.

O <sub>2</sub> -Spannung in mm Hg	O <sub>2</sub> in ccm	FeIII mg %	FeII mg %
16,40	0,67	0,00	1,10
21,40	0,89	0,00	1,10
31,40	2,46	0,14	0,96
40,60	9,62	0,40	0,70
50,00	12,32	0,50	0,60
74,70	14,40	0,87	0,23
86,50	15,00	0,96	0,14
100,00	15,45	1,10	0,00

Sauerstoffspannung der Gehalt an dreiwertigem Eisen zu und erreicht, entsprechend dem Endpunkt für das Hämoglobin bei 100 mm Hg-Spannung seine maximale Sättigung. Also hat auch dieses System seinen optimalen Sättigungsgrad in einer den physiologischen Verhältnissen angepaßten Druckzone. Leider war es trotz hunderter von Versuchen nicht möglich, ähnlich wie beim Hämoglobin die Dissoziationskurve mathematisch auf ihren Gang hin zu analysieren, da die Eisenmenge in den einzelnen Blutproben zu klein bleibt, um mit unserer Methode feinere Differenzierungen über 0,2 mg% zu ermöglichen. Die Abhängigkeit vom Kohlensäuregehalt des Blutes wird von uns noch weiter verfolgt. Hier scheint vor allem die H<sup>+</sup>-Ionen-Konzentration eine Rolle zu spielen.

Das abspaltbare Eisen wechselt demnach entsprechend dem Sauerstoffdruck seiner Umgebung seine Wertigkeit und vollzieht damit bei den im Organismus herrschenden physiologischen Schwankungen des Sauerstoffpartialdrucks im Blut einen steten Wechsel seines Oxydationspotentials. Sehen wir vom Hämoglobin ab, bei dem auch ein Valenzwechsel vom zwei- zum dreiwertigen Eisen bei seiner mit zunehmendem O<sub>2</sub>-Druck sich vollziehenden Umwandlung in Oxyhämoglobin stattfinden soll, so haben wir im abspaltbaren Eisen unseres Wissens zum ersten Male ein System vor uns, das die von Michaelis für ein Redoxsystem aufgestellten Forderungen allein unter

den physiologischen Wechselbedingungen erfüllt, unter den physiologischen Schwankungen des  $O_2$ -Druckes. Wir sehen absichtlich von den geringen Änderungen des  $CO_2$ -Druckes und der  $H^+$ -Ionen-Konzentration hier ab, da sie inkonstanter und weniger erheblich sind. — Außerdem verwirklicht das abspaltbare Eisen die Gedankengänge Warburgs betreff seines Atmungsfermentes: nämlich das Spiel in der Valenz. Es liegt uns fern, zu behaupten, daß das abspaltbare Eisen mit dem Atmungsferment identisch sei, zumal Warburg ausdrücklich für sein Atmungsferment eine Menge von viel kleinerer Größenordnung angibt; aber in der Fraktion „abspaltbares Eisen“ dürfte das Ferment mit enthalten sein und auch denselben Mechanismen folgen.

Zahlreiche Arbeiten der letzten Jahre haben den Atemzyklus des Blutes zum Gegenstand. Die im Verlauf des Blutkreislaufs stattfindenden dynamischen Auswirkungen haben unser Verständnis für zahlreiche physiologische und pathologische Vorgänge gefördert, es sei nur an den Wasserstoffwechsel erinnert. Wie das Blut bei nachlassender Zirkulation an Sauerstoff verarmt, wie bei zunehmender Oxydation im Gewebe die Sauerstoffabschöpfung aus dem Blute zunimmt, so verändert das Blut bei abnehmendem Sauerstoffdruck auch seine Oxydationsfähigkeit. Wir haben also bei der Kreislaufschwäche nicht nur mit einer Anoxämie zu rechnen, sondern auch mit einem Versiegen des oxydativen Impulses im Blute, mit einer Erstickung des Oxydationskatalysators.

Man wird nicht fehlgehen, wenn man die im Blute sich widerpiegelnden Rhythmen des Atemzyklus auch auf die Gewebe überträgt und auch dort — schon allein für das Atmungsferment — denselben Wirkungskreislauf annimmt. Offen bleibt noch die Frage, welche Katalysen und Oxydationen durch das abspaltbare Eisen in Gang gesetzt werden. Man wird bei der Untersuchung dieser Fragestellungen mehr als bisher Schwankungen im Sauerstoffpartialdruck zugrunde legen müssen. Unsere Vermutung, daß das abspaltbare Eisen die noch ungeklärte Reversibilität des Glutathions katalysiere, hat sich nicht bestätigen lassen. Wir fanden wie Litarczek, daß der Endpunkt der Glutathiondehydrierung bzw. Oxydation bereits bei 50–60 mm  $HgO_2$ -Spannung liegt und vermuten in dem Glutathion viel eher einen Hilfsreserve-mechanismus bei darniederliegendem Sauerstofftransport. So tritt eine Vermehrung des im arteriellen Blut konstant bleibenden SH-Glutathiongehaltes nach gemeinsamen Untersuchungen mit Kalinke erst dann ein, wenn bei Sauerstoffmangel und einem bestimmten  $p_H$  die Sauerstoffspannung in den Capillaren unter 50 mm Hg absinkt. Eine eindeutige Bindung an das in viel größerer Breite wirksame System des abspaltbaren Eisens ist deshalb unwahrscheinlich.

## XLV.

**Die Entgiftung des Schilddrüsenhormons durch Metalle.**

Von

Prof. Dr. Erich Hesse (Breslau).

Hunde werden entweder oral mit Schilddrüsenpulver oder subcutan mit Thyroxin tödlich vergiftet — tägliche Zufuhr von 3 g/kg *Glandulae thyroideae sicc.* D. A. B. VI bzw. 1 mg Thyroxin (Hoffmann-La Roche)/kg. Die Tiere sterben durchschnittlich nach 30 bzw. 53 Tagen unter starker Gewichtsabnahme. Ihre Freßlust bleibt bis kurz vor dem Tode unverändert gut. Tödlich vergiftete Tiere zeigen ein Schwinden des Depotfettes in der Abdominalhöhle und der Fettsäuren in Leber und Herz. Ferner kann man Hypertrophien der Leber und des Herzens sowie ein Auftreten einer erheblichen Lymphocytose beobachten.

Durch eine orale bzw. subcutane Zufuhr von Metallen oder metallhaltigen natürlichen Quellwässern z. B. Kudowaer Eugenquelle läßt sich die tödliche Vergiftung vollkommen aufheben. Wirksam sind Kupfer, Ferro-, Ferrisalze, drei- und fünfwertiges Arsen in Dosen von 0,4 bis 2 mg/kg. Unwirksam sind Magnesium, Silber, Mangan, Zink, Calcium, Bor, Silicium, Strontium, Lithium u. a. Die wirksame Quelldosis beträgt nur 3,5 ccm/kg oral, eine Menge die gemessen an dem Eisengehalt 0,3 mg Fe, gemessen an dem Arsengehalt 0,012 mg As pro Kilo entspricht.

Die Hunde bleiben unter der Einwirkung der Metalle nicht nur am Leben, sondern nehmen auch erheblich, bis zu 4,5 kg, an Gewicht zu. Die Hunde sind nach einer 4<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Monate langen ununterbrochen durchgeführten Gift- und Gegenmittelzufuhr in ausgezeichnetem Zustand und haben bis zu 100% ihres Anfangsgewichtes zugenommen. Die entgifteten Hunde enthalten normale Fettdepots im Abdomen und normale Fettsäuremengen in der Leber und im Herzen. Eine Organhypertrophie ist bei bestimmten Metallen nicht nachzuweisen. Ebenso fehlt im allgemeinen die Lymphocytose.

Die Schilddrüsen der ver- und entgifteten Hunde zeigen histologisch keine vom normalen abweichenden Befunde.

Die Entgiftung läßt sich, soweit wir gesehen haben, bei Kaninchen, Katzen und Meerschweinchen nicht darstellen, dagegen bei Hunden und Ratten.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, daß der Mechanismus der Entgiftung auf einer Bildung bzw. Ausfällung wasserunlöslicher, ungiftiger Metall-Thyroxinverbindungen beruht, und daß der Mineralgehalt der Nahrung und des Trinkwassers einen Regulator für die Wirkung des Schilddrüsenhormons darstellt.

## XLVI.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Greifswald.  
(Direktor: Prof. Dr. G. Katsch.)

**Eisen und Blutbildung.**

Von

**Paul Wichels** (Greifswald — Hanau a. M.)

Man ist bisher der Ansicht, daß nur die Ferroverbindungen pharmakologisch wirksam sind. Diese Ansicht ist das Ergebnis von Untersuchungen am künstlich anämisch gemachten Tier und am anämischen Menschen. Da beide naturgemäß auch spontan ihr Blut regenerieren, haftet der Beurteilung von Heilmitteln bei diesen Zuständen immer eine gewisse Unsicherheit an.

Ich habe deshalb an der Klinik Katsch in Greifswald mit Frl. Höfer den Einfluß der verschiedenen Eisenverbindungen auf den gesunden Menschen studiert. Test war die Reticulocytenzahl des peripheren Blutes.

Wir gaben zunächst Ferrum reductum 2 g täglich. 2—3 Tage nach Beginn der Medikation steigt die Reticulocytenzahl in der Regel steil an, erreicht am 10.—18. Tage ihren Höhepunkt, um dann ebenso steil wieder abzufallen. Es wird im allgemeinen der 4—6fache Ausgangswert erreicht.

Die gleiche Reticulocytenkurve erreicht man auch bei histaminrefraktärer Achylie. Man nahm bisher an, daß das Ferrum reductum an sich nicht pharmakologisch wirksam sei. Es soll durch die Salzsäure des Magens in Ferrochlorid umgewandelt und als solches erst wirksam werden. Unsere Untersuchungen zeigen aber, daß die Salzsäure des Magens für die pharmakologische Wirkung nicht notwendig ist.

Als Ferriverbindung gaben wir Ferrum oxydatum 2 g täglich. Es ergibt sich der gleiche Anstieg der Reticulocyten, die gleiche Kurve wie bei allen vorhergehenden Untersuchungen. Auch hier ist die Anwesenheit von Salzsäure im Magen zur Wirkung nicht notwendig.

Als komplexe Eisenverbindung gaben wir Ferrum oxydatum saccharatum. Um einen Vergleich mit den vorhergehenden Untersuchungen zu haben, muß man große Mengen von Eisenzucker geben. In bezug auf den Eisengehalt entsprechen 2 g Ferrum reductum 64,3 g Eisenzucker. Diese hohe Gabe täglich gegeben ruft eine mächtige Vermehrung der Reticulocyten hervor.

Auch die Blutpräparate sind wirksam. Wir benutzten Hämatogen Sicco und Hommel. Unsere Analyse dieser Präparate ergab 0,25 bzw. 0,34 g% Eisen. Eine 2 g Ferrum reductum entsprechende Dosierung ist fast nicht möglich.

Wir gaben täglich eine Flasche zu 150 g und sahen in einem Drittel der Fälle einen Anstieg der Reticulocyten in Form der oben beschriebenen Kurve.

Wir sehen aus diesen Untersuchungen, daß am gesunden Menschen metallisches Eisen, Ferro- und Ferriverbindungen, komplexe Eisenverbindungen und auch Blutpräparate pharmakologisch wirksam sind. Der Wirkungsgrad hängt dabei von der verabreichten Eisenmenge, nicht von ihrer Oxydationsstufe oder Bindungsart ab.

## XLVII.

**Untersuchungen über das funktionelle Zusammenarbeiten von Plasmaeiweiß und Niere.**

Von

**Hermann Bennhold** (Hamburg-St. Georg).

Die Problemstellung, von der bei den zu schildernden Versuchen ausgegangen wurde, war folgende: In früheren Arbeiten war gezeigt worden, daß auch bei hochgradigem Ikterus alles Bilirubin im Plasma an die Albumine gebunden ist. Trotzdem erscheint der Gallenfarbstoff, wie ja bekannt ist, praktisch eiweißfrei im Urin. Die Niere muß also die Fähigkeit besitzen, diese Bindung des Bilirubins an die Albumine zu lösen und das Bilirubin dann getrennt (d. h. eiweißfrei) in den Urin abzuführen. Wie bringt die Niere das fertig? Verändert sie das Bilirubin etwa so, daß es seine Haftfähigkeit am Bluteiweiß verliert, oder trennt sie es durch irgendeinen einmaligen Vorgang (innerhalb einer Zelle?) und gibt es nach dieser einmaligen Trennungsprozedur unverseht weiter? Durch zwei einfache Versuche ließ sich zeigen, daß offenbar der zweit-erwähnte Modus vorliegt. Das aus dem Harn mit Chloroform ausgeschüttelte und dann mit Natriumcarbonat aufgenommene Bilirubin zeigt nämlich, zu normalem Menschenserum zugesetzt, die gleiche Bindung am Albumin wie das „diesseits“ der Niere kreisende Bilirubin. Sogar wenn man sehr stark bilirubinhaltigen Harn zu normalem Serum direkt zusetzt (z. B. ein Teil Bilirubin-harn plus fünf Teile Serum), kann man im Kataphorese-Versuch quantitative Bindung dieses Harnbilirubins an das Serum nachweisen. — Auch an der isolierten Hundeniere konnte seinerzeit in Versuchen, die ich gemeinsam mit Herrn Prof. Bornstein anstellte, diese Fähigkeit der Niere, Bindungen von Bilirubin (und ebenso von künstlich zugeführtem Eosin) an Bluteiweiß zu lösen, aufgezeigt werden.

Handelte es sich nun bei dieser speziellen Arbeit der Niere nur um eine Reaktion der Niere auf ein hochpathologisches Ereignis (Überschwemmung mit Gallenfarbstoff, resp. mit körperfremdem Farbstoff) oder hat die Niere vielleicht normalerweise die Fähigkeit, auch physiologischerweise vorkommende Stoffe, welche an Serumeiweiß gebunden und damit gewissermaßen wie auf einem Vehikel der Niere zugeführt werden, abzuhängen?

Das Urobilin haftet nun, wie ich zeigen konnte, ebenfalls am

Serumeiweiß, und zwar ebenfalls an den Albuminen. Ich zeige Ihnen hier den Kataphoreseapparat, mit dem die Versuche angestellt wurden. — In diesem Schema sehen Sie fernerhin den speziellen Kataphoreseversuch skizziert: In diesem skizzierten U-Rohr war als Mittelflüssigkeit normales Serum genommen, dem ein nach der Methode von Terwen hergestelltes reines Urobilin zugesetzt worden war. Nach 17½stündiger Kataphorese war die Wanderung der Albumine und der Globuline bis zu den hier eingezeichneten Punkten erfolgt. Untersucht man nun den Inhalt der U-Rohrschenkel in 2 mm dicken Schichten auf Bluteiweißkörper einerseits und auf Urobilin (nach der Methode von Blankenhorn) andererseits, so findet man, daß sowohl an der Anode, als auch an der Kathode die Wanderungsgrenze von Albumin und Urobilin genau zusammenfällt. Aus diesem streng gemeinsamen Wandern im elektrischen Feld von so verschieden hydratisierten Körpern kann man mit Sicherheit auf eine Bindung schließen. — Andererseits wissen wir aber ja, daß Urobilin eiweißfrei im Urin ausgeschieden wird. Also auch dem im Körper heimischen Urobilin gegenüber haben die Albuminteilchen des Serums eine Vehikelfunktion und die Niere eine Abhängfunktion.

Als nächstes untersuchten wir die Harnsäure. Geht die Harnsäure Bindungen mit dem Bluteiweiß ein? Sie sehen hier das Kataphoreschema des Serums eines urämischen Patienten mit 12 mg% Harnsäure. Wenn wir da nun nach etwa 19stündiger Kataphorese die gewanderte Flüssigkeitssäule in 3 mm dicken Schichten analysieren, so finden wir folgendes: Zwar ist die Harnsäure im kathodischen Schenkel bis auf minimale Spuren am Serumeiweiß (und zwar sowohl an den Albuminen als auch an den Globulinen) vorübergewandert; an der Anode jedoch finden wir an der anodischen Grenze der Albumine einen zunächst nicht erklärbaren Konzentrationsabfall der Harnsäure; an der anodischen Grenze der Globuline keinerlei Konzentrationsprung. Dies ist nur so zu erklären, daß die Harnsäure (resp. das Urat-Ion) zum Teil an die Albumine locker gebunden ist, und daß die an Eiweiß gebundene Harnsäure im Gleichgewichtszustand steht mit der freien Harnsäure. Dadurch entsteht dieser in zahlreichen Versuchen immer wieder gefundene erhebliche Konzentrationsprung an der anodischen Grenze der Albuminsäule. An der kathodischen Albumingrenze ist eben dadurch, daß zunächst alle freie Harnsäure abwanderte, sekundär die vorher gebunden gewesene Harnsäure frei geworden, dann wieder abgewandert usw., bis alle gebunden gewesene Harnsäure frei geworden war und quantitativ abwandern konnte. — Die gleiche Erscheinung zeigt auch Vogelblut, wie Sie in diesem Versuch mit Gänse Serum sehen können. Das war insofern interessant, als ja im Stoffwechsel der Vögel die Harnsäure eine viel größere Rolle spielt wie beim Menschen. — Für unsere Fragestellung, ob Bluteiweiß und Niere in ihren Transport- und Ausscheidungsfunktionen direkt zusammenarbeiten, sind die oben geschilderten Beobachtungen betreffs der Harnsäure insofern nicht eindeutig, als man nicht entscheiden kann, ob die im Urin ausgeschiedene Harnsäure dem freien oder dem gebundenen Anteile der Blutharnsäure entstammt.

Mit der gleichen Methodik habe ich nun untersucht, ob Carotin, jene wichtige Vorstufe des Vitamin A, Bindungen mit Bluteiweiß eingeht. Da zeigt sich, daß fast alles Carotin an den Globulinen haftet, nur Spuren an den Albuminen. Dieser Befund konnte sowohl an genuinem Rinderserum, als auch an Rinderserum, welches in vitro mit wäßriger kolloidaler Carotininlösung versetzt war, erhoben werden und stimmt gut überein mit den Snapperschen Ultrafiltrationsversuchen.

Im Urin wird Carotin nach den Untersuchungen von Kaufmann und von Drigalski nicht ausgeschieden.

Erwähnt sei ferner, daß Salicylsäure vom Albumin gebunden wird und trotzdem im Urin eiweißfrei ausgeschieden wird.

Beifolgende Tabelle zeigt nun, wie sich verschiedene körperfremde und körpereigene Stoffe den Bluteiweißkörpern gegenüber einerseits, und Leber und Niere gegenüber andererseits verhalten. (Nach eigenen Versuchen und betreffs der ausscheidenden Organe zum Teil nach Angaben der Literatur.) Auf einen Punkt möchte ich in dieser Tabelle noch besonders hinweisen. Vom Lithiumcarmin wissen wir nach den Untersuchungen von Aschoff und seinen Mitarbeitern, daß es sich im Reticuloendothel fast spezifisch anreichert, obgleich es nach meinen Versuchen, falls nicht zu große Dosen angewandt werden, quantitativ an den Albuminen haftet. Also müssen in diesem Falle auch die Zellen des reticuloendothelialen Apparates in irgendeiner Weise Abhängemechanismen den Albuminen gegenüber besitzen. Dies zeigt, daß wir die Bluteiweißkörper sicherlich nicht einseitig als Vehikel, welche gezielte Transporte zu Leber und Niere zu besorgen haben, auffassen dürfen. Ihre Vehikelfunktion ist sicherlich wesentlich vielseitiger. Sie ordnen alle möglichen Substanzen, die in die Blutbahn gelangen, in eine bestimmte Struktur ein, bald durch lose Bindung an die Globuline, an die Albumine, durch Gleichgewichtszustände zwischen freien und gebundenen Anteilen — Zustände, welche jeweils nur an bestimmten Organen oder Gewebsteilen verändert und gelöst werden können. Durch diese Ausschaltung unzähliger Gewebsaffinitäten sind im Organismus mit seinen unübersehbaren Grenzflächen „gezielte Transporte“ möglich.

### Aussprache.

Herr Prof. W. Heubner (Berlin):

Die Versuche von Herrn Hesse scheinen mir wichtig und interessant und ich bedauere, daß sein Vortrag nicht in näheren zeitlichen Zusammenhang mit unseren Referaten gebracht werden konnte. Zu den Vorträgen der Herren H. Müller und Bansi wären ausführliche methodische Erörterungen notwendig: wenn man, wie Herr Müller, im Kot unerwartet viel Eisen findet, ist immer die Frage zu stellen, ob dieses nicht aus Laboratoriumstaub stammen kann; Herr Bansi möchte ich nach der Bedeutung der Kohlensäure für die Oxydationsstufe des abspaltbaren Eisens fragen. Zu dem Vortrag von Herrn Wichels sei bemerkt, daß bei der Aderlaßanämie von Hunden wir eine relativ recht günstige Wirkung auf die Blutregeneration durch eisenhaltiges Mineralwasser (Thaumaquelle), dagegen keinen Effekt durch Hämoglobin oder Blut beobachten konnten. Die alten Erfahrungen bestätigten sich also,

während eine frühere Angabe von Stieger aus unserem Göttinger Institut über die Wirksamkeit von Blut zurückzunehmen ist (sie war durch eine ohne unser Wissen unabsichtlich erfolgte Beimischung anorganischen Eisens zu dem von Stieger damals verwendeten Blutpräparat bedingt).

Herr Tiemann (Kiel):

Es besteht die Frage, ob die Inaktivierung des Thyroxins durch die Metalle nicht bereits im Magen-Darmkanal erfolgt.

## XLVIII.

### Beeinflussung der Gerinnung durch kolloide Zustandsänderungen des Plasmas.

Von

Privatdozent Dr. Th. Wedekind (Köln).

Mit 1 Abbildung.

Über das aktive Mesenchym und seine Beeinflussbarkeit durch Injektionen von sogenannten Speicherstoffen sind in den letzten Jahren eine Reihe vorzüglicher Referate erstattet worden. Besonders aufschlußreich waren die Arbeiten über die Entstehung und Vermehrung der Antikörper, des Fibrinogens usw. durch Injektionen kolloidaler Substanzen.

Ein Gesichtspunkt scheint mir bei all diesen Forschungen aber etwas vernachlässigt zu sein, nämlich die Frage, wie beeinflussen die verwendeten Kolloide die Menge dieser Stoffe bereits im kreisenden Blute.

Ein Teil der Autoren sieht die chemisch bislang schlecht faßbaren Blutfermente, Antikörper usw. als labile kolloide Zustandsformen des Bluteiweißes an.

Dann wäre zu erwarten, daß eine Störung dieses kolloidchemischen Gleichgewichtes durch blutfremde Kolloide sich in einer Veränderung der Art und Menge dieser bluteigenen Stoffe äußern müßte.

Bei systematischen Untersuchungen dieser Art müßte auch zum Ausdruck kommen, was das eigentlich Wirksame an diesen Zusätzen ist, die Oberfläche, die Molekulargröße oder die chemische Konstitution.

Als methodisch Einfachstes untersuchte ich die Wirkung von verschiedenen Farbstoffen auf die Fibrinogenvermehrung und die Plasmagerinnungszeit *in vitro*. Es wurden bestimmt die Plasmagerinnungszeit sowie der Fibrinogengehalt vor und 15 Minuten nach Zusatz von 0,5<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Farbstoff.

Die Blutgerinnungszeit bestimmte ich nach einer eigenen Methode. In eine heizbare Kammer, wie sie die Abb. 1 zeigt, wird bei bestimmter Innentemperatur eine Capillare von 0,1 mm Durchmesser seitlich eingeführt. Die Capillare trägt bei a und b eine Graduierung; bis zu a läßt man bei Beginn des Versuches Blut, bzw. Plasma eintreten. Dann läßt

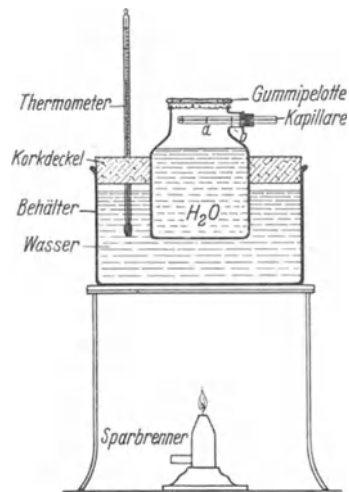


man alle 15 Sekunden durch leichten Fingerdruck auf die Gummipelotte die Blut- bzw. Plasmasäule bis b vorrücken. Der Inhalt der Capillare tritt dann durch den negativen Innendruck von selbst wieder bis a zurück. Beim Festhaften der Blutsäule liest man die Gerinnungszeit ab. Die Methode hat außer der exakten Bestimmbarkeit der Blutgerinnungszeit noch den Vorteil, daß man auch den Beginn der Fibrinbildung, der sich durch Bildung zarter Flocken in der Capillare anzeigt, beobachten kann.

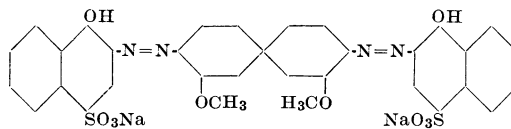
Verwendet wurden eine Reihe von ungiftigen Farbstoffen, die auch zur Vitalfärbung ohne Bedenken injiziert werden können, und zwar: Congorubin, Sulforhodamin, Benzo-Azurin G., Acetopurpurin, Bordeaux extra, Kongorot, Trypanblau, Lichtgrün, Alk, Echtgrün B, Lithioncarmin, Indigocarmin, Alkaliblau.

Eine deutliche, z. T. erhebliche Wirkung zeigten die ersten, in der Reihenfolge ihrer Wirksamkeit aufgeführten und gesperrt gedruckten Farbstoffe. Bei den übrigen fanden sich nur geringe oder keine Plasmaveränderungen.

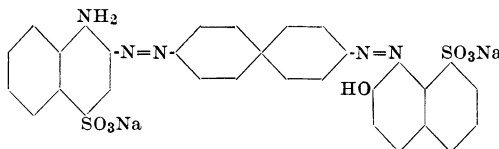
Interessant ist, daß fast alle die wirksamen Stoffe einer chemischen Gruppe angehören, und zwar der Benzidingruppe aus der Naphthalinreihe der Azofarbstoffe. Ihre Konstitutionsformeln unterscheiden sich im wesentlichen durch die Anordnung der Sulfogruppen, wie an folgenden vier Farbstoffen gezeigt sei.



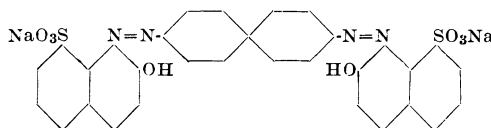
**Benzo-Azurin G.**



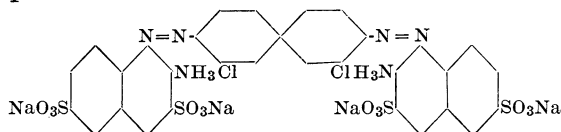
**Congo-Rubin.**



**Bordeaux extra.**



## Acetopurpurin 8 B.



Eine bestimmte Anordnung der Sulfogruppen hat auch eine einigermaßen konstante quantitative Wirkung, wie dies sich nach Schulemann interessanterweise auch bei der quantitativen Speicherung seitens des R.E.S. bei Anwendung der gleichen Farbstoffe zeigte.

Auffällig ist weiterhin, daß bis auf das Benzo-Azurin nur die roten Farbstoffe der angeführten Gruppe wirksam sind. Über ihre Teilchengröße konnte ich nichts Sicheres erfahren. Jedoch sollen ja Submikronen gleicher Größe theoretisch auch gleiche Farbe besitzen. In diesem Falle läge es nahe, an eine Oberflächenwirkung zu denken.

Ich nehme mit gutem Grunde an, daß nach Farbstoffzusätzen sich Veränderungen ähnlicher Art auch bei anderen Blutbestandteilen finden lassen werden.

Welche Anregungen geben nun diese Versuche?

1. Findet man nach Injektion von Kolloiden beispielsweise eine Antikörpervermehrung, so wird man dies nicht ohne weiteres als einen ausschließlichen Erfolg einer Leistungssteigerung des R.E.S. buchen können, sondern muß auch an die oben erwähnten, im Reagensglasversuch aufgedeckten Beziehungen denken.

2. Es wird zu empfehlen sein, bei der Suche nach wirksamen Heilmitteln bei Infektionskrankheiten die angeführten Benzidinfarbstoffe einer Analyse zu unterziehen.

3. Praktisch zeigte sich, daß diese Farbstoffe eine ausgezeichnete hämostyptische Wirkung haben, wie z. B. die Verwendung des Hämostaticum-Nordmark, das nach diesen Grundsätzen aufgebaut ist, klinisch erwies.

## XLIX.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Münster i. W.  
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. P. Krause.)

## Die Serumlipide bei Anämien.

Von

Privatdozent Dr. R. Gantenberg (Münster i. W.).

In der Literatur findet sich gewöhnlich die Ansicht vertreten, daß die Serumlipide, insbesondere das Cholesterin, bei Anämien kein gesetzmäßiges Verhalten zeige, daß man bei schweren Anämien im allgemeinen niedrige und mit der Besserung des Blutbefundes ansteigende Cholesterinwerte finde.

Es wurden bei 34 Patienten, und zwar bei 19 echten perniziösen Anämien, bei einer lymphatischen Leukämie, bei 13 sekundären Anämien und bei einer chronischen Gastritis ohne Anämie laufend während der Behandlung Bestimmungen des Gesamtcholesterins im Serum nach der von Bohn und Bickenbach für das Zeißsche Stufenphotometer ausgearbeiteten Methode von Autenrieth-Funk ausgeführt. Es zeigte sich deutlich ein unterschiedliches Verhalten zwischen den perniziösen Anämien und den sekundären Anämien. Übereinstimmung herrscht insofern, als bei den unbehandelten schweren perniziösen wie sekundären Anämien die Serumcholesterinwerte meist erheblich unter der Norm liegen. Bei den weniger schweren Anämien (Hämoglobin oberhalb 30 bis 40%), finden sich sicher erniedrigte Werte bei den perniziösen Anämien häufiger als bei den sekundären. Bei der perniziösen Anämie steigen gesetzmäßig im Verlauf der Behandlung, insbesondere der Leberbehandlung, mit der Besserung des Blutbefundes die Cholesterinwerte auf normale, übernormale oder stark erhöhte Werte an. Tempo und Ausmaß des Anstieges gehen meist parallel der Stärke der Knochenmarksregeneration und dem Grade der Blutneubildung. Jede Verschlechterung des Blutbefundes kündigt sich sofort an durch ein Sinken des Serumcholesterins. Der Cholesterinanstieg erfolgt besonders kräftig unter parenteraler Lebertherapie (Campolon), tritt aber merklich immer nur dann ein, wenn die Therapie wirksam ist.

Demgegenüber ist bei den sekundären Anämien das Verhalten ein sehr viel regelloseres. Im allgemeinen steigt mit der Erhöhung eines schlechten Blutbefundes das Serumcholesterin an, meist nicht so gleichmäßig und kaum je auf übernormale Werte wie bei den perniziösen Anämien.

Das Serumcholesterin steht also offenbar in enger Beziehung zu dem Mechanismus der Blutbildung, der bei der perniziösen Anämie in spezifischer Weise gestört ist und in den in spezifischer Weise die wirksame Lebertherapie eingreift. Daß dem Mechanismus der Blutbildung, und nicht spezifisch auf den Cholesterinstoffwechsel wirksamen Leberstoffen im Campolon die entscheidende Rolle zufällt, geht daraus hervor, daß in Kaninchenversuchen weder über 6 Wochen fortgesetzte Campolonzufuhr von täglich 2 ccm noch über mehr als 5 Wochen fortgesetzte Fütterung mit Hepatrat zu einer gesetzmäßigen Beeinflussung des Serumcholesterins, insbesondere nicht zu einem fortschreitenden Anstieg führte.

Hohe Cholesterinwerte bei ausgesprochen anämischem Blutbefund ließen sich erklären als Ausdruck einer gleichzeitig bestehenden Leberfunktionsprüfung, einer Hypertonie, Arteriosklerose oder einer Lipämie bei innersekretorischen Störungen. Sehr langsamer Cholesterinanstieg bei wirksamer Lebertherapie bei perniziösen Anämien war Folge einer Komplikation mit Hilus- und Pleuratuberkulose, einmal wahrscheinlich Ausdruck einer schweren Seitenstrangklerose mit totaler spastischer Paraplegie der Beine und schweren hysterischen Anfällen und Depressionen. Bei einer perniciosoähnlichen Anämie, die sehr gut auf Campolon rea-

gierte, verriet sich der langsam wachsende, von der Magenschleimhaut ausgehende Tumor in dem geringen Cholesterinanstieg.

Aus diesen Beobachtungen erhellt der große differentialdiagnostische und prognostische Wert laufender Serum-Cholesterinbestimmungen bei Anämien.

Eine getrennte Bestimmung des freien Cholesterins und der Cholesterinester nach der Windausschen Digitoninmethode bei zwei perniziösen Anämien und einer sekundären Anämie infolge ausgedehnten Magencarcinoms ergab, daß bei einem Anstieg des Gesamtcholesterins unter Lebertherapie die Cholesterinester prozentual stärker ansteigen als das freie Cholesterin. Bemerkenswert war bei den drei Fällen bei Gesamtcholesterinwerten von 101–163 mg% der konstante Anteil des freien Cholesterins von rund 42–45%. Gleichzeitige Untersuchung der Gesamtfette und Phosphatide nach dem Hämolipokritverfahren von Rückert-Bürger in 19 der obigen Fälle ergab in der Mehrzahl der Fälle mit Anstieg und Abfallen des Serumcholesterins auch Anstieg und Absinken der Gesamtfette im Serum, wenn auch nicht streng parallel. Auch fanden sich im allgemeinen bei hohen Cholesterinwerten hohe Gesamtfettwerte. Die Phosphatide lassen in einer Reihe von Fällen dieselbe Beziehung zum Serumcholesterin erkennen, zeigen aber in vielen Fällen auch ein vollkommen selbständiges, anscheinend regelloses Verhalten.

Erläuterung durch Demonstration einiger Untersuchungsergebnisse in Zahlentabellen.

### Aussprache.

Herr Hinsberg (Köln-Lindenthal):

Nachdem in letzter Zeit wiederholt auf die Lebensnotwendigkeit der ungesättigten Fettsäuren im Organismus hingewiesen wurde, sind von uns die Menge der ungesättigten Fettsäuren bei normalen und kranken Personen bestimmt worden. Das Fett wurde bestimmt nach Bloor, die Jodzahl nach Winkler und als Maß der vorhandenen Doppelbindungen die Menge Jod gemessen, welche von einem Blutextrakt auf 100 ccm Blut (Jodbindungsvermögen) aufgenommen wird. Der Normalwert liegt bei 594 mg-% und ist konstant. Bei dekompensierten Herzfehlern liegt dieser Wert im Mittel um 127% höher, während kompensierte Herzfehler in der Regel nur leicht erhöhte Werte zeigen. Auch bei Leberschädigungen zeigen sich hohe Werte, die mit dem Abklingen der Leberschädigungen zur Norm zurückkehren. Unter dem Einfluß der Lebertherapie sinkt die Zahl der Doppelbindungen bei der perniziösen Anämie ab, um beim Absetzen der Lebertherapie wieder anzusteigen. Diese Werte sind unabhängig von dem Blutbild.

Fußend auf eine Beobachtung von Abelin, daß Eidotter bei thyroxinvergifteten Ratten Glycogen in die Leber zu fixieren vermag, wurde Eidotter bzw. Eidotterextrakte bei diabetischen Patienten versucht, mit dem Erfolg, daß es gelingt, den Blutzucker durch solche Extrakte, die im wesentlichen Lecithin enthalten, im akuten Versuch stark herabzusetzen. Die Höhe der Blutzuckersenkung ist dabei abhängig von der Menge ungesättigter Fettsäure im Extrakt und gelingt nicht beim normalen Menschen. Reine, ungesättigte Fettsäuren allein zeigten beim Diabetiker keine sichere Wirkung, wohl aber beim pankreaslosen Hund. Da hiermit ein sicherer Zusammenhang zwischen der ungesättigten Fettsäure, mindestens so weit sie in Eidotterlecithin vor-

kommen, und dem Kohlehydratstoffwechsel des Diabetikers festgestellt war, war es interessant, auch die Menge der ungesättigten Fettsäure im Blut des Diabetikers zu untersuchen. Dabei zeigt sich, daß beim leichten Altersdiabetes das J. B. V. nicht erhöht, eher subnormal ist und daß sie bei schwereren Fällen mit zunehmender Insulisierung des öfteren ein deutliches Abfallen zeigen. Im übrigen ist zwischen dem Jodbindungsvermögen des Blutes und der Schwere der Krankheit keine Parallelität festzustellen. Es muß an die Möglichkeit gedacht werden, daß das Jodbindungsvermögen beim Diabetiker abhängt von den Kohlehydratinsulin-Quotienten, doch bedürfen diese Untersuchungen noch einer breiteren Basis. Das Auftreten von zahlreichen ungesättigten und vor allem hochungesättigten Fettsäuren läßt daran denken, daß bei der normalen Verbrennung der Fettsäuren diese Zwischenprodukte sind, und daß neben der normalen  $\beta$ -Oxydation auch noch ein anderer Abbau stattfinden kann, wie es Verkade und Mitarbeiter jüngst nachgewiesen haben. Die wesentliche Rolle der ungesättigten Fettsäuren geht weiter hervor aus den Versuchen von Best und Hershey, die am pankreaslosen Hund ihre Lebensnotwendigkeit nachwiesen und aus den Versuchen von Tangel und Berendt, die nachweisen konnten, daß die gesättigten Fettsäuren bei der Resorption dehydriert werden. Ein Vorgang, der dem diabetischen Duodenalsaft viel weniger zukommt wie dem normalen. Außer dieser rein physiologisch-chemischen Rolle ist es sehr wahrscheinlich, daß die ungesättigten Fettsäuren bzw. ihre Salze eine wesentliche Rolle durch Regulierung der Oberflächenspannung und der Permeabilität spielen und daß sie vermutlich auch das Redox potential der Zelle vermöge ihrer Eigenschaft sowohl hydriert, wie oxydiert zu werden regulieren. Die beim Dekompensierten erhobenen Befunde legen die Vermutung nahe, daß die hohe Zahl von ungesättigten Fettsäuren im Organismus kompensatorisch gebildet wird.

## L.

Aus der Medizinischen und Nervenklinik der Universität Würzburg.  
(Vorstand: Prof. Dr. E. Grafe.)

### **Über die Erfassung der mittleren Hauttemperatur als einer wichtigen Größe für den menschlichen Energieumsatz.**

Von

**H. Bohnenkamp** (Würzburg).

Für den menschlichen Energiewechsel wurde die Frage nach dem Energie- und damit Stoffbedarf des Einzelnen keiner eindeutigen Lösung zugeführt. Von der ersten praktischen und auch brauchbaren Schätzung der Abhängigkeit des Gesamtumsatzes von Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht, die auch heute noch vorwiegend zugrunde gelegt wird, schritt die Erkenntnis vorwärts vor allem durch C. Bergmanns und Rubners Bemühungen zur Anerkennung der Bedeutung der Flächen des Energieaustausches. Diese Oberflächenregel Rubners und auch die in der neueren Bestimmungsweise nach Du Bois nahm im ganzen die geometrischen Oberflächen des Menschen (und der Tiere) als maßgeblich an. Dieser Umstand trägt u. E. Schuld daran, daß sich die Oberflächenregel namentlich in der vergleichenden Physiologie des Stoffwechsels

nicht gut bewährt hat, was von einem gültigen, dazu noch elementaren Gesetz zu fordern wäre.

Wir konnten mit Hilfe des Lambertschen und Stefan-Boltzmannschen Strahlungsgesetzes, das hier notwendigerweise zur Anwendung kommen muß, zeigen, daß für die menschlichen Energieverluste, insbesondere seinen größten Verlustanteil durch Strahlung, durchaus andere Flächen als die Haut- oder geometrische Oberfläche maßgebend sind. Wie die Projektion (Projektion) zeigt, die nach einer Abbildung von Pfaunders hergestellt ist, kann ja eine Auffassung, die die Haut selbst als bestimmend ansieht für den Energiehaushalt, gar nicht absehen von den zahlreichen Hautfalten, die dieses Bild veranschaulicht. Es ergeben sich hier Abstände von 0,2 mm und Tiefen bis zu 0,1 mm seitens der Hautfältelungen und diese dürften im Falle der Bedeutung der Haut für den Energiehaushalt schon deswegen nicht vernachlässigt werden, weil wir unter Anwendung des Wienschen Verschiebungsgesetzes die vorzugsweise ausgesandte Strahlung z. B. für 32° Hauttemperatur zu etwa 9  $\mu$  angeben konnten. Solche Darlegungen zusammen mit allen Angaben bis in das neueste Schrifttum hinein über Flächengrößen zeigen mit Bestimmtheit, daß für den wesentlichen Strahlungsanteil falsche Flächengrößen betrachtet und gewonnen wurden. Wir wiederholen, daß erst bei Anwendung der richtigen, von uns dargetanen Flächengrößen die energetische Flächenregel, die so ungenügende und unbefriedigende Ergebnisse lieferte, sich bewähren wird und Theorie und Erfahrung gut zur Deckung gelangen werden.

Für den unbedeckten stehenden Menschen stellt sich der Strahlungsverlust nach dem Stefan-Boltzmannschen Gesetz folgendermaßen dar (für 24 Stunden):

$$W_{\text{Str}} = 1,37 \times 10^{-12} (T_{\text{H}}^4 - 298^4) \times O_{\text{W}} \times 86400/1000 \left[ \frac{\text{Cal}}{86\,400 \text{ Sec}} \right].$$

$W_{\text{Str}}$  = Strahlungsverlust des Menschen in 24 Stunden.

$$1,37 \times 10^{-12} = \text{universelle Strahlungskonstante } \frac{\text{cal}}{\text{cm}^2 \text{ sec Grad}^4}.$$

$T_{\text{H}}$  = mittlere Temperatur der für die Strahlung maßgebenden Fläche  $O_{\text{W}}$  (cm<sup>2</sup>!) des Menschen ( $^{\circ}\text{C} + 273 = \text{absolute Temperatur}$ ).

$298^{\circ} = 273 + 25^{\circ} \text{C} = \text{absolute Temperatur der Umgebung für den nackten Menschen}$ .

$86400 \text{ Sec} = 24 \text{ Stunden}$ .

Für die Prüfung und Anwendung dieser Gleichung des menschlichen Strahlungsverlustes bestand, nachdem es uns gelungen ist, den Strahlungsverlust zu erfassen und außerdem durch ein verhältnismäßig einfaches Vorgehen mit Hilfe der Messung der elektrischen Kapazität des Menschen in guter Annäherung die wirksamen Flächen zu bestimmen, die große Schwierigkeit, die übrigbleibende Unbekannte, nämlich die mittlere Temperatur dieser Fläche zu messen. Diese mittlere Temperatur ist das arithmetische Mittel der sämtlichen verschieden temperierten Teile von  $O_{\text{W}}$  und gibt mit anderen Worten die Temperatur der menschlichen

Strahlungsfläche an, wenn sie überall gleich temperiert wäre. Bisher gelang es nie, auf direkte Weise bei der Verschiedenartigkeit der Temperaturtopographie des Menschen diese Größe zu erfassen, und auch wir haben auf indirekte Weise früher, z. B. durch Heranziehung des spezifischen Gewichts gelegentlich der Analyse des Gewichtsbegriffes für den Energiehaushalt auf diese mittlere Hauttemperatur geschlossen.

Endlich ist es uns in gemeinsamen Bemühungen mit Herrn Dr. F. Bandow und W. Pasquay gelungen, in direkter Weise, diese maßgebliche Größe, im Energiehaushalt der Messung zuzuführen. Unsere Meßweise besteht kurz gesagt in folgendem: Der Mensch wird von unten bis oben und wieder bis herunter mit dünnem (0,2–0,3 mm Durchmesser) emaillierten Kupferdraht in gleichmäßigen Abständen von wenigen cm je nach der gewünschten Genauigkeit der Temperaturerfassung der Haut umwickelt. Dieser Kupferdraht ist in einer Bolometeranordnung in den einen Zweig einer Wheatstoneschen Brücke geschaltet und ändert in Abhängigkeit von seiner Temperatur seinen elektrischen Widerstand und damit die Nullpunktseinstellung des Galvanometers in der Brücke. Die Widerstandsänderung ist ein genaues Maß der Temperaturzunahme des Drahtes bei natürlich festliegender Umgebungstemperatur (25° C für den nackten Menschen) und bekannten Strahlungsverhältnissen des Raumes. Nach dem Abwickeln des mit kleinen Leukoplaststreifen an verschiedenen Stellen der Haut befestigten Drahtes, was ebenso wie das Aufwickeln nur wenige Minuten in Anspruch nimmt, wird der gleiche Draht hinsichtlich seiner Ohmzahl wiederbestimmt nach Einsetzen in ein Doppelwandgefäß und nach Ausgleich der Temperaturschwankungen unter gleichzeitiger Ablesung der nunmehr vorliegenden Drahttemperatur durch ein empfindliches Hg-Thermometer. Ein zweites recht anschauliches Ableseverfahren besteht darin, daß an Stelle der Brückenabgleichung durch Verändern von Widerständen ein gleichartiger Kupferdraht in dem Vergleichszweige in einem Flüssigkeitsbad erwärmt wird; es herrscht dann Stromlosigkeit in der Brücke, wenn dieser Vergleichsdraht dieselbe Temperatur hat wie der um den Menschen gewickelte Draht. Wir lesen also an einem genauen Thermometer die mittlere Temperatur direkt ab (Projektion). Bei dem Umwickeln ist zu beachten, daß man keineswegs in alle Vertiefungen etwa der Achselhöhle oder zwischen den Beinen den Draht hineinführt, sondern ihn nur möglichst nicht zu fern solche Einbuchtungen überbrücken läßt, da ja die mittlere  $T_H$  an einer Fläche gesucht wird, die nach physikalischen Gesetzen am ehesten einer geschlossenen, den Menschen im ganzen umschließenden Fläche entspricht.

Natürlich haben wir das Verfahren in verschiedener Richtung geprüft, indem z. B. der Draht bei gleichen Raumeigenschaften auf metallische Oberflächen bekannter Temperatur gewickelt und unter diesen im Sinne unserer Temperaturerfassung nicht einmal besonders günstigen Verhältnissen geprüft wurde. Es zeigte sich bisher bei diesen Eichungen eine maximale Abweichung von einigen Zehntel °C. Andere Prüfungen betrafen verschiedene Drahtdicken und Metallarten, die klar übersehbare Verhältnisse zeigten.

Eine weitere Erfassung der mittleren Hauttemperatur des Menschen wurde dadurch bewerkstelligt, daß der Mensch in ein großes sechseckiges Strahlungs calorimeter von 1,40 m Seitenlänge und 2,50 m Höhe, das mit dünnem Kupferdraht umspinnen ist, gestellt wurde (Projektion). Wegen der Unbeständigkeit der Umgebung bei so empfindlicher Anordnung wurde ein gleichhohes, in den Seitenabmessungen kleineres Drahtgestell im gleichen Raum aufgestellt, so daß durch diese Differentialanordnung eine gewisse Unabhängigkeit von Wärmeschwankungen der Umgebung erreicht wurde. Hierbei hat man den Vorteil, wegen der großen Entfernung der temperaturmessenden Bolometerdrähte sich praktisch ganz frei machen zu können von Einflüssen der Leitung und Konvektion. Zu eichen ist die Anordnung durch große beheizte Zylinder bekannter Oberflächentemperatur. Hierbei ist unter Berücksichtigung der wirksamen Fläche Übereinstimmung mit den Werten des ersten Meßverfahrens zu erwarten und wir sind auch jetzt weiter mit solchen Vergleichen beschäftigt.

Was die Ergebnisse betrifft, so brachten sie, verglichen mit unseren früheren Ermittlungen auf Grund indirekter Methoden, keine Überraschungen. Es fanden sich bei unseren Messungen (etwa 80) die mittleren Temperaturen durchschnittlich bei 30° C. Sie waren, wie zu erwarten, bei Frauen im allgemeinen deutlich tiefer als bei Männern. Im Durchschnitt war die mittlere Hauttemperatur proportional der Umsatzgröße pro Flächeneinheit; es finden sich bei Fetten mit erhöhtem Umsatz höhere Temperaturen, bei einigen ganz entsprechend den ja vielfach bekannten Verhältnissen ihres Gaswechsels auch niedere Temperaturen als bei Normalen.

Also nicht nur hinsichtlich der absoluten Höhe, sondern auch hinsichtlich der Richtung der verschiedenen Temperaturgrößen findet sich bei diesem direkten Vorgehen eine gute Bestätigung unserer theoretischen Entwicklungen und früheren Ermittlungen. Wir sehen uns genötigt, vor diesem Kreise erneut und mit Nachdruck die Überzeugung zu vertreten, daß die Lehre vom Wärmehaushalt des Menschen, des gesunden und kranken, die ja von grundlegender Bedeutung für den Stoffwechsel und seine Pathologie ist, in mancher Hinsicht neu nach einwandfreien Gesichtspunkten beurteilt werden muß. Die bisherigen empirischen Größen, deren sich die Klinik heute noch bedient und die als Näherung heute ja auch recht brauchbar sind (wie Größe, Alter, Geschlecht, Gewicht) können nach unserem Dafürhalten niemals Ausgangspunkt einer wissenschaftlichen Betrachtung des Energiehaushaltes in dieser Richtung sein. Man mag für die Bedürfnisse der Klinik solche Tabellen beibehalten, darf sie aber nach unserem Dafürhalten niemals zur Grundlage der Energiebetrachtung machen. Ein wirkliches Energiegesetz muß zudem die Ausdehnung auf andere homoiotherme Wesen gestatten, wie dies u. E. bei den von uns entwickelten Gesichtspunkten möglich ist. Für den Gesamthaushalt der Menschen und der Tiere, bei dem neben der Strahlung noch Energieverluste durch Leitung und Konvektion und durch Wasserverdampfung hinzukommen, haben



wir schon als erste Näherung eine Energiegleichung aufgestellt. Doch sind hier noch sorgfältige Messungen notwendig, um zu einer zuverlässigen theoretischen Durchdringung und zu richtigen Zahlenwerten zu gelangen, besonders hinsichtlich der Perspiratio insensibilis.

Ich wiederhole, wir müssen heute gestehen, daß es sich als notwendig erwies, die Grundlagen des menschlichen Energiehaushaltes neu zu betrachten und die dabei gefundenen Größen neu in die Messung einzuführen. Wir haben dabei die Hoffnung, daß sich dann die Stoffwechselkrankheiten hinsichtlich ihrer Symptomatologie und auch hinsichtlich ihrer Behandlungsweise in energetischer Richtung klarer und erfolgreicher erfassen lassen.

Die Untersuchungen wurden durchgeführt mit Unterstützung der Ella-Sachs-Plotz-Stiftung.

LI.

## Zur Physik der Bestimmung der menschlichen Energiebilanz im Zimmer und im Freien.

Von

K. Büttner (Kiel).

Mit 3 Abbildungen.

Will man die Einwirkung des Klimas im weitesten Sinne auf den Organismus erklären, so ist es durchweg nötig, die Wirkungen nicht nur einer, sondern möglichst aller Komponenten des Energiehaushaltes zu bestimmen. Wir kommen so zur Notwendigkeit der Aufstellung der Energiebilanz. Physikalische und medizinische Überlegungen zeigten uns von vorneherein, daß beim derzeitigen Stande der Arbeiten eine Erfassung aller meßbaren Anteile der Bilanz unverhältnismäßig mehr Aufschlüsse bringen muß als die Untersuchung nur einzelner Anteile; und zwar auch dann, wenn man bedenkt, daß die Bestimmungen erheblich mehr Aufwand an Zeit und Apparatur erfordern. Ich meine mit Erfassung die Messung in situ. Mit der von Bohnenkamp gemachten Feststellung, welche Größen meßbar seien, ist uns nicht gedient. — Wir hatten uns zur Aufgabe gestellt, die Bilanz des Menschen unter den natürlichen Bedingungen im Freien, wie sie insbesondere im Sommer an der See herrschten, zu prüfen. Hierzu kamen als Ausgangspunkt die gleichen Versuche im Zimmer.

Wir arbeiteten in Kiel und auf der Insel Föhr. Alle Bestimmungen beziehen sich vorläufig auf den liegenden, nackten Menschen, Erwachsene und Kinder, bei den verschiedensten natürlichen Klimabedingungen.

Die Energiegleichung lautet im wesentlichen

$$E = P + S + L.$$

Die zugeführte Energie E, der Gaswechsel, wurde gemessen nach der Methode von Douglas-Haldane; der unmerkliche Wasserverlust P, d. h. die Verdunstung von Haut und Lunge mit der Sauter-Waage. Im Freien wurden die VP. vor und nach den Hauptversuchen zur Wägung ins Zimmer getragen; der kurze Transport bringt erwiesenermaßen keine wesentlichen Fehler hinein. 1 g Wasserverdunstung entspricht 578 cal bei 30° Hauttemperatur. Bohnenkamp legte früher hierbei eine Hauttemperatur von 100° zugrunde.

S der Verlust durch Ausstrahlung ist im Zimmer

$$S = (4 \cdot T^3 \cdot k) (T_H - T_U) \cdot F = \alpha_S \cdot (T_H - T_U) \cdot F$$

T = absolute Temperatur, k die Strahlungszahl; bisher wurde sie nie am Menschen gemessen, sie dürfte aus Analogie etwa 95% des idealen Strahlers sein;  $T_H - T_U$  die Temperaturdifferenz mittlere Hauttemperatur — mittlere Wandtemperatur, die nicht gleich der der Luft sein muß und F die für Strahlung wirksame Fläche. Dieses F ist wegen der gegenseitigen Beschattung der Glieder kleiner als die geometrische Fläche, was nach dem Vorgang Rubners jetzt Bohnenkamp exakt bestimmte. — Für unsere Versuche wurde F unter photographischen Kontrollen nach den Duboisschen Formeln auf den Liegenden umgerechnet. Diese Umrechnung ist wegen der Berücksichtigung der bettnahen Teile schwierig. Im Freien ist S die Ausstrahlung gegen den kalten Himmel, andererseits kommt dazu die Einstrahlung der Sonne im Sichtbaren; zu deren Berücksichtigung bestimmten wir gesondert die Absorptionsfähigkeit der Haut für Sonnenstrahlen, die etwa 65% beträgt.

L der Anteil, der direkt durch Leitung und Konvektion an die Luft geht, ist bisher stiefmütterlich behandelt worden. Rubner schätzte ihn bereits 1901 richtig ab, zu etwa  $\frac{1}{4}$  von E unter Ruhebedingungen. Trotzdem gab Bohnenkamp zunächst an, daß L überhaupt zu vernachlässigen sei. Bei seinen minutiösen Ausmessungen der Strahlung fand er, daß diese 70% von E betrug, die Perspiration allein also die restlichen 30%. Seine Messung muß da also noch starke Fehler gehabt haben von etwa 20–30%. Man kann L, wie ich zeigen konnte, bestimmen durch Ausmessung der Temperatur in der Grenzschicht, d. i. einer bei Luftruhe einige mm dicken Gashaut, die dem Körper anliegt. In dieser Gashaut fehlt die Konvektion, der Wärmedurchgang ist gleich dem Produkt aus Leitfähigkeit und Temperaturgefälle. Dies Temperaturgefälle wurde öfter von mir gemessen am Menschen wie an anderen Körpern, mit Hilfe winziger Thermoelemente (drei Beispiele s. in Abb. 1 und 2). Der andere Weg zur Bestimmung von L ist die Differenzmethode, exakte Messung der anderen Glieder der Gleichung. Dies ist bisher der einzige Weg für Versuche bei Wind. Es ist

$$L = \alpha_L \cdot (T_H - T_U) \cdot F$$

$\alpha_L$  ist der Wärmeübergangskoeffizient, der vom Luftdruck, von der Körperform und vom Wind abhängt. Auch bei sogenannter Luftruhe kann  $\alpha_L$  von der Stärke der unmerklichen Luftbewegung nicht unabhängig sein. Wir bestimmten  $\alpha$  als erste für den Menschen sowohl

bei Luftruhe wie bei Wind (Abb. 3, S. 372). Die Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung mit der Physik. Von gleichartigen Körpern hat nach Messung und physikalischer Theorie der kleinere das größere  $\alpha$ . Jedenfalls darf man nicht die größere wirksame Oberfläche und  $\alpha$  als unabhängig voneinander ansetzen.

Von den brauchbaren Methoden der Hauttemperaturmessung — Abstrahlung, widerstandselektrisch, thermoelektrisch — wählten wir die thermoelektrische. Mir gelang es, die Einstellzeit dabei von 30 auf 3 Sekunden zu drücken. Eine Vorwärmung ist unnötig. Aus einer, wie Kontrollen zeigen, genügend großen Zahl von Einzelpunkten bestimmten wir die mittlere Hauttemperatur mit für unsere Probleme ausreichender Genauigkeit. Wir können also sowohl die örtliche und zeitliche Variation der lokalen Hauttemperatur wie die für die Energiebilanz wesentliche mittlere Hauttemperatur bestimmen. Wenn Bohnenkamp in vielen

Arbeiten den Gaswechsel des Liegenden-Bedeckten nach Abzug der nicht gemessenen Perspiration dividiert durch die Oberfläche des Stehenden-Nackten und die Ausstrahlungs- und neuerdings Leitungszahl und das

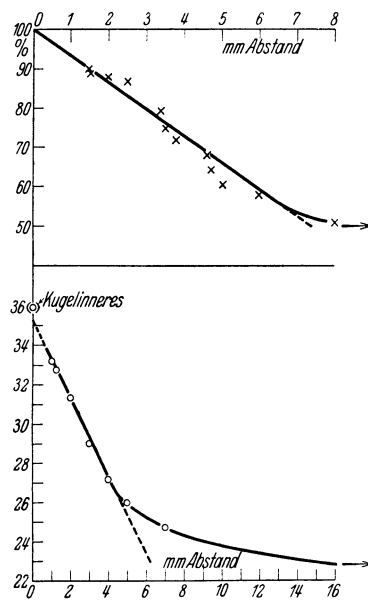


Abb. 1. Zwei Beispiele von Grenzschichten: oben Abnahme der relativen Feuchte über einer 5 cm dicken nassen Kugel, die auf Lufttemperatur gehalten wurde, unten Abnahme der Temperatur an einer heißen Kugel (7 1/2 cm, Frigorimeter). Beides bei Luftruhe.

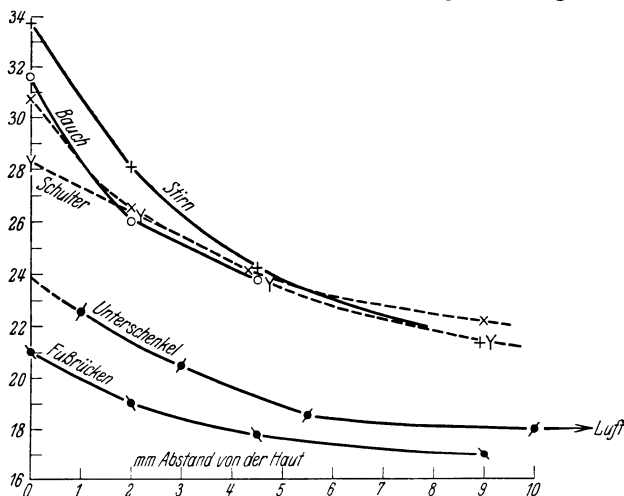


Abb. 2. Grenzschichttemperaturen an einigen Körperstellen des ruhenden Menschen.

als Hauttemperatur bezeichnet, so möchte ich doch Messungen dem vorziehen; wozu Bohnenkamp jetzt ja auch erfreulicherweise übergeht.

Außerdem wurde gemessen oder registriert: Kerntemperatur fern-elektrisch, Wind, Temperatur, Feuchte, Einstrahlung, Ausstrahlung, alles an der Versuchsperson, nach z. T. neuen Methoden. Die Gesamtheit

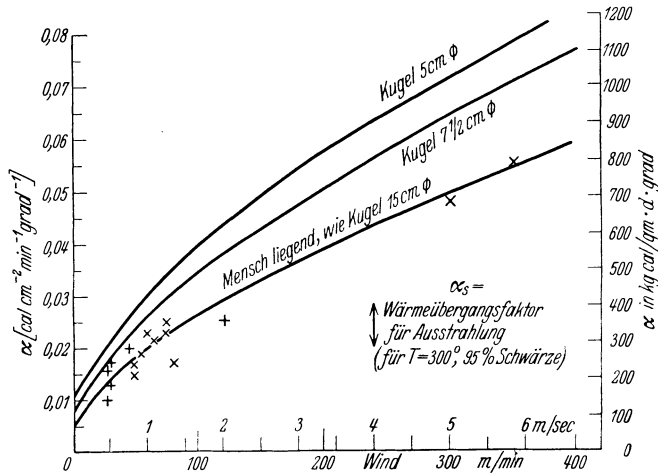


Abb. 3. Die Größe des Wärmeüberganges pro Flächen- und Zeiteinheit und pro Grad Übertemperatur in Abhängigkeit von der Windgeschwindigkeit für Kugeln und für den liegenden, nackten Menschen. Dazu die entsprechende Größe für Ausstrahlung. Der trockene Wärmeverlust des Menschen ist danach aus Oberfläche, Haut- und Lufttemperatur und Windstärke zu berechnen.

der meteorischen Abkühlungseffekte zeigt uns das Abkühlungsgerät Pfleiderer-Büttner, nämlich die Temperatur einer konstant geheizten Kugel, die wesentlich bessere Beziehungen zum menschlichen Energiehaushalt aufweist als Frigorimeter und Katathermometer.

Mit diesen Methoden konnten wir in über 100 Fällen einen vollständigen lückenlosen Energiehaushalt unter verschiedensten Bedingungen gewinnen, nicht aus Formeln, sondern durch Messung.

## LII.

### Wärme- und Wasserverlust des Gesunden im Zimmer und im Freien.

Von

H. Pfleiderer (Kiel).

Mit 2 Abbildungen.

In der klinischen Praxis begnügt man sich im allgemeinen für die Beurteilung des Energiehaushaltes mit dessen Endsumme, dem Energieumsatz. Diese Beschränkung ist weniger eine Folge mangelnden Interesses an den Einzelgrößen des Energiehaushaltes, als vielmehr eine Folge der technischen Schwierigkeiten der Analyse und der Unklarheit der Be-

ziehungen. Wenn bisher eine befriedigende Analyse nicht einmal unter den übersichtlichen Verhältnissen des Laboratoriums glückte, war an ein Arbeiten unter den komplizierten Bedingungen im Freien gar nicht zu denken. Für die klimatische Therapie sind Messungen der Einzelgrößen von Dorno, Loewy, Linke u. a. seit langem gefordert worden. Eine Freiluftkur ist kaum denkbar ohne Einwirkung auf den Energiehaushalt, und so ist auch eine verständnisvolle Anwendung und eine befriedigende Dosierung kaum möglich ohne gründliche Kenntnis der Vorgänge im Energiehaushalt, und ohne ein für den praktischen Gebrauch geeignetes Meßinstrument für die Summe der auf den Energiehaushalt einwirkenden meteorischen Faktoren.

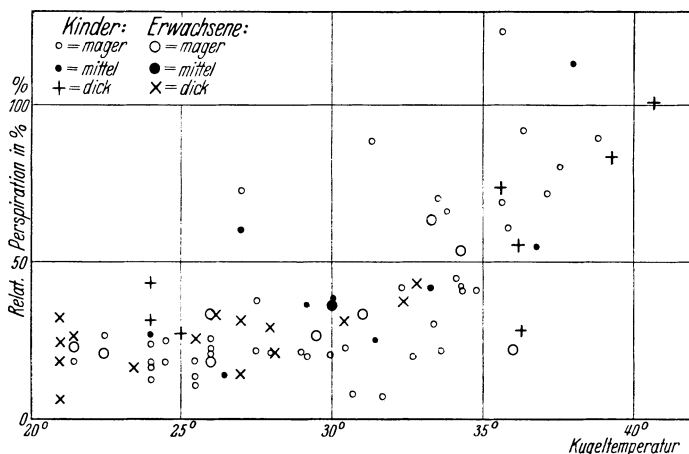


Abb. 1. Relative Perspiration und Kugeltemperatur.  
Relative Perspiration bedeutet hier den prozentualen Anteil des calorischen Äquivalentes des unmerklichen Gewichtsverlustes am Gesamtenergieumsatz.

Auch vom klinischen Standpunkt aus besteht Interesse an der Analyse des Energiehaushaltes. Es ist der Versuch gemacht worden, die Gaswechselmethode durch Messung einzelner Größen des Haushaltes zu ersetzen, unter der Annahme fester Beziehungen zwischen den Einzelgrößen des Energiehaushaltes, ferner der Versuch, neue Normalzahlen für den Energieumsatz aufzustellen, wiederum unter der Annahme fester Beziehungen zwischen den Einzelgrößen und dieser zu statischen Größen wie spezifischem Gewicht oder Fettpolsterdicke.

Zu diesen Fragen können unsere Untersuchungen, über deren Technik und Versuchsordnung Herr Büttner die nötigsten Angaben gemacht hat, einen Beitrag liefern.

Ich beschränke mich darauf, zwei Abbildungen zu zeigen. Abb. 1 zeigt die Beziehung zwischen relativer Perspiration und Kugeltemperatur. Die relative Perspiration ist der prozentuale Anteil der Wärmeabgabe durch Wasserverdampfung an der Gesamt-Wärmeabgabe. Die Kugeltemperatur ist die Oberflächentemperatur des Abkühlungsgerätes nach Pfeleiderer-Büttner. Die Abbildung zeigt deutlich, daß den niedrigen

Kugeltemperaturen eine geringere relative Perspiration zugeordnet ist. Die Streuung ist jedoch ziemlich groß.

Abb. 2 zeigt die Beziehung zwischen mittlerer Hauttemperatur und Kugeltemperatur. Die Kugelheizung wurde auf Grund von Vorversuchen so gewählt, daß im Behaglichkeitsbereich bei ca.  $35^{\circ}$  Kugeltemperatur Kugel und Haut gleiche Temperatur haben. Die Mittelkurve, die einem hypothetischen mittleren Klimamenschen entspricht, verläuft im Bereich von  $25$ – $40^{\circ}$  Kugeltemperatur linear. In diesem Bereich fällt die Hauttemperatur langsamer als die Kugeltemperatur. Unterhalb  $25^{\circ}$  Kugeltemperatur verläuft die Kurve steiler, Haut- und Kugeltemperatur nehmen im gleichen Maße ab. Der Knick in der Kurve ist darauf zurück-

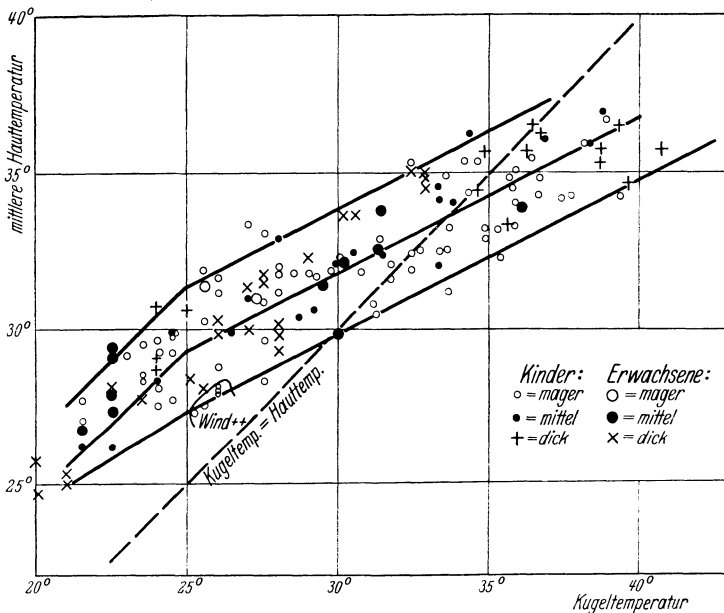


Abb. 2. Beziehungen zwischen mittlerer Hauttemperatur und Kugeltemperatur.

zuführen, daß beim Verlassen der Behaglichkeitszone zunächst die Perspiration eingeschränkt wird. Bei ca.  $25^{\circ}$  Kugeltemperatur ist die Hautwasserabgabe praktisch aufgehoben, es wird nur noch mit der Expirationsluft Wasser abgegeben und dieser Betrag kann nicht wesentlich eingeschränkt werden. Unterhalb  $25^{\circ}$  Kugeltemperatur muß also die gesamte weitere Einschränkung der Wärmeabgabe durch Drosselung der Hautdurchblutung erfolgen. Die Streuung der Hauttemperaturwerte beträgt  $\pm 2^{\circ}$ , eine in Anbetracht der komplizierten Verhältnisse im Freien recht geringe Streuung. Hierbei machen sich Abweichungen des Umsatzes und der Perspiration bemerkbar. Auch qualitative Unterschiede zwischen dem Energiehaushalt der Kugel und dem des menschlichen Körpers können eine Rolle spielen. Bestimmte Qualitäten der Abkühlung, z. B. Vorherrschen der Ausstrahlung oder niedriger Luft-

temperatur oder des Windes bei gleicher Kugeltemperatur lassen jedoch keine deutliche Gruppierung erkennen.

Daraus ist zu schließen, daß wir mit den Abkühlungskugeln eine Wirkungsgröße erfassen, die für die Regulierung der Hauttemperatur und damit für den Energiehaushalt von Bedeutung ist. Das Regulationsprinzip ist offenbar die Einhaltung eines der jeweiligen Abkühlungsgröße angepaßten Hauttemperaturniveaus.

Bemerkenswert ist ferner, daß keine Gruppierung nach Alter und Fettpolsterdicke zu erkennen ist, und zwar weder bezüglich der Hauttemperatur noch bezüglich der Perspiration.

Diese Befunde scheinen in striktem Widerspruch zu stehen zu den Angaben der Normalzahlen für den Umsatz nach Harris-Benedict und Dubois sowie zu den Angaben von Benedict und Root über die relative Perspiration. Sie stehen ferner im Widerspruch zu Bohnenkamps Angaben über die Beziehungen zwischen Energieumsatz, Hauttemperatur, Alter und Fettleibigkeit. Daß wir bezüglich der Fettpolsterdicke keinen Einfluß auf die Hauttemperatur finden konnten, war überraschend, wenigstens für das Gebiet niedriger Kugeltemperaturen. Je geringer die Hautdurchblutung ist, desto größeren Einfluß gewinnt die rein konduktive Wärmeleitung vom Körperinnern zur Oberfläche gegenüber der konvektiven Form durch den Blutstrom. Wir müssen aus diesen Befunden schließen, daß auch unter kühlen Bedingungen die konvektive Form noch überwiegt.

Sämtliche Normalzahlen für den Energieumsatz ergeben, daß Kinder einen höheren Umsatz pro Flächeneinheit haben. Der Schluß, daß Kinder deswegen eine höhere Hauttemperatur haben müssen, wird durch die Angaben von Benedict und Root noch bestärkt, die bei kleinen Umsätzen eine kleinere relative Perspiration fanden.

Ich hatte andernorts gezeigt, daß die Angaben von Benedict und Root in der allgemeinen Form wenig brauchbar sind, daß sie vielmehr auf die Einheit der Oberfläche bezogen werden müssen. Aus dem Hellerschen Material, das übrigens die Angaben von Benedict und Root nicht bestätigt, ist bei Umrechnung auf die Flächeneinheit leicht zu ersehen, daß bei Umsatzerniedrigung, d. h. also bei kleinem Umsatz pro Flächeneinheit, eine niedrige relative Perspiration zu finden ist. Die Kurve von Benedict und Root ist also für das Problem der Hauttemperatur gar nicht zuständig, und damit ebensowenig Bohnenkamps Formel. Bohnenkamp hat versucht, das Resultat Hellers zu entkräften. Er bemängelt, daß Heller sich nicht auf gesunde normale Versuchspersonen beschränkt habe, daß er unter inkonstanten Bedingungen gearbeitet habe und daß seine Versuchspersonen nicht nackt gewesen seien. Bohnenkamp hat offenbar übersehen, daß das Material von Benedict und Root, das er zur Grundlage seiner Formel genommen hat, fast nur aus pathologischen Versuchspersonen besteht, nämlich aus Basedowikern und Diabetikern, daß keineswegs konstante Verhältnisse eingehalten wurden und daß die Versuchspersonen nicht nur nicht nackt, sondern sogar sehr wechselnd bedeckt waren. Die so

gewonnenen Daten auf den Gesunden, Nackten und — wie es Bohnenkamp neuerdings macht — auf den Stehenden anzuwenden, muß schwere Bedenken erregen. Damit dürfte die Hauptgrundlage des Bohnenkamp'schen Energiegesetzes ungeeignet sein.

Nun nochmals zu dem Widerspruch mit den Normalzahlen für den Energieumsatz! Hier ist die grundlegende Frage, ob bei Kindern die höhere auf die Flächeneinheit entfallende Energiemenge vorwiegend durch Erhöhung des Perspirationsanteiles abgegeben wird. Das ist nach den heutigen Kenntnissen kaum anzunehmen. Kinder haben also tatsächlich eine größere Energiemenge pro Flächeneinheit auf trockenem Wege abzugeben. Nach Bohnenkamp ist die trockene Wärmeabgabe nur von zwei Größen abhängig: Von Temperatur und Größe der wirksamen Oberfläche. Für die Flächeneinheit beständen danach feste Beziehungen zwischen Temperatur und trockener Wärmeabgabe. Daraus hat B. die Forderung einer höheren Hauttemperatur bei Kindern abgeleitet.

Der Widerspruch mit unseren Messungen ist durch folgende Überlegungen zu klären: ein kleiner Körper mit stark gekrümmter Oberfläche hat bei derselben Oberflächentemperatur eine relativ höhere trockene Wärmeabgabe als ein großer, schwachgekrümmter Körper. Kinder geben bei gleicher Hauttemperatur pro Flächeneinheit mehr Wärme auf trockenem Wege ab. Für diese Mehrung ist nur die Wärmeleitung verantwortlich zu machen. Ob daneben auch noch eine geringe Steigerung der relativen Perspiration bei Kindern eine Rolle spielt, läßt sich vorerst nicht entscheiden. Die Angaben in der Literatur sind gerade bezüglich kleiner Umsätze sehr widersprechend.

Es dürfte danach nicht möglich sein, für den Leitungsverlust einen feststehenden prozentualen Betrag des Strahlungsverlustes anzunehmen, wie es Bohnenkamp getan hat. Die Voraussetzung für ein solches Verfahren wäre Proportionalität zwischen wirksamer Strahlungsfläche und wirksamer Leitungsfläche. Nach dem Gesagten besteht diese Voraussetzung nicht. Ich möchte hier an die Ausführungen von Büttner über den Wärmeübergangskoeffizienten erinnern.

Ich fasse zusammen: Die Daten unseres Abkühlungsgerätes ergeben eindeutige Beziehung zu der einflußreichsten Größe des Energiehaushaltes, zur mittleren Hauttemperatur. Kinder und Erwachsene, Magere und Fette zeigen keine systematischen Hauttemperaturunterschiede. Dieser Befund steht in begründetem Widerspruch zu den Angaben Bohnenkamp's, nicht aber zu denen von Dubois und Harris-Benedict über die Umsatznorm.



LIII.

**Weitere Untersuchungen über die Nahrungsreflexe  
der menschlichen Haut.**

Von

**H. Regelsberger (Erlangen).**

Bereits vor einigen Jahren hatte der Vortragende über rhythmische Veränderungen im Gleichstromwiderstand der menschlichen Haut berichtet, welche deutliche Beziehungen zur Nahrungsaufnahme aufwiesen. Der biologische Sinn dieser Rhythmen (von ihm als Elektrodermatogramm, kurz EDG bezeichnet) hat sich nunmehr aufklären lassen. Wie man aus dem vollständigen Gleichlauf der Hautwasserkurve mit dem EDG ersieht, handelt es sich um gesetzmäßige Schwankungen der perspiratio insensibilis. Sämtliche Schlußfolgerungen, welche früher — besonders in neurologischer Hinsicht — aus dem Verhalten der elektrischen Hautkurve gezogen wurden, lassen sich somit auf diesen Teil des Wasserstoffwechsels der menschlichen Haut übertragen. Man kann somit vor allen Dingen sagen, daß auch die perspiratio insensibilis ebenso wie das Elektrodermatogramm cerebral nach Art Pawlowscher Reflexe gesteuert wird. Ganz wie Pawlow am Speichelfluß seiner Versuchshunde zeigen konnte, läßt sich nunmehr aus der Wassersekretion der Haut des erwachsenen Menschen oder einfacher aus der Beobachtung der EDG-Ausschläge das Verhalten der bedingten und unbedingten Nahrungsreflexe, ihre Bahnung, Hemmung und Interferenz auf einfachste Weise zeigen. Wir bemerken dabei, daß das Studium der Pawlowschen Reflexe bisher nur am Kleinkinde, am Erwachsenen aber nur in der Hypnose (Heger) gelang.

Bemerkenswert ist das Verhalten der Körpertemperatur, welche (nach gemeinsamen Versuchen mit W. Stelzner) den Rhythmus des EDG bzw. der Hautwasserkurve deutlich wiederholt. Schon früher hatte Vortragender auf ähnliche Zusammenhänge zwischen EDG und Atmungsregulation hingewiesen. Alles weist also darauf hin, daß es sich bei den vorliegenden Beobachtungen nicht um eine einfache Wasserdiffusion ähnlich wie bei den Schweißdrüsen handelt, sondern um Wassermengen, welche offenbar in einem Stoffwechselprozeß der Hautzellen selber abgespalten werden.

Die nervösen Wege der Haut-Nahrungsreflexe haben sich ziemlich weitgehend aufklären lassen.

Der afferente Schenkel des Reflexbogens wird wie bei den Pawlowschen Speichelreflexen durch die Geschmacksnerven (Hypoglossus und Lingualis) gebildet, bei bedingter Auslösung durch die Sinnesbahnen,

d. h. durch die Gesamtheit aller mit der Nahrungsaufnahme gewohnheitsmäßig gekoppelten äußeren Einflüsse und Erinnerungsbilder (Zeitgefühl). Die afferenten Bahnen gehen über das vegetative Nervensystem und zwar der Teil, welcher die eigentlichen Reflexrhythmen überträgt, über die vorderen Wurzeln des Rückenmarks bzw. wohl den Grenzstrang des Sympathikus. Ein anderer Teil, welcher an der elektrischen Kurve Niveauverschiebungen hervorbringt, wohl als Ausdruck einer neben den Rhythmen bestehenden Dauerausscheidung von Wasser, geht über die hinteren Wurzeln. Bei Unterbrechung oder Schädigung der hinteren Wurzeln steigt das Niveau des Elektrodermatogramms, wobei im extremen Fall auch die Rhythmen erlöschen (Beispiele: Sklerodermie, Foerstersche Operation). Die Hinterwurzelfasern folgen dem Dermatomesgesetz, wie sich besonders gut aus dem abweichenden Verhalten des EDG im Bereich von Gürtelzonen tabischer Krisen oder des Herpes zoster ergibt.

In kurzem werden die Anwendungsmöglichkeiten des Elektrodermatogramms, besonders im medizinisch-psychiatrischen Grenzgebiet, in der Neurologie und inneren Medizin angedeutet.

Erscheint ausführlich in Z. Neur. Nr 146.

### Aussprache.

Herr Fritz Bandow (Würzburg):

Die Herren Büttner und Pfeleiderer haben eine Reihe polemischer und z. T. schiefer Bemerkungen zu den Untersuchungen von Herrn Bohnenkamp gemacht. Es ist hier nicht Zeit und Ort auf einzelnes einzugehen; es muß aber demgegenüber betont werden, daß Herr Bohnenkamp als erster in neuerer Zeit die Energieabgabeverhältnisse des Menschen in grundsätzlicher und umfassender Weise auf Grund zahlreicher Messungen bearbeitet hat. Und dann muß eine Kritik die neueste Darstellung des Gebietes zugrunde legen, wie sie Herr Bohnenkamp in den Ergebnissen der Physiologie kürzlich gegeben hat, wo auch eine vorläufige Mitteilung von Herrn Büttner und die Einwände von Herrn Heller berücksichtigt und besprochen sind.

Es mag für die Klinik und Klimatologie sehr wichtig sein, die Energieabgabeverhältnisse des liegenden nackten Menschen im Freien kennenzulernen. Für eine allgemeine Untersuchung sind das aber außerordentlich unübersichtliche Versuchsbedingungen; für die einzelnen Energiebeträge stehen ganz verschiedene, kaum erfaßbare Teile der Oberfläche zur Verfügung; zudem ist ein zunächst ganz unbekannter Anteil der Oberfläche der Sonnenstrahlung ausgesetzt, für die die Haut gar nicht ein schwarzer Strahler ist, die außerdem die Oberflächenbeschaffenheit der Haut verändern wird. Wir haben große Meßreihen am stehenden, nackten Menschen in geeigneten Räumen in Arbeit, wobei wir jetzt auch die Perspiratio insensibilis mit der Sauterwage selbst bestimmen.

Schließlich möchte ich als Frage an Herrn Büttner ein Bedenken vorbringen: Sind die Messungen an Probekörpern auf Menschen zuverlässig übertragbar, bei denen die allgemeine Behaarung die Wärmeleitung und -konvektion doch wesentlich beeinflussen dürfte?

Herr Prof. Bohnenkamp (Würzburg):

1. Auf die Sondereinwendungen der Herren Büttner und Pfeleiderer bin ich in den Ergebnissen der Physiologie eingegangen und glaube alle Verhältnisse klargelegt und mit guten Gründen unberechtigte Einwände entkräftet zu haben. Ich muß hierauf verweisen. Hinsichtlich der Differenz

in den Angaben über den Leitungsverlust zwischen Herrn Büttner und Pfeleiderer und mir, der ich diesen Energieverlust niemals selbst bestimmt habe, bemerke ich, daß der Grund einfach darin liegt, daß ich diesen Energiebetrag als Rest nach Abzug der damals der Messung zugänglichen Größen beim liegenden Menschen gewählt hatte; unsere Strahlungswerte gelten aber für den stehenden Menschen und hier addiert sich zu seinem Grundumsatz gerade ein Energiebetrag hinzu, der zusammen mit unserem anfangs eingesetzten Calorienbetrag das beanstandete Defizit deckt, wie durch zahlreiche Messungen (auch anderer) ohne weiteres sich erhärten läßt. Es liegt also keine Meßungenauigkeit vor.

2. Ausgangspunkt meiner Betrachtungen ist der Versuch, von rein empirisch-tabellarischen Größen (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht) wegzukommen und den Menschen unter geeigneten Umsatzbedingungen in der Physis zu betrachten. Dabei ergibt sich gerade in Anbetracht der hohen Regulationsfähigkeiten des Menschen auf eine Behaglichkeitsgrenze, daß er bestrebt ist, bei gegebener Umwelt sich energetisch fest einzustellen. Darum ist es ja auch möglich, ihn überhaupt energetisch nach Standardwerten zu betrachten. Welches sind nun die maßgeblichen Größen für diesen Energiewechsel? Doch nur Größen wie Flächen der Energieabgabe, Temperaturgrößen und die Verdunstungsgröße. Wir glauben auch heute noch, daß durch solche einwandfreien Maßverhältnisse richtiger und besser eine grundsätzliche Betrachtung für alle Organismen durchgeführt werden kann. Wir haben selbst die einzelnen Energieanteile und die dabei auftretenden Maßgrößen zum Teil nach methodisch neuen Gesichtspunkten gemessen, vor allem jetzt auch die Perspirationsgröße; gerade die Größe, um die sich die Herren Büttner und Pfeleiderer bemühen, haben wir selbst nicht gemessen, sondern suchen sie als Differenz zu gewinnen, und zwar aus dem Grunde, weil wir methodisch große Bedenken hatten, bei der wechselnd starken Behaarung der Haut hier zu zuverlässigen Werten gelangen zu können, zumal die Fläche für Leitungs- und Konvektionsverluste noch unklar bleibt. Eine einfache Übertragung der Grenzschichtlehre schien uns also aus diesem Grunde zumal bei der verwickelten Flächengestaltung der Leitungs- und Konvektionsfläche nicht angängig. — Wir können zur P.i.-Messung schon hier bemerken, daß die Angaben früherer Autoren, die ja mit Sicherheit unter anderen Verhältnissen der Temperatur, Strahlung, Bekleidung gemessen haben, auch die Messungen von Heller, nicht verwendbar für unsere Energiegleichung sind, und daß methodologische Fehler vorliegen, auch nach Besprechung mit Herrn Benedict (z. B. das Liegen der Patienten auf Matratzen „mit zahlreichen Hygroskopen“). Wir finden ferner, daß viel besser als früher auf Grund der Benedict-Rootschen Beziehung zu erwarten war, der Kurvenverlauf der P.i. in Abhängigkeit vom Umsatz sich gestaltet. Gerade hier wird also eine weitere Verbesserung der von uns aufgestellten Energiegleichung einsetzen, was aber nur Änderungen von Zahlenwerten betreffen kann, das Grundsätzliche aber nicht berührt. Wir glauben noch immer, daß der — gut regulierte — Mensch in einem Raum von übersehbaren Wärmeverhältnissen einheitlich betrachtet werden kann, in der Richtung der dargetanen Maßgrößen. — Die Unterschiede zu anderen Autoren beruhen unseres Erachtens ganz vorzugsweise darauf, daß ganz anders gemessen wird, hinsichtlich Lage und Kleidung der Versuchsperson usw. Büttner und Pfeleiderer binden ihre Betrachtungen vor allem an die Leitungs- und Konvektionsverluste, die sie mit einem verbesserten Verfahren in Anlehnung an das Davoser Frigoriometer bestimmen; ihre Bedingungen sind, wie eben gezeigt, andere als die unsrigen. Zudem möchte ich betonen, daß ich über die Verhältnisse des Kindes noch keine Aussagen gemacht habe, wie irrtümlich behauptet wurde. Wir können auch heute keinen Grund finden, von unseren grundsätzlichen Betrachtungen abzugehen und glauben auf guter Basis, gerade weil jetzt auch die direkten Messungen nur Bestätigungen unserer bisherigen theoretischen Entwicklungen gaben, unsere Anschauungen aufrecht erhalten zu können.

Herr Büttner (Kiel):

Bestimmungen der Leitungs-Konvektionsabgabe nach der Grenzschichtmessung und der Differenzmethode (Messung der übrigen Energieanteile) haben gleiche Ergebnisse. — Die drei brauchbaren Hauttemperaturmeßmethoden (solche mit Quecksilberthermometer scheiden aus) haben für unsere Probleme folgende Vor- und Nachteile: Abstrahlungsmessung nach Cobet-Bramigk (auch von Bohnenkamp angewandt, allerdings ohne Temperaturberechnung): Die Strahlungszahl des Menschen ist noch nicht bestimmt, sie dürfte 95% der idealen sein; die Methode ist langwierig und teuer, nicht frei von Hautbeeinflussung durch Bedeckung; im Freien unbrauchbar. Widerstandselektrisch. Angegeben bereits 1930 von Loßnitzer. Vorteil: Erfassung der mittleren Hauttemperatur auf einmal. Nachteile: Hautbeeinflussung durch Einscheiden (atmende Brust!) und Leukoplast; Korrektur auf strahlungsflächen-äquivalente Messung nötig; langwierig; unbrauchbar für den Liegenden. Thermoelektrisch. Vorteil schnell, einfach, billig, ohne Vorwärmung, ohne Hautbeeinflussung. Nachteil: ziemlich viel Meßpunkte nötig.

Herr Prof. A. Schwenkenbecher (Marburg):

Vor 25 Jahren habe ich zum ersten Male — ebenfalls auf dem Kongreß für innere Medizin — darauf hingewiesen, daß der Begriff „Perspiratio insensibilis“ in ganz verschiedenem Sinne gebraucht wird. Einmal entspricht er dem, was die älteren Autoren den „unmerklichen Körpergewichtsverlust“ (U. G. V.) nannten, das ist die Größe, die man heute mit der Sauter-Wage feststellt. Ferner wird der-Begriff „Perspiratio insensibilis“ als gleichbedeutend mit dem der „Gesamtwasserdampfabgabe“ verwendet, die nach den Feststellungen von Isenschmid etwa 90% des U. G. V. beträgt. Drittens fassen viele unzutreffenderweise unter dem Begriffe „Perspiratio insensibilis“ die unmerkliche Hautwasserabgabe, die sich aus den Produkten der Perspiratio cutanea, des eigentlichen Perspirationsprozesses, und einer insensibeln Schweißabsonderung zusammensetzt. Die soeben gehörten Vorträge zeigten wieder diese keineswegs gleichgültige Vermischung der Begriffe.

Im Vortrag des Herrn Büttner vermißte ich einen Hinweis auf die Bedeutung der „Gewöhnung“. Aus Versuchen von Ignatowski wissen wir, daß luftgewohnte Individuen eine andere Indifferenztemperatur besitzen als Stubenhocker. Es ist deshalb die Auswahl der Versuchspersonen nicht unwichtig. Es ist auch nicht gleichgültig, ob die Personen, an denen der Einfluß des Seeklimas studiert wurde, aus Kiel oder aus Mitteldeutschland stammten.

Zu dem Vortrage des Herrn Regelsberger möchte ich daran erinnern, daß sich bekanntlich bei gesunden, lebhaften Menschen jede kleinste psychische Erregung in einer Änderung bestimmter Hautfunktionen äußert (Durchblutung, unmerkliche Hautwasserabgabe, elektrische Hautströme). Es ist aber kaum anzunehmen, daß mit diesen feinen peripheren Reaktionen ein nachweisbarer Einfluß auf Gesamtstoffwechsel und Wärmehaushalt verbunden ist.

LIV.

**Zur Klinik und Diagnose der Weilschen Krankheit.**

Von

**C. Hegler (Hamburg).**

In Hamburg hat die Zahl der Erkrankungen an Morbus Weil im Jahre 1932 an Umfang und Schwere erheblich zugenommen, wie ähnliches auch in Rotterdam von Kramer beobachtet worden ist. Vielleicht hängt die Zunahme mit der stärkeren Rattenplage zusammen. Auf der ersten und zweiten medizinischen Abteilung des St. Georger Krankenhauses wurden insgesamt 23 Fälle in den letzten 7 Jahren beobachtet; die eingehende Mitteilung der klinischen Befunde sowie der besonderen pathologisch-anatomischen Ergebnisse wird in gemeinsamer Arbeit mit Herrn Timm und Dräger in der Z. klin. Med. erfolgen. An Hand von Kurven wird das wechselvolle klinische Bild der Erkrankung aufgezeigt, wobei sich von sehr leichten Fällen ohne Ikterus und mit nur kurz dauerndem Fieber alle Übergänge zu schwersten Fällen mit mehrfachen Fieberwellen, starken Störungen des Bewußtseins, der Leber und Nierenfunktion bis zu tödlichem Verlauf ergeben. Entscheidend für das Schicksal des Weil-Kranken ist das Verhalten von Leber, Niere und Kreislauf. Herzstörungen in Form von Unregelmäßigkeit, Überleitungsstörungen sind nicht selten, zweimal ergab die Autopsie den bisher noch nicht bekannten Befund einer Endokarditis, in einem dieser Fälle konnte Dräger auch Spirochäten in der Auflagerung des Endokards nachweisen. Für den Verlauf besonders wichtig erwies sich das Verhalten des Reststickstoffs, welcher in schweren Fällen, oft bei guter Urinmenge, zu phantastischen Werten anstieg, manchmal unter gleichzeitiger Senkung der Kochsalzwerte des Blutes. Schon Widal, später Hösch, E. Frank, Morawitz und Schloß, sowie Georgopulus haben auf diese Tatsache hingewiesen. Eine solche „Salzmangel-Azotämie“ findet sich bei der Weilschen Krankheit ganz besonders ausgesprochen, im übrigen auch bei Schwarzwasserfieber und überhaupt wohl bei jedem hochgradigen Verlust von Körpersekreten, z. B. bei Brechdurchfall, hochsitzendem Magendarmverschluß, Pyloruscarinom. Die Kenntnis dieser Zustände von akuter Salzmangelazotämie ist für die Therapie von ausschlaggebender Bedeutung, da in solchen Fällen — im Gegensatz zur kochsalzarmen Nahrung des Nephritikers — gerade Zufuhr großer Salzmengen lebensrettend wirken kann.

Ein beträchtlicher Teil unserer Weil-Kranken hatte sich die Erkrankung nachweislich durch Baden in verschmutztem Wasser der Alster und ihrer Nebenflüsse, sowie teilweise durch Arbeit im Großen Hamburger Siel zugezogen; ein Schiffseigner war in die Elbe gefallen und 7 Tage

später an tödlicher Weilscher Erkrankung erkrankt und gestorben. Der Fall ist als Unfallfolge im gewerblichen Betrieb aufzufassen und von mir bereits beschrieben (Dtsch. med. Wschr. 1933, Nr 8).

Ganz sicher werden immer noch Fälle von Weil in der Praxis übersehen und lassen sich auch bei guter Kenntnis des Krankheitsbildes oftmals nicht ohne Schwierigkeit diagnostizieren, da schließlich alle sogenannten klassischen Symptome im Einzelfall fehlen oder nur schwach ausgeprägt sein können. Die von Gaethgens neuerdings ausgearbeitete und von uns an zahlreichen Kranken mit und ohne Weil kontrollierte Methode der Komplementbildung fällt vom 7. oder 8. Tage ab deutlich positiv aus, also zu einer Zeit, wo der Nachweis der Spirochäten aus dem Blut meist nicht mehr möglich ist. Mehrere Jahre lang kann das Blut Schutzstoffe dieser Art enthalten, so daß der positive Ausfall der Komplementbildung ebenso wie der Agglutination nur mit einer gewissen Vorsicht diagnostisch verwendet werden darf. — Vorführung von Lichtbildern illustriert die histologischen Befunde, insbesondere in Leber, Milz und Herz bei Morbus Weil.

LV.

## **Beobachtungen über die Poliomyelitis-Epidemie 1932 in Hannover.**

Von

**Karl Westphal (Hannover).**

M. H.! Wenn ich Ihnen hier über rein praktische Beobachtungen bei der Poliomyelitis-Epidemie des Vorjahres in Hannover berichte, so hat dies bei der Wichtigkeit dieser Erkrankung und bei dem tragischen Geschick, das einem großen Prozentsatz der von ihr Befallenden droht, seine natürliche Berechtigung. Seitdem Netter sowie Levaditti und Flexner 1910 beobachteten, daß das Rekonvaleszentenserum das Poliomyelitisvirus im Reagensglas neutralisiere, so daß eine Affeninfektion mit ihm unmöglich wird, und seitdem 1911 von Netter und seinen Mitarbeitern die ersten Versuche der Behandlung mit Rekonvaleszentenserum an poliomyelitiskranken Menschen durchgeführt wurden, steht diese Behandlung im Vordergrund des Interesses bei dieser Krankheit. Die seitdem bei der Poliomyelitis gesammelten Erfahrungen zeigen allgemein, daß keine Erfolge vom Rekonvaleszentenserum zu erwarten sind bei bereits erfolgtem Eintritt der Lähmungen. Dagegen berichten die Statistiken aus den Vereinigten Staaten und Canada über beachtenswerte Erfolge bei der Anwendung dieses Serums im präparalytischen Stadium. So zeigt die Zusammenfassung von Mac Eachlern, Cown, Bell, Mc Kenzie bei der großen Epidemie in Winnipeg (Canada) 1928 im präparalytischen Stadium bei Kontrolle der Diagnose durch die Lumbalpunktion an 74 Patienten bei Anwendung des Serums bei 69 völlige

Heilung, bei 5 Dauerlähmungen und keinen Todesfall, bei 54 unbehandelten Patienten, die ebenfalls im präparalytischen Stadium diagnostiziert wurden, nur bei 14 völlige Heilung, bei 34 Dauerlähmungen und sechsmal Exitus. Die neuesten Nachrichten aus Amerika lauten dagegen viel skeptischer. Die 1932 von Kramer, Aycock, Solomon und Thenebe erschienene Zusammenfassung, bei der untersucht wurden im ganzen über 900 Fälle, zur Hälfte mit Rekonvaleszentenserum behandelt, zur anderen Hälfte nicht, zeigt sogar in einem etwas größeren Prozentsatz bleibende Schädigungen bei den mit Serum Behandelten.

Beim Eintritt unserer Epidemie im vorigen Spätsommer, der üblichen Jahreszeit, erschien daher wichtig zuerst die möglichst konsequente Durchführung der Frühdiagnose, um zu einer rechtzeitigen Anwendung des Rekonvaleszentenserums im präparalytischen Stadium kommen. Durch weitgehende Aufklärung des Publikums mit Hilfe zu der Presse und der Kollegen wurde dieser Weg versucht. Automatisch erfolgte in Hannover die Konzentrierung aller Krankheitsverdächtigen im Krankenhaus I, weil nur hier eine größere Infektionsabteilung vorhanden ist. Als diagnostisch führend erwies sich auch hier wieder das übliche klinische Bild des präparalytischen Stadiums. Bei mehr oder minder hohem Fieber von 2—6tägiger Dauer mit meist nur leichten klinischen Lokalsymptomen wie Angina, Bronchitis, Erbrechen oder Diarrhoen fielen als verdächtige Symptome einer cerebralen und medullären Reizung meist auf Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit und Steifigkeit des Rückens. Als entscheidender Hinweis war das Kernigsche Symptom besonders bei kleineren Kindern ein gutes Hilfsmittel, Hyperästhesien und Schmerzen leichten Grades besonders in den später gelähmten Gebieten und neben der Wirbelsäule und schließlich Zuckungen leichten Grades in den befallenen Extremitäten oft wenige Stunden vor Eintritt der Lähmungen. Zur Klarstellung der Diagnose im präparalytischen Stadium hat sich auch uns ganz ausgezeichnet bewährt die diagnostische Lumbalpunktion. Alle uns krankheitsverdächtigen Patienten wurden möglichst bald nach der Aufnahme lumbalpunktiert. Im präparalytischen Stadium haben wir bei keinem der Untersuchten — es handelt sich dabei meist um den 2.—4. Krankheitstag — eine Vermehrung der Zellwerte vermißt. Selten sahen wir geringe Vermehrung 12—15/3. Meist betrug die Zahl 50/3—400/3. In einigen wenigen Fällen kamen Werte von 1000—1400/3 zur Beobachtung. Eine sichere Beziehung zu der Zahl der Zellen und der Schwere der Krankheit bestand nicht. Bei zwei Patienten, die am ersten Tage des Krankseins zur Aufnahme kamen mit nur leichten grippeartigen Allgemeinerscheinungen zeigte die erste Lumbalpunktion Zellwerte von 5, bzw. 7/3. Zwei Tage später stellten sich stärkere Rückenschmerzen ein. Eine nochmals vorgenommene Lumbalpunktion ergab Werte von 48, bzw. 68/3 Zellen, für eine einfache Reizpleocythose nach Lumbalpunktion erscheint dies zu viel. Die Eiweißreaktionen im Liquor nach Nonne und Pandy waren auch ganz überwiegend positiv, die Zellen selbst waren Lymphocyten und polynucleäre Leukocyten. Differentialdiagnostische Irrtümer gegenüber einer beginnenden tuberkulösen

Meningitis, einer Encephalitis, einer cerebralen Lues oder einer einfachen Angina mit Meningismus könnten bei diesem Lumbalpunktionbefund natürlich vorkommen. Der niedrige Zuckergehalt im Liquor bei der tuberkulösen Meningitis ist dabei differentialdiagnostisch brauchbar. Praktisch sind solche Fehldiagnosen bei einer starken epidemiologischen Häufung jedoch unwichtig. Mit Hilfe dieser Frühdiagnostik war es möglich, die verdächtigen Krankheitsfälle im präparalytischen Stadium zu erfassen und die Therapie mit Rekonvaleszentenserum an diesem Zeitpunkt durchzuführen. Das Serum wurde gewonnen durch das Entgegenkommen der Krüppelfürsorge der Provinz, des Leiters des Anna-Stiftes, Professor Valentins. Es wurde in der eigenen Apotheke nach den üblichen Vorschriften: negativer Wassermann, frei von Bakterienkeimen, bei zweimaliger Prüfung hergestellt und als Menschen Serum angewandt jedesmal von drei früher an Poliomyelitis Erkrankten, wobei wir das Serum von solchen, bei denen die Krankheit erst 3—5 Jahre zurücklag mit älteren Fällen, wo sie 10 Jahre und noch mehr zurücklag, vereinigten. Die eingelieferten Kranken im ganzen 71 wurden zur Beurteilung des therapeutischen Effektes eingeteilt in drei Gruppen: Erstens in solche mit ausgesprochenem paralytischem Stadium, zweitens solche im präparalytischen Stadium mit beginnenden Reflexstörungen oder ganz leichter motorischer Schwäche und drittens in Patienten im reinen präparalytischen Stadium mit positivem Liquorbefund. Sie sehen an der Hand dieser projizierten Tabelle, daß von den 18 im paralytischen Stadium eingelieferten Kranken durch das Rekonvaleszentenserum keiner bis zur völligen Heilung gebessert wurde, daß sechs von ihnen starben. Es wurden von den 32 im präparalytischen Stadium mit beginnenden Reflexstörungen Eingelieferten zwei nicht gebessert, sechs erheblich gebessert und 24, das sind 74% völlig geheilt. Von den 21 im reinen präparalytischen Stadium Eingelieferten trat bei keinem eine Lähmung ein. Unsere Beobachtungen erstrecken sich auf kein sehr großes Zahlenmaterial, aber da sie, wie ich auf dem letzten nordwestdeutschen Internisten-Kongreß sah, mit den gleichzeitig in Hamburg und Stettin erhobenen übereinstimmen, so bin ich unbedingt dafür, die skeptische Beurteilung der Erfolgsmöglichkeiten des Rekonvaleszentenserums auf Grund der letzten amerikanischen Veröffentlichungen nicht zu weit zu treiben, sondern diese Therapie vorläufig mit größter Energie für den Fall eines neuen Aufflackerns dieser Epidemie in diesem Herbst oder in den späteren Jahren aufzunehmen. Es zeigt uns auch ein Vergleich mit dem benachbarten Hildesheimer Regierungsbezirk, in dem praktisch so gut wie keine Rekonvaleszentenserum-Therapie durchgeführt wurde, dort gleichzeitig einen viel schwereren Verlauf der Krankheit, wenn auch die ländlichen Verhältnisse mit ihren erfahrungsgemäß meist schwer verlaufenden Kinderlähmungen und der schlechteren Beobachtungsmöglichkeit des Prodromalstadiums den statistischen Vergleich mit der Stadt Hannover erschweren. Von 104 gemeldeten Patienten des Regierungsbezirks Hildesheim behielten 20% schwerste Lähmungen, 60% leichtere Lähmungen, geheilt wurden nur 20%. Für das praktische Vor-



gehen halte ich daher überall, wo im Spätsommer mehr wie vereinzelt Poliomyelitiserkrankungen auftauchen, eine weitgehende Aufklärung der Ärzte und nach den eigenen guten Erfahrungen auch der Bevölkerung durch die Zeitungen für wichtig, damit eine rechtzeitige Erfassung der Erkrankung im Prodromalstadium ermöglicht wird. Zur Durchführung der Diagnostik wird stets notwendig sein die Lumbalpunktion. Diese kann stattfinden entweder durch einen von den Behörden gestellten mit besten Arbeitsmöglichkeiten ausgestatteten Consiliarius, wie Herr Professor Pette dies in Hamburg durchgeführt hat, oder durch eine möglichst schnelle Einweisung aller Verdächtigen in ein oder zwei Krankenhäuser in den größeren Städten und in geeignete Krankenhäuser auch auf dem Lande. Die Patienten mit negativem Lumbalbefund können von diesen Infektionsabteilungen nach wenigen Tagen wieder entlassen werden. Die nötigen Mengen von Rekonvaleszentenserum werden mit Hilfe einer solchen centralen Erfassung der Verdächtigen, bei der eine unnötige Verschleuderung des Rekonvaleszentenserums vermieden wird, überall zu beschaffen sein durch die Landeskrüppelfürsorge-Anstalten und deren Vermittlung. Ob die vom Reichsgesundheitsamt angeregte Zentralisierung und Beschaffung des Rekonvaleszentenserums mit Hilfe des Behring-Serum-Werkes in Marburg allen Ansprüchen genügen wird, erscheint mir aus verschiedenen Gründen zweifelhaft. Die Selbstherstellung des Serums bedeutet für größere Anstalten keine Schwierigkeiten. In der Menge der Gaben sind wir sparsam verfahren, 10 ccm für Kleinkinder bis zum 4. Lebensjahre, 20 ccm für die Größeren. Das Serum wurde intramuskulär gegeben, niemals intralumbal. Über Erfahrungen mit dem Petitschen Affen-, Pferde- und Schafserum verfügen wir nicht. Meinem Mitarbeiter, Dr. Perger, danke ich für seine Hilfe bei der Durchführung und Zusammenstellung dieser Beobachtungen.

## LVI.

**Beobachtungen bei der Grippeepidemie.**

Von

Prof. Dr. Johannes Stein (Heidelberg).

Die Frage nach der Erscheinungsweise der als Grippe bezeichneten epidemischen Erkrankung ist zugleich eine Frage nach dem Wesen einer Krankheit, ihrer Einheitlichkeit und ihrer individuellen Umgestaltung. Ich kann mich hier nur darauf beschränken, die Grundzüge einer klinischen Forschung dieser Infektionskrankheit aufzuzeigen und an Beispielen die allgemeinen Feststellungen erläutern. Eine wichtige Tatsache, als gesichertes Ergebnis unserer Untersuchung, ist die durch bestimmte Abstraktionen ermöglichte Anerkennung eines spezifischen Typus dieser Krankheit. Die typische Erscheinungsweise setzt sich zusammen aus subjektiven Beschwerden und objektiven Symptomen. Zu den All-

gemeinbeschwerden gehören vornehmlich: Schmerzen, meist als Kopf-, Stirn-, Glieder- und Rückenschmerzen geklagt, das Gefühl der Mattigkeit, des Abgeschlagenseins, Schlafstörungen, Stimmungswandlungen und speziell Reizerscheinungen von seiten der Schleimhäute, unangenehme Sensationen im Bereich der Nase, des Rachens und des Bronchialsystems, Magen- und Darmbeschwerden, die freilich ebenso wie die Symptome dieses Organabschnittes vorwiegend epidemiologisch bestimmt sind.

Nun können einzelne Beschwerden in den Vordergrund rücken und treten gesteigert auf, ohne daß gleichzeitig eine Steigerung der übrigen Beschwerden stattzufinden braucht, oder aber die Beschwerden und unter ihnen wiederum jede einzelne kann abgeschwächt, kaum merklich, vorhanden sein, so daß der Kranke sie nicht recht anerkennt oder ihre Existenz verschweigt. Greifen wir aus der Reihe der subjektiven Beschwerden die Schmerzen heraus, so kann hier eine Steigerung der Schmerzen, oft in isoliertem Gebiet, so stark sein, daß dieser Schmerz das ganze subjektive Beschwerdenbild beherrscht. Der Schmerz, z. B. als Nackenschmerz, kann bis zur reflektorischen Muskelspannung des Sternokleido oder des Trapezius führen und diese Anspannung zu weiterer Schmerzsteigerung Anlaß geben. So entsteht das Bild eines sehr schmerzhaften Opisthotonus. Wir sahen solche isolierte Contracturen nicht selten und gelegentlich in einzelnen Abschnitten der Bauchmuskulatur. Es kann aber auch geschehen, daß die Schmerzen ganz zurücktreten und nur durch eine eingehende Exploration in Erfahrung gebracht werden. Am häufigsten sind die Rücken- und Gliederschmerzen. Sie sind meist mit dem Gefühl der Ermüdung und Abgeschlagenheit so verbunden, daß beide Sensationen kaum voneinander getrennt werden können, und gerade dadurch ein charakteristisches Zeichen entsteht. Diese Beschwerden werden von fast allen Kranken in allen möglichen Abstufungen der Intensität und Kombination berichtet. — Ein anderes Beispiel ist die Schlafstörung, fraglos abhängig vom Fieber, aber keineswegs dadurch wesentlich bedingt, sondern zu den spezifischen Symptomen, bzw. Beschwerden des Krankheitsbildes gehörig. In dieser Epidemie sahen wir alle Übergänge von Schlafstörungen, auch im fieberfreien Zustand, bis zu solchen Formen der Schlafstörung, wie sie uns von der Encephalitis epidemica her bekannt ist, über mäßige Schlafneigung bis zum Dauerschlaf über den ganzen Tag, Inversion des Schlaftypus, das Schlafen bei Tag und das nicht zur Ruhe kommen bei Nacht. Auffallenderweise traten in dieser Epidemie solche ausgesprochene Störungen nur bei alten Leuten auf.

An dieser Umgestaltung beteiligen sich zweifellos viele Faktoren. Einmal ist es der uns noch gänzlich unbekannt epidemiologische Faktor, d. h. in verschiedenen Epidemien pflegen einzelne Beschwerden und Symptome besonders hervorzutreten; ebenso geschieht dies zu bestimmten Zeiten im Ablauf einer Epidemie, so z. B. die Magen- und Darmbeschwerden, wie jetzt in der zweiten Welle der Pandemie, oder auch die Schlafstörungen, die Neuralgien und Neuritiden oder die Blutungen. Andererseits wirkt wesentlich mitbestimmend der konstitutionelle

Faktor, die prämorbidie Persönlichkeit. So sahen wir Magen-Darmbeschwerden in einigen Fällen, in denen die Anamnese bzw. altes Krankengeschichtsmaterial, ein Ulcus oder eine Magenoperation oder eine Dysenterie zu erkennen gab; Opisthonus und neuralgische Kopfschmerzen in Fällen, in denen früher solche oder ähnliche Beschwerden auf anderer Grundlage eine Rolle spielten, z. B. isolierte Neuralgien, Ischias oder Facialispareesen oder Neuritiden im Anschluß an Erkältungen und Infektionen.

So wird das Bild der Beschwerden zu einem außerordentlich variablen. Es entsteht in jedem Falle ein individueller Beschwerdekomples. Aber die vergleichende Untersuchung vermag den gemeinsamen Kern, der keiner Krankheit so wie dieser eigen ist, herauszuschälen. Zunächst bleibt jedenfalls sicher, daß dies in Epidemien gelingt. In endemischen Fällen bleibt die Diagnose aus dem Beschwerdekomples schwierig. Dafür tritt nun aber das typische Bild der Symptome hervor. Hier wie dort ist von der individuellen Gegebenheit zu abstrahieren. Doch diese gelingt hier noch eher, da es sich um objektiv Feststellbares handelt.

Zum typischen Bild der Symptome gehört Fieber, Reizerscheinungen von seiten der Schleimhäute, vasomotorische Störungen, relative bis absolute Bradycardie und relative bis absolute Leukopenie.

Auch hier finden wir Steigerung oder Abschwächung eines oder mehrerer Symptome, auch hier wieder die Abhängigkeit von der Konstitution der prämorbidien Persönlichkeit. So sehen wir nicht selten hohes Fieber, gelegentlich mit Schüttelfrost, oft nur geringe Alteration der Temperaturregulierung mit mäßiger Temperatursteigerung, häufig larvierten Abfall nach schnellem Anstieg. Meist bleibt die Temperatur nur einige Tage bestehen, ist oft nur einen Tag hoch, fällt dann bald ab oder nimmt den Verlauf einer sich auffallend lang hinziehenden Entfieberung. Eigenartig ist der **Doppelgipfel** der Temperatur. Man findet dann nach plötzlicher Entfieberung einen zweiten Anstieg der Temperatur. Der zweite Gipfel liegt meist tiefer als der erste, kann gelegentlich sehr niedrig sein, bei genauer und häufiger Messung aber unverkennbar, am häufigsten am fünften Krankheitstag. Dieses Phänomen ließ sich in etwa 7% unserer Kranken zeigen, bei einer Gesamtuntersuchung von 250 genau untersuchten Kranken. Bei einem Kranken mit einer solchen doppelgipfligen Temperaturkurve lag eine alte Krankengeschichte aus einer früheren Epidemie vor. In ihr fand sich der gleiche Doppelgipfel der Temperaturkurve, ein Zeichen für die zum mindesten teilweise konstitutionelle Gebundenheit auch dieses Symptomes.

In den ersten Tagen ist die Pulsfrequenz meist etwas höher als in den folgenden; sie ist auch dann fast nie der Höhe der Temperatur entsprechend. Es gibt Kurvenbilder, die ganz denen des Typhus abdominalis gleichen: Continua mit relativer oder absoluter Bradycardie. Fällt die Temperatur schnell, so sinkt die Pulsfrequenz weiter und durchschreitet für gewöhnlich ein Minimum, das Stadium der absoluten Bradycardie, das meist in die Zeit der Fieberfreiheit fällt. Auch bei langsamem Temperaturabfall sinkt, hier entsprechend langsam, die Pulsfrequenz. Es besteht

also eine gewisse Abhängigkeit von Temperatur und Puls. Charakteristisch aber bleibt das Bild durch die deutliche, wenn auch phasenabhängige Diskrepanz zwischen Temperaturhöhe und Pulsfrequenz. Man gewinnt allerdings nur eindeutige Kurven bei völliger Ruhe des Kranken. Der Puls ist noch in anderer Weise alteriert, es besteht eine Labilität desselben, eine leichte Ansprechbarkeit seiner Frequenz auf Erregung und Anstrengung und eine ebensolche Veränderlichkeit seiner Qualität.

Dem Pulsfrequenzminimum entspricht oft ein Tonusminimum, und in dieser Phase ist der Tonus oft sehr labil. Genaue Untersuchungen mit der neuen Methode der Registrierung des arteriellen Druckes nach Lange haben ergeben, daß während der Fieberperiode der Adrenalin-effekt abgeschwächt ist oder ganz fehlt, später aber nach der Entfieberung wieder normal wird, bzw. gesteigert oder unregelmäßig ist.

In dieser Phase des Puls- und Tonusminimums zu einer Zeit, in der der Kranke bereits entfiebert ist, einer Zeit, die üblich als Rekonvaleszenz gedeutet wird, stehen auch noch andere vasomotorische Störungen im Vordergrund: Vasomotorenlabilität, wechselnde Dilatation und Constriction mit Hitze- oder Kältegefühl, geröteten oder kalten blutleeren Extremitäten, starkem Dermographismus bis zur Urticaria und zu Exanthem, Wallungen, Schwindel, Ohnmachten und Kollaps, Gefäßstörungen von starker Füllung, besonders im Bereich der Schleimhäute bis zu Blutungen aus Nase, Rachen und Lunge. Auf der Klinik sahen wir nur einmal einen Kollaps, brachten aber bei dem außerklinischen Material achtmal einen Kollaps in Erfahrung, z. T. unter bedrohlichen Erscheinungen. Aus anderen Epidemien sind uns Todesfälle in dieser Phase der Krankheit unter der Erscheinung eines Kollapses bekannt geworden. Wir rechnen daher diese Phase zu einem wesentlichen Teil der Krankheit selbst. Aus unserer Erfahrung ergibt sich die Forderung, die Kranken erst nach Abklingen dieser Erscheinungen aufstehen zu lassen bzw. mit Arbeit zu belasten, alle Reize, wie etwa die durch heiße Bäder zu vermeiden. Es ist zu empfehlen, Adrenalin in kleinen Gaben zu verordnen. Bei dieser Einstellung vermeidet man am ehesten die nicht seltenen Rezidive und begegnet am besten und sichersten der Gefahr schwerer vasomotorischer Störungen, die das Leben bedrohen können.

Eines der charakteristischsten Symptome ist die Leukopenie die, anfänglich meist eine relative, später insbesondere im Stadium der Entfieberung eine absolute zu sein pflegt. Wir sahen in unkomplizierten Fällen keine Ausnahme von dieser Regel. Die Diagnose hat in diesem Symptom eine ihrer stärksten Stützen. Nun kommt hinzu, daß in 100% der klinisch gezeichneten Fälle bei 2—3maliger bakt. Untersuchung Pfeifersche Bacillen gefunden werden.

Sahen wir die Wandlung des in seinem Kern typischen Bildes der Beschwerden und Symptome, so tritt nun ein neuer, die Krankheit umgestaltender Faktor hinzu. Das ist der Begleitinfekt. Dies ist einmal die Angina, die selbst nie zum Bilde der echten Grippe gehört. Der Beginn einer Angina kündigt sich durch plötzliche Änderung des Temperatur-

verlaufs an, meist auch der Pulsfrequenz im Sinne der Steigerung, entscheidend aber ist der Anstieg der Leukocyten. Das Bild ist völlig verändert, und oft tritt die Angina so in den Vordergrund, daß die Grippe in Beschwerden und Symptomen kaum kenntlich bleibt und nur zu diagnostizieren ist, wenn sie vorher unkompliziert in ihren charakteristischen Symptomen bestand. Am wichtigsten erscheint uns die oft erörterte Komplikation von seiten der Lungen. Der unkomplizierte Grippeinfekt geht, wie bereits genannt, mit Husten und gelegentlich mit seltenem Auswurf und bronchitischen Reizerscheinungen einher. Er verläuft stets ohne Herderscheinungen von seiten der Lungen. In allen Fällen, die durch die verschiedenartigsten Lungeninfiltrationen kompliziert waren, fanden wir mit Hilfe des Herrn Dr. Gundel vom Heidelberger Bakteriologischen Institut Pneumokokken und ganz selten andere Erreger, auch im Sektionspräparat. Hier kündigt sich die Komplikation im klinischen Bild, ebenso wie bei der Angina, durch Veränderung der Temperaturkurve, Zunahme der Leukocytenzahl, der Senkungsgeschwindigkeit und durch Steigerung der Pulsfrequenz an. Es gelang uns, auf Grund dieser Erfahrungen in einigen Fällen die Diagnose auf eine Komplikation eher zu stellen als Lokal- und Röntgenuntersuchung eine Veränderung festzustellen imstande waren. Die Pneumokokkenpneumonie als Komplikation der Grippe verläuft fast immer anders als eine Pneumokokkenpneumonie in Zeiten außerhalb der Grippeepidemie. Einmal ist das klinische Bild anders, der typische Verlauf gestört durch die Eigenheit des Grippeinfektes. Die Pulsfrequenz steigt oft nicht so hoch an. Die Temperaturkurve ist gleichfalls verändert, und das ist besonders deutlich in Fällen von Pneumonien, die durch den Pneumococcus Typ 1 und 2 hervorgerufen sind. Ähnlich verhält es sich mit der Leukocytose. Es tritt also eine Art Mischung oder gegenseitige Beeinflussung der Symptome ein, und das geht bis zum pathologisch-anatomischen Bild. Auch dieses ist verändert gegenüber den Fällen unkomplizierter Pneumokokkenpneumonie. In allen Fällen mit Pneumonie, die Pneumococcus Typ 1 und 2 zeigten und die zur Sektion kamen, fanden wir Veränderung im Sinne der croupösen Pneumonie. Wichtig ist auch die letzte Entdeckung, daß der Keimträger von Typ 1 und 2 während der Grippeepidemie erheblich vermehrt wird. Die starke Abwandlung der charakteristischen Grippesymptome, der eindeutige bakteriologische Befund, schließlich der Sektionsbefund zwingen uns zu der Annahme, daß die Grippepneumonie sich auflöst in eine Pneumokokkenpneumonie bei Grippe, aber nicht als spezifischer Zustand einer Grippe zu gelten hat.

Das konstitutionell Gegebene spielt auch hier eine entscheidende Rolle, sowohl in der Umgestaltung wie in der Steigerung und Abschwächung spezifischer Symptome. Uns liegt ein eingehendes Krankengeschichtsmaterial über einen vasomotorischen Neurotiker vor, der früher wegen einer Neurose in unserer Behandlung war. Im Verlauf seiner Erkrankung in der gegenwärtigen Grippeepidemie traten vasomotorische Störungen in den Vordergrund. So war z. B. das Schwitzen, besonders in der fieber-

freien Zeit der zweiten Phase der Krankheit, enorm gesteigert neben anderen vasomotorischen Störungen. Eigenartig war die Begrenzung des Hautfeldes, das dieses Symptom zeigte; es handelte sich fast ausschließlich um die oberen Extremitäten bis zur Schultergrenze. In einem anderen Fall wurde vor einigen Jahren eine kongenitale Cystenlunge diagnostiziert. Während der Epidemie erkrankte dieser zunächst an einer unkomplizierten Grippe; dann trat im weiteren Verlauf, an den eben angegebenen Symptomenänderungen deutlich, eine Komplikation von seiten der Lungen auf. Diese betraf nur die Abschnitte, in welchen die cystischen Veränderungen nachweisbar waren.

Ich denke, die Form der klinischen Betrachtung ist deutlich genug hervorgetreten. Die klinische Untersuchung sondert die das Krankheitsgeschehen bestimmenden Faktoren und gelangt zu einem Kern der subjektiven und objektiven Symptome, der in sich einheitlich ist. Diese Abstraktion ist erforderlich, um eine Diagnose zu stellen, bedeutet aber keineswegs den Nachweis einer Krankheitsentität im strengen Sinne. Krankheit ist nur individuell bestimmbar, im einzelnen Fall von allen für diesen Fall in Betracht kommenden Faktoren gegeben. So möchten wir die beiden großen Auffassungen der klassischen Medizin, die sich erstmals trennten in der koischen und knidischen, der Lehre von dem kranken Menschen und seinen individuellen Krankheitserscheinungen auf der einen Seite und der knidischen Lehre von den Krankheitseinheiten auf der anderen miteinander in eine logische Beziehung bringen.

## LVII.

### Veränderungen im Ekg bei Grippe.

Von

H. Quincke (Heidelberg).

Die Grippepidemie gab uns Gelegenheit zur fortlaufenden Verfolgung des Ablaufs der Stromschwankungen des Herzens und damit zur Kenntnis der ungeheuren Häufigkeit von Herzschädigungen bei dieser Krankheit.

Wir konnten Veränderungen aller Phasen der Herzaktion beobachten und teilen zunächst kurz mit, worauf sich diese Änderungen erstrecken.

Die Vorhofschwankung P wird in vielen Fällen höher und breiter, oft deutlich zweizackig; in der III. Ableitung ist sie häufig negativ. Diese Deformierung tritt nach unserer Erfahrung in den ersten — den hoch fieberhaften — Tagen der Grippe auf und verschwindet bald wieder. Sie ist aber als eine spezifische, unseres Erachtens toxische Schädigung der Reizausbreitung in den Vorhöfen anzusehen, die bei anderen fieberhaften Zuständen nicht in diesem Maße beobachtet wird.

Die Überleitungszeit ist im akuten Stadium nie betroffen, wenigstens nicht im Sinne einer Verlängerung. In der „Rekonvaleszenz“ — wenn wir mit diesem Ausdruck die Zeit verstehen, in der die Kranken fieberfrei sind, also etwa den vierten bis neunten Tag nach dem akuten Beginn der Erkrankung — geschieht oft eine auffallende, sicher krankhafte Verlängerung der zwischen Vorhof- und Kammeraktion fallenden elektrisch äqualen Lage über 0,2''.

Bei der Hauptschwankung ist am häufigsten ein Negativwerden von R III im Beginn der Krankheit zu beobachten; in der Rekonvaleszenz wird R III nach wenigen Tagen wieder positiv. Wir registrieren diese Tatsache, ohne auf irgendwelche Überlegungen der Gründe dieser Veränderungen der elektrischen Lage jetzt eingehen zu wollen. Ob in ihr tatsächlich der erste Ausdruck einer intraventrikulären Leitungsstörung gesehen werden kann, ist ungewiß.

Eine Knotung der Hauptschwankung trat nur selten ein; wenn wir eine solche, im Verlauf der Erkrankung eintretende Veränderung beobachteten, blieb sie bestehen.

Die häufigsten Veränderungen des Stromverlaufes bei der Grippe betreffen die Nachschwankung. In fast 80% der Fälle wird sie in III negativ während des fieberhaften Zustandes, die Negativität geht in der Rekonvaleszenz langsam zurück, bleibt in vielen Fällen wochenlang bestehen. Sehr oft ist das S—T-Intervall verändert, selbst im Sinne des sogenannten Coronar-T's.

Ein wesentlicher Hinweis auf geschehene Herzscheidungen sind weiter die Rhythmusstörungen. Am häufigsten wurden Knotenextrasystolen gefunden, die entweder in Ruhe oder erst nach Belastung vorhanden waren.

Die Belastung der in der Rekonvaleszenz befindlichen Kranken durch Kniebeugen erwies sich überhaupt als außerordentlich geeignet — und darauf möchten wir ein besonderes Gewicht legen — um das Vorhandensein „latenter“ Herzscheidungen zu erweisen. Schon die Abstufung und das Negativwerden von S—T oder T in der Rekonvaleszenz, das nach Belastung bei Kranken beobachtet werden konnte, die diese selbe Veränderung der Nachschwankung vorher, d. h. im fieberhaften Zustand, in der Ruhe gezeigt hatten, beweist wie wichtig solche Untersuchungen für die Beurteilung derartiger Veränderungen, ihres Entstehens und ihrer Rückbildung sind. Ebenso erscheint uns die nach Belastung auftretende Extrasystolie beachtenswert, die mehrfach gefunden wurde, und noch mehr der bei erhöhter Herzfrequenz eintretende Rhythmuswechsel, d. h. der Übergang vom Sinus zum Knotenrhythmus, der durchaus als Symptom einer gestörten Herzfunktion gewertet werden muß, wenn wir hierunter schon die Abnahme der Anpassungsfähigkeit des Herzens verstehen.

Im Zusammenhang mit unseren bisherigen Erfahrungen über Wandlung des Stromverlaufes bei anderen Erkrankungen als der Grippe, bestätigt sich bei der fortlaufenden Untersuchung eine praktisch wichtig erscheinende Tatsache: die Unterscheidung des

Elektrokardiogramms in ein stabileres und labileres System. Das stabilere System, repräsentiert durch die Hauptschwankung QRS, wird nur in seltenen Fällen verändert, und es ist interessant, daß bei unseren 250 Grippekranken eine Deformierung (Knotung) der Hauptschwankung im an- oder absteigenden Schenkel nur beobachtet wurde, wenn die Grippe mit schweren Komplikationen einherging wie z. B. bei einem mit Bronchopneumonien und Cystopyelitis kompliziertem langwierigen Verlauf. Das labilere System umfaßt die P-Schwankung, die zwischen P und Q liegende Zeit, die einem außerordentlichen Wandel unterliegt und die Nachschwankung. Mit einiger Vorsicht erscheint die Verallgemeinerung gestattet, in Veränderungen des stabileren Systems den Ausdruck einer Strukturschädigung zu sehen, während Veränderungen des labileren Systems eine Funktionsstörung des Herzens anzeigen, denen vielleicht keine strukturelle Schädigung zugrunde liegt. Es ist besonders wichtig, daß diese Funktionsstörung des Herzens, die im Elektrokardiogramm zum Ausdruck kommt, noch lange Zeit nach der Erkrankung durch Belastung wieder in Erscheinung gebracht werden kann und so bei erhöhter Beanspruchung bewiesen wird, daß im Ablauf der elektrischen Phasen der Herzaktion ein Funktionswandel geschieht. Die Veränderungen des stabileren Systems unterliegen keinem derartigen Wandel, sie heilen ab oder — und das ist meistens der Fall —, bleiben bestehen. Diese bei klinisch herzgesunden Menschen mit verbesserter Methodik so zahlreich nachweisbaren leichten Deformationen der Hauptschwankung sind der Ausdruck einer früh durchgemachten Myokarderkrankung. Wir haben sie in zahlreichen Fällen entstehen sehen und ihr Bestehenbleiben durch Jahre hindurch verfolgen können.

Zur Erweiterung unserer Kenntnisse über die Herzerkrankungen bei der Influenza sind demnach folgende Tatsachen von besonderer Wichtigkeit: die Störung der Herzfunktion ist außerordentlich häufig. Ihre Erkennung erfordert eine wiederholte, im fieberhaften Beginn der Krankheit einsetzende elektrokardiographische Untersuchung. Diese wiederholten, in die fieberfreie Zeit der Krankheit fortgesetzten Untersuchungen erbringen auch für das Herz den Beweis einer besonderen Phase dieser Krankheit im „Rekonvaleszenzstadium“ und geben in Parallele zu den in Steins Vortrag enthaltenen Beobachtungen über die außerordentlich labile Lage des Blutdrucks, der Temperatur, des Wasserhaushalts einen weiteren Hinweis auf die gestörte Ordnung des Regulationsapparates in diesem Stadium. Die fast immer vorhandenen subjektiven Störungen der Herzfunktion bei Menschen, die eine Grippe durchgemacht haben, finden eine klinische Unterlage in der Veränderung der elektrischen Herzfunktion und es ist besonders bedeutsam, daß im Abklingen der Krankheit nur erhöhte Herztätigkeit noch diese Wandelbarkeit des elektrischen Ablaufs zum Ausdruck bringt.

Die im Elektrokardiogramm erkenntliche Störung der Herzfunktion ist in der überwiegenden Mehrzahl vorübergehender Natur und auf das stabilere System beschränkt. Bei komplikationslosem Verlauf sahen wir



keine bleibende Schädigung. Die Rückkehr zum normalen Verhalten beginnt in der zweiten Woche und ist in der dritten Woche vollzogen. Nur bei komplizierten Fällen kann eine bleibende Veränderung des Elektrokardiogramms im stabilen System entstehen, die natürlich für die klinische Beurteilung des Kranken zunächst bedeutungslos ist. Für die Beurteilung der ursprünglichen Entstehung einer Organschädigung und für die ätiologische Betrachtung der zur Herzinsuffizienz führenden Herzmuskelerkrankungen scheinen uns aber gerade diese früh erworbenen und bestehen bleibenden Änderungen des Stromverlaufes, deren Entstehen wir auch bei anderen Infektionskrankheiten schon beobachten konnten, außerordentlich wesentlich. Hier erfolgt in der Jugend — unsere Kranken standen im zweiten bis dritten Lebensjahrzehnt — die nachweisbare Schädigung des Herzens. Was daraus wird, wissen wir bei den Grippekranken noch nicht, aber in anderen, durch Jahre hindurch nachuntersuchten Fällen haben wir erkannt, wie sich aus solchen Bildern zur Insuffizienz führende schwere Herzmuskelerkrankungen entwickeln können. Auch für die Grippe erscheint die Behauptung erlaubt, daß Jahrzehnte später in Erscheinung tretende Herzmuskelkrankheiten durch die in der lange zurückliegenden Infektionskrankheit erfolgte erste Funktionsstörung begründet wurden. Es unterliegt also um einer Vorstellung Ausdruck zu geben, die bisher noch nicht genügend sicher begründet ist, der Herzkranke in der Jugend einer infektiösen Schädigung, deren Weiterwirken und Weiterentwickeln unter im einzelnen Fall vielleicht erkennbaren Bedingungen zur Hauptkrankheit führt, von der leichten Funktionsschädigung zur schweren Organerkrankung. Diese Bedingungen kennen wir aber im allgemeinen zu wenig, als daß wir für die klinische Beurteilung diesen bleibenden Veränderungen des Stromverlaufes einen Wert beimessen könnten. Das wird erst möglich sein, wenn solche Kranke durch viele Jahre hindurch untersucht werden und wir sind bestrebt, solche Untersuchungen durchzuführen.

#### LVIII.

### **Atmosphärische Faktoren während der Grippeepidemie 1933 in Kiel.**

Von

**F. O. Höring (Kiel).**

Mit 1 Abbildung.

Noch immer harrt die Ätiologie der Grippe ihrer Klärung. Dies haben erst jetzt wieder u. a. K. Meyer und Selter betont. Erst recht ungeklärt ist das Zustandekommen einer Grippe-Epidemie. Um weiter zu kommen, müssen gegenüber den rein bakteriologischen Erklärungen konstitutionelle und besonders dispositionelle Fragen mehr in den Vordergrund treten. Wir wissen heute Sichereres um einige wenige Beziehungen

von meteorologischen Faktoren und Disposition. Diese Untersuchung ist ein Versuch, mit den Erkenntnissen der neueren Bioklimatologie eine epidemiologische Fragestellung anzugehen. Dieser Versuch kann noch nicht viel mehr als den Beginn einer Materialsammlung darstellen. Erst wenn der hier betretene Weg von vielen Seiten zu übereinstimmenden Ergebnissen geführt hat, können endgültige Schlüsse gezogen werden.

Außer an Linkes meteorologische Arbeiten halte ich mich an de Rudders Vorgehen. Während dieser aber die Gruppenbildung sporadisch auftretender Krankheiten zur Grundlage nahm, betrachten wir hier den Verlauf einer zeitlich scharf begrenzten Epidemie. Ältere epidemiologische Untersuchungen, die sich besonders an Pettenkofer anschlossen, beschäftigten sich mehr mit der Einwirkung klimatischer Faktoren auf die Entstehung, nicht auf den Verlauf der Epidemien. Man wollte die „Ursache“ in den Wetterverhältnissen suchen. Man nahm an, daß das Virus „von dem siechhaften Boden“ erzeugt werde. Solcher Hypothesen bedarf es nicht. Wir suchen die Einwirkung der atmosphärischen Faktoren auf die Disposition der Bevölkerung, nicht auf das Virus.

Das benutzte klinische Material besteht aus den wegen Grippe in die Klinik eingewiesenen oder erst hier erkrankten 173 Patienten, bei denen mit Sicherheit der Termin der Erkrankung anamnestisch festgelegt werden konnte. Wir sind uns darüber im Klaren, daß das Material keinesfalls groß genug ist, um Endgültiges daraus zu schließen. Es ist jedoch groß genug, um den Gesamtverlauf der Epidemie in Kiel erschließen zu können und besitzt den Vorteil zuverlässiger einheitlicher Beobachtung. Der so wichtige Erkrankungstermin konnte für andere epidemiologische Untersuchungen meist nicht benutzt werden, da die bei den Gesundheitsbehörden eingehenden Meldungen darüber ungenügende Auskunft geben. Der Fehler der kleinen Zahl wird durch die auch von de Rudder angewandte Ausgleichsrechnung herabgesetzt, mit der die in der Tabelle eingezeichnete Kurve errechnet ist. Sie geschieht nach folgender Formel:  $D = \frac{1}{4} (z_a - 1 + 2z_a + z_{a+1})$ , wobei  $D$  die Dichte der Krankheitsfälle für einen Tag  $a$ ,  $z_a$  die Zahl der Fälle am Tage  $a$ ,  $z_a - 1$  die am Vortage und  $z_{a+1}$  die am Nachtage bedeutet. Eingezeichnet sind auch die Termine der Entstehung der 19 beobachteten echten Grippepneumonien (unter Ausschluß solcher Pneumonien, die schon zuvor anderweitig Erkrankte befielen).

Die meteorologischen Daten verdanke ich der Bioklimatischen Forschungsstelle an der Universität Kiel, deren Herren (Dr. Pfleiderer und Dr. Büttner) ich auch für Beratung in meteorologischer Beziehung zu Dank verpflichtet bin.

Ein Blick auf das Diagramm genügt, um zu erkennen, daß die Wetterverhältnisse zur Zeit der Grippe-Epidemie ganz ungewöhnliche waren.

1. Der Luftdruck hat zu Beginn der Epidemie mittleren Stand, mit ihrem ersten Abflauen einen Tiefstand, um dann einen der Epidemiekurve fast parallelen Verlauf zu nehmen. Kiel lag zu dieser Zeit im Zentrum eines Hochdruckgebietes. Das Ende des Hochdrucks geht mit dem Abflauen der Epidemie einher.

2. Die Epidemie ist begleitet von einer Kälteperiode und endet mit Eintritt des „Tauwetters“, ohne bei der erneuten Kälte, die mit tiefem Barometerstand einhergeht, wieder aufzuflammen. Die Tagesschwankungen der Temperatur (nicht eingezeichnet) zeigen entsprechend der geringen Besonnung nur kleine Ausschläge.

3. Die Luftkörperverhältnisse sind dadurch charakterisiert, daß nach

einem längeren Vorherrschen von Tropikluft von Mitte bis Ende Dezember und mehrtägiger Mischluft mit kurzen Tropikluft-einbrüchen ein maritim- und kontinental-polarer Luftkörper Bestand hat. In den letzten Tagen der Epidemie folgen mehrere rasche Luftkörperwechsel einander.

4. Ähnliches spiegelt sich in der Anordnung der über Kiel weggegangenen Fronten. Zu Beginn und zu Ende der Epidemie fallen mehrere Warm- und Kaltfronten zusammen, am Ende des Vorgipfels liegen zwei Warmfronten, die im Unterschied von denen zuvor nicht Tropik-, sondern nur maritim-polare Warmluft brachten.

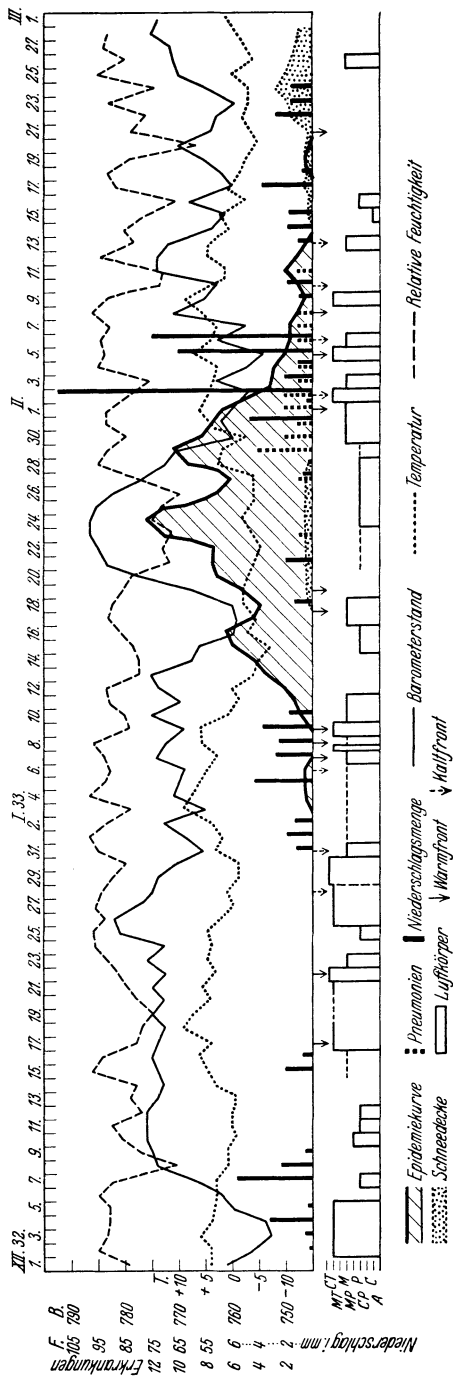
5. Dementsprechend herrschen nach schwächeren, vorwiegenden Südwestwinden im Dezember in der Zeit vom 6. bis 9. Januar und vom 31. Januar bis 4. Februar kräftige und heftig umlaufende Winde, während die Hochdruckzeit durch gleichmäßige Ostwinde ausgezeichnet ist (nicht eingezeichnet).

6. Auch die reichlichen Niederschläge zu Anfang und noch mehr zu Ende der Epidemie sind Ausdruck der raschen Luftkörperwechsel. Der geringen Schneedecke kann eine erhebliche Bedeutung nicht beigelegt werden.

7. Dagegen erreicht der relative Feuchtigkeitsgehalt der Luft während des Frosts einen Tiefstand. Seine Kurve stellt ähnlich der der Temperatur ein ungefähres Spiegelbild der Epidemiekurve dar.

Hier sei auch darauf hingewiesen, daß der erste Schub von Pneumonien am 29. und 30. Januar mit dem ersten Luftkörperwechsel von kontinental- zu maritim-polarer Luft nach einer längeren konstanten Periode und mit Einsatz des „Taufwetters“ erfolgt, während sich die folgenden Pneumonien mit dem raschen Wechsel der Luftkörper verbinden (Gruppenreihung im Sinne de Ridders).

Diagramm.



Wenn wir die gefundenen Tatsachen nun mit dem in der Literatur über den gleichen Gegenstand Niedergelegten in Vergleich setzen, so möchte ich zunächst auf ein noch aus der Pettenkoferschen Zeit stammendes Diagramm über die Münchner Influenza-Epidemie von 1889/90 von C. Lang, dem damaligen Direktor der Landeswetterwarte München, hinweisen, das Wolter vor kurzem wieder veröffentlicht hat; er bemerkt dazu, daß es in großer Deutlichkeit zeige,

„daß die Epidemie in einer Zeit hohen Luftdruckes aufgetreten und mit sinkendem Luftdruck abgefallen ist;

„daß sie in einer Zeit zunächst tiefer Temperaturen auftrat und nach vorübergehendem Anstieg wieder sinkender Temperatur zur Acme angestiegen und mit wieder steigender Temperatur abgefallen ist;

„daß Hauptanstieg und Acme der Epidemie in eine regenlose Zeit fällt, und daß die Epidemie mit dem Wiedereintritt reichlicher Regengängen ihr Ende findet;

„daß die Epidemie auftrat in einer Zeit, wo der Boden von der hohen Schneedecke durch Schmelzen und Verdunsten des Schnees befreit war.“ Bis auf diesen letzten Punkt, dem wir als sekundäre Erscheinung des Luftkörperwechsels keine große Bedeutung beilegen möchten, können alle Punkte wörtlich auf die diesjährige Epidemie in Kiel bezogen werden.

Aus einer amerikanischen Arbeit von C. M. Richter (1921) ist gut ersichtlich, daß kleinere und größere Epidemien in der überwiegenden Mehrzahl in Hochdruckgebieten auftraten, und daß dies nicht nur für die Epidemien der verschiedenen Jahre, sondern auch für das oft um 2—3 Wochen differierende Auftreten der Krankheit in den einzelnen Staaten der Union während ein und derselben Epidemie gilt. Ähnliches für die diesjährige Epidemie für Europa nachzuweisen, wäre eine dankbare Aufgabe.

De Rudder wendet zuerst die besonders durch Linke ausgebaute Luftkörperlehre auf Krankheitsvorgänge an. Er stellt als Regel auf, daß „ganz allgemein gesprochen, der Durchzug atmosphärischer Unstetigkeitsschichten (Fronten) es ist, dem eine krankheitsauslösende Wirkung zugesprochen werden muß.“ Die Fronten zeigen auch in unserem Diagramm eine markante Anordnung; es entsteht aber die Frage, wieso die Epidemie mit dem raschen Durchzug mehrerer Fronten nicht nur sich ausbreitete, sondern auch erlosch. Empfängliche mußten ja noch in genügender Zahl vorhanden sein. Diese Frage ist noch nicht geklärt. Die Verhältnisse können naturgemäß für Croup und Grippe verschieden sein. Für manche Krankheiten, z. B. Pneumonien (Momsen und Kielhorn), scheint nur eine Frontart von Bedeutung zu sein, weshalb auch Jacobs der de Rudderschen Auffassung widersprochen hat, mit dem Hinweis, daß bezüglich der Geburtenfrequenz und des Eklampsievorkommens nur Kaltluftwellen deutliche Einflüsse zeigen. Gerade für den Nachweis einer verschiedenartigen Wirkung der Fronten sind die Untersuchungen an epidemischen Krankheiten wegen der Einheitlichkeit des Materials sicher besonders aussichtsreich.

Die Beachtung der Fronten allein genügt also, wie die der übrigen meteorologischen Daten nicht zur Erfassung meteorischer Einwirkungen auf die menschliche Physis; manche Krankheitserscheinungen zeigen eher Beziehungen zu einem bestimmten Luftkörper, wenn er zu stetiger Auswirkung kommt. Zu ähnlichem Ergebnis kommen auch Mommsen und Kielhorn bei ihren Untersuchungen über Pneumonie. Die Gruppenbildung der Pneumonien während der Grippe in unserem Material bietet eine bemerkenswerte Übereinstimmung mit der Beobachtung dieser Autoren, daß der Übergang von kontinental- zu maritim-polarer Luft zu den am häufigsten Pneumonie auslösenden Luftkörperwechseln gehört. Die Grippe kommt dagegen gerade durch diesen Wechsel zum Stillstand.

Zusammenfassend geht also aus unserem Diagramm hervor, daß die Epidemiekurve eine klare Beziehung zum kontinental-polaren Luftkörper, eine mehrdeutige, zu dem Auftreten und der Art der Fronten zeigte, indem die markanten Punkte, Beginn, Einknickung und Ende, mit diesen zusammenfielen.

Zum Schlusse sei nochmals betont, daß wir von der Aufstellung von Gesetzmäßigkeiten bewußt absehen. Die Verfahren der induktiven Epidemiologie, deren wir uns hier bedient haben, decken allgemein wohl tatsächliche Zusammenhänge, aber keine Kausalitäten auf. Zunächst diesen Weg zu gehen, ist der Forschung heute vorgezeichnet, da zwischen den epidemiologischen und klinischen Daten und der nur kontagionistischen Erklärung zu große Lücken klaffen. Wenn Löwenthal und Zurukzoglu (Handb. d. path. Mikr.) sagen, daß „die oft für das Erscheinen der Influenza verantwortlich gemachten, meteorologischen Einflüsse und die Jahreszeiten sich als auf die Entstehung der Krankheit keinerlei Einfluß ausübende Faktoren entpuppt haben,“ so ist ein solches Urteil zum mindesten verfrüht. Die experimentelle Forschung über das Grippevirus neigt neuerdings dazu, statt der alten Theorie der bacillären Infektion eine Kombinationswirkung von ultra-visiblem Virus und für sich allein apathogenen Keimen (K. Mayer) anzunehmen. Trifft dies zu, so ist eine hohe Empfindlichkeit eines so komplizierten Systems von Kräften gegenüber Milieueinflüssen, wie den klimatischen Faktoren sehr plausibel. Vor allem aber kann eine Einwirkung derselben auf die Krankheitsdisposition der Bevölkerung, wenn wir auch die wirksamen Faktoren im einzelnen heute noch nicht sicher kennen, nicht mehr gelehnet werden.

#### Literaturverzeichnis.

- De Rudder, B.: *Erg. inn. Med.* **36**, 273 (1929).  
Mommsen, H. und E. Kielhorn: *M Schr. Kinderheilk.* **56**.  
Wolter, F.: *Erg. inn. Med.* **44**, 257 (1932).  
Linke, F.: *Z. physik. Ther.* **37**, 217 (1929) u. **41**, 195 (1931).  
Richter, M. C.: *Arch. int. Med.* **27**, 361 (1931).  
Jacobs: *Münch. med. Wschr.* **1933**, 477.  
Meyer, K.: *Klin. Wschr.* **1933**, 289.

**Aussprache.**

Herr Prof. Pfeiffer (Essen)

berichtet über einen Fall von Weilscher Krankheit, bei welchem sich eine Pericarditis exsudativa entwickelte. Das durch mehrfache Punktionen gewonnene Exsudat war blutig-serös und steril.

Herr Prof. Dennig (Stettin):

Bei der Stettiner Poliomyelitisepidemie von 1932 hatten wir nicht genügend Rekonvaleszentenserum, so daß wir nur etwa die Hälfte der Kranken damit behandeln konnten. Dadurch waren besonders günstige Beobachtungsmöglichkeiten gegeben. Im Prodromalstadium war kein deutlicher Unterschied im Erfolg zwischen Behandelten und NichtBehandelten, doch waren hier die Zahlen zu klein, um ein sicheres Urteil zu gewinnen. Dagegen hatten wir etwa 50 Kranke, die nach Eintritt der Lähmungen zu uns kamen und von denen etwa die Hälfte in den ersten beiden Lähmungstagen mit Serum behandelt wurde. Hier war bei den Behandelten der Ausgang sehr viel besser, namentlich war das schnelle Zurückgehen von Lähmungen innerhalb von wenigen Tagen viel häufiger und die Mortalität war geringer. Wenn auch unsere Zahlen im Verhältnis zu den Riesenstatistiken in Amerika klein sind, so ist doch der persönliche Eindruck in einer kleinen Epidemie viel lebhafter. Wir möchten nach unseren Eindrücken unbedingt raten, so lange wir nichts Besseres haben, nicht nur im Prodromalstadium, sondern auch im Beginn von Lähmungen Rekonvaleszentenserum zu geben.

Herr Prof. Morawitz (Leipzig):

Die Serumerfolge im paralytischen Stadium der Kinderlähmung sind zweifelhaft. Das präparalytische Stadium, das ein meningitisches Krankheitsbild bietet, kann von dem ähnlichen Bilde der tuberkulösen Meningitis schnell durch approximative Bestimmung des Liquorzuckers (einfache Probe mit Fehlingscher Lösung) unterschieden werden. Der Liquorzucker ist bei Poliomyelitis oft erheblich vermehrt, bei anderen Meningitiden vermindert.

Herr Prof. Schottmüller (Hamburg):

Der Herr Vortragende hat nur über die Ätiologie der Grippe vom klinischen Standpunkt aus gesprochen. Ich lasse dahingestellt, ob man sich so ausdrücken kann. Wenn man damit aber Symptome meint, welche als pathognomonisch für die epidemische Influenza — ich bezeichne im Gegensatz zu dieser die gewöhnlichen sogenannten Erkältungskatarrhe als Influenza nostras — angesehen werden, so muß in erster Linie die hämorrhagische Tracheitis genannt werden, weil sie das einzige wirklich charakteristische Krankheitszeichen ist. Auffallenderweise hat Herr Stein diese nicht erwähnt.

Dann hat in der Aussprache Herr Siebeck aber von dem Virus der Influenza gesprochen und als solches den Pfeifferschen Influenzabacillus genannt. Ich kann mein Erstaunen darüber nicht unterdrücken. Denn es ist völlig ausgeschlossen, daß dieser ubiquitäre Keim der Erreger der epidemischen Grippe sein könnte. Bei wirklich echten Fällen dieser Art findet man ihn bei vorschriftsmäßig und genau durchgeführter Sputumuntersuchung nur in einem Bruchteil der Fälle. Dagegen ist der genannte Bacillus sehr häufig im Auswurf und in den Lungen von Masern- und Keuchhustenkranken, ebenso bei Tuberkulösen nachweisbar. Für die klinische Bakteriologie ist der Irrtum Pfeiffers eine längst feststehende Tatsache. Der sogenannte Pfeiffersche Bacillus sollte also unter keinen Umständen mehr als Erreger der Grippe angesehen werden.

Höchstwahrscheinlich kommt als solcher ein ultravisibles Virus in Betracht.

Was dann die Pneumokokken als Ursache gewisser Komplikationen anlangt, so bin ich allerdings der Ansicht, daß sie diese Rolle spielen, wie im Jahre 1918 die hämolytischen Streptokokken. Letztere verliehen bekanntlich der damaligen Epidemie das besondere und maligne Gepräge. Ich erinnere an die „lehmfarbenen“ Pleuraergüsse. Wenn nun gegen die Beweiskraft des bakteriologischen Befundes von Pneumokokken im Sputum deren häufige Anwesenheit im Munde auch Gesunder angeführt wurde, so ist dagegen zu sagen, daß den im *lege artis* untersuchten („gewaschenen“) Auswurf nachgewiesenen Pneumokokken eine ätiologische Bedeutung zugesprochen werden muß.

Ob den atmosphärischen Einflüssen für die Entstehung der Grippe-Epidemie die Bedeutung zukommt, die ihnen von Herrn Höring zugeschrieben wird, möchte ich bezweifeln. Etwa 10–14 Tage vor dem Ausbruch der Seuche in unserer Gegend wurde durch die Zeitung bekannt, daß die Krankheit an der Ostküste in Amerika aufgetreten war. Ich erwartete sie in der Zeit, welche ein Dampfer von New York nach Hamburg braucht, bei uns. Diese Vermutung traf ein.

(Wegen Zeitmangels wurde der letzte Abschnitt nicht gesprochen.)

Herr Prof. Simmel (Gera):

Die Grippe im Anfang dieses Jahres verlief in Gera und Umgebung in folgenden Phasen. Zunächst nur leichte Erkrankungen, durchweg mit katarrhalischen Erscheinungen beginnend. Nach 10–14 Tagen 2. Phase. Beginn nunmehr durchweg mit Allgemeinerscheinungen und Muskelschmerzen aber ohne Katarrh. Erst am 4.–6. Tage oft heftige Bronchitis und Rhinitis. In der 2. Phase auch Pneumonien, die häufig erst etwa 2 Wochen nach Krankheitsbeginn auftraten und zwar auch unter einwandfreien Pflegeverhältnissen. Häufige Sympatolinjektionen bewährten sich bei der Gefäßschwäche der oft sehr schweren Pneumonien.

Herr Siebeck (Heidelberg):

Herr Gundel fand bei einmaliger Untersuchung in etwa 50–60% der Fälle, bei mehrmaliger Untersuchung in 100% Influenzabazillen. Die bazillenpositiven Befunde in der „gesunden“ Bevölkerung stiegen kurz vor Ausbruch der Epidemie stark an. Wenn man die große Neigung zu Komplikationen und die konstitutionell bedingte Umwandlung berücksichtigt, so ergibt sich ein typischer Kern, der freilich exogen (epidemiologisch) und endogen schwankt.

Herr F. O. Höring (Kiel):

Die Bedeutung der Pneumokokkenbefunde bei den Grippepneumonien wird durch Gundels andere Arbeiten, in denen er auch bei Gesunden „praktisch in 100%“ Pneumokokken nachwies, herabgesetzt. Der Mäuseversuch ist für die Bestimmung einer ätiologischen Bedeutung von Keimen innerhalb der Sputum-Gesamtflora zu empfindlich.

Die hämolysierenden Streptokokken, die für die Grippe, von ebensolcher Bedeutung wie die Pneumokokken sind und nur bei dieser relativ leichten Epidemie mehr in den Hintergrund traten, waren in unserem Material von 22 Pneumonien in 5 Fällen in vorwiegender Menge nachweisbar, z. T. mit Influenzabazillen zusammen; 3 davon kamen ad exitum, alle erwarben ihre Grippe erst zu einer andern, schon vorher bestehenden Krankheit und zeigten dementsprechend schwere Verläufe. Diese Tatsachen deuten auf die Abhängigkeit der Bakterienflora von den individuellen Verhältnissen ihres Wirtes und ihre sekundäre Bedeutung.

Herr Leo Müller (Baden-Baden):

Von 40 Poliomyelitisfällen mit z. T. recht schweren Lähmungen wurde einer mit Rekonvaleszentenserum behandelt, der in 48 Stunden in Form der Landry'schen Paralyse starb. Alle anderen wurden restlos geheilt: ganz früh diagnostiziert; behandelt mit Bädern und zwar Thermalbädern mit sofort einsetzender aktiver und passiver Bewegungstherapie und Elektrotherapie und ohne Serumtherapie; Grippeepidemie zeigte in Baden-Baden mehrfach in den ersten 24–28 Stunden encephalitische Komplikationen in Form psychischer Reiz- und Depressionszuständen und verschiedenartige Schlafstörungen; 1 Fall isolierter Accommodationsstörung, der gut wurde. — H. Steins Beobachtung myocarditischer Komplikationen bestätigt die Notwendigkeit genauer Beobachtung des Zirkulationssystems auch noch in der Rekonvaleszenz, evtl. mit Funktionsprüfung; vor allem nicht zu früh aufstehen und arbeiten lassen. — Später weiter Herz kontrollieren mit oder ohne EKG.

Herr Schellong (Kiel):

Eine grundsätzliche Bemerkung zur Bewertung der Q-R-S-Gruppe. Sie ist ein zeitlicher Ausdruck der Ausbreitung der Erregung über das Herz, man muß also die Dauer (Breite) der Zacke messen, was bei der T-Zacke nicht angängig ist. Bei der üblichen geringen Registriergeschwindigkeit kommen aber Änderungen in der Breite der Q-R-S-Zacke nicht genügend zum Ausdruck. Wenn man aber bei hoher Registriergeschwindigkeit die Dauer der Zacke vor und nach Körperarbeit vergleicht, so findet sich beim Normalen, wie ich zeigen konnte, nach der Arbeit eine Verkürzung um einige tausendstel Sekunden, bei Herzkranken dagegen eine Verlängerung. Ich möchte glauben, daß auch bei Infektionskrankheiten sich die Q-R-S-Zacke, auf diese Art beurteilt, nicht als „stabil“ erweisen wird.

Herr Prof. Naegeli (Zürich):

Aus meiner Klinik ist eine größere Arbeit von Gsell über die Grippeepidemien der letzten 10 Jahre erschienen. Darnach kann ich nicht zugeben, daß die Grippe ein starres Krankheitsbild bietet, an sich nie Lungenentzündung mache, und daß dann später nur durch Kombination von Grippe mit dem Pneumococcus Typ I oder II Pneumonie zustande kommt. Schon die ungeheure Verschiedenheit der Grippeepidemie von 1889/90 gegenüber 1918 zeigt, daß wohl sicher der Grippeerreger selbst wesentliche Differenzen bedingt. Es wird kaum jemand behaupten wollen, daß 1889 der Pneumococcus Typ I oder II noch nicht vorhanden gewesen sei.

Auch in den spätern Epidemien gab es im Verlaufe der Epidemien selbst große Schwankungen im Charakter der Grippe, die nicht in einseitiger Weise durch Kombination mit croupösen Pneumonien erklärt werden können. Auch in den Symptomen beobachteten wir im Laufe der Jahre starke Verschiedenheiten. 1918 sah man außerordentlich häufig enorme Schweiße, auch bei leichtern Fällen ohne Pneumonie; in spätern Epidemien war dieses Zeichen nicht im entferntesten mehr so ausgesprochen. Grippezunge, 1918 häufig, konnte man später fast nie mehr zeigen.

Bei den sehr akuten tödlichen Affektionen findet man recht häufig bei der Sektion Arterienthrombosen und Nekrosen, von denen ganz bestimmt pneumonische Prozesse ausgehen müssen, ohne daß dabei nur Pneumococcus Typ I oder II in Frage kommen. Bei der enormen samtartigen Schwellung der Schleimhäute, der Trachea und der Bronchien bei Grippe erscheint es doch ausserordentlich unwahrscheinlich, daß so maximale Prozesse ohne Hinzutreten von Pneumococcus Typ I und II nie zu Pneumonie führen sollten.

Ich glaube daher, wie ich das in meinem Buch über Allgemeine Konstitutionslehre 1927 dargestellt habe, daß die Eigenschaften des Grippe-



erregers selbst wesentliche Änderungen zeigen und daß wir nicht einseitig die verschiedenen Grippebilder nur mit einer Kombination Grippe und Pneumococcus Typ I oder Typ II erklären können.

Was die Herzstörungen nach Grippe betrifft, so sind seit 1918 Herzstörungen, die mit Sicherheit der Grippe zugeschrieben werden konnten, kaum bekannt. Einige Beobachtungen, die zu früh publiziert worden sind, haben bei der Autopsie später eine ganz andere Erklärung gefunden.

Es wird kaum möglich sein, etwa Herzerscheinungen, die 15–20 Jahre nach einer Grippe auftreten, mit der Grippe in ursächliche Beziehung zu bringen, da in so langer Zeit manch andere Schädlichkeit Einfluß erreicht haben wird.

Herr Prof. Paul Krause (Münster i. W.):

Nach den bisher bekannten Tatsachen ist ein allzugroßer Optimismus bei Anwendung des Rekonvaleszentenserums in Fällen von Poliomyelitis nicht am Platze. Die experimentellen Grundlagen sind durchaus nicht so einwandfrei sichergestellt, als es vielfach in der Literatur dargestellt wird. Er empfiehlt das sorgfältige Studium, vor allem auch der amerikanischen Arbeiten, hält es aber für dringend notwendig, daß auch in Deutschland derartige Studien von sachverständiger Seite (Institut Robert Koch, Reichsgesundheitsamt oder ein besonders geeignetes Hygienisches Universitätsinstitut) nach einem einheitlichen Plane wieder aufgenommen würden. Auch die klinischen Erfahrungen sind durchaus noch nicht soweit gediehen, daß eine allgemeine Anwendung des Rekonvaleszentenserums zu empfehlen ist. Im paralytischen Stadium es anzuwenden, ist mit Vorsicht zu empfehlen, die Deutung von Erfolgen ganz außerordentlich durch die Tatsache erschwert, daß weitgehende Rückbildungen der Lähmungserscheinungen auch ohne Anwendung von Rekonvaleszentenserum, selbst nach 1–2 Jahren, ja bis 5 Jahren erfolgen kann. Die Erfahrungen bei der großen Epidemie im Jahre 1909 u. ff. im Rheinland, zu deren Studien er vom Preußischen Kultusministerium von Bonn wiederholt nach Westfalen geschickt war, haben in vielen Hunderten von Fällen entsprechend anderweitiger Beobachtungen es immer wiederum ergeben. Ob Serum von Poliomyelitiskranken, welche vor vielen Monaten oder gar Jahren das akute Stadium durchgemacht haben, noch genügend Heilwirkung ausüben kann, ist noch näher zu erfordern. Die Grundlagen über die Dauer der Wirksamkeit von Rekonvaleszentenserum sind besonders bei der Poliomyelitis noch nicht sicher bekannt. Notwendig ist es auch, darauf hinzuweisen, daß durch Einspritzung von Rekonvaleszentenserum im Lähmungsstadium auch Verschlechterungen erfolgt sind. Bessau hat auch mit Recht darauf hingewiesen, daß eine intralumbale Einspritzung von Serum gerade bei der Poliomyelitis zu widerraten sei. Das wichtigste ist die bessere diagnostische Erfassung im Frühstadium der Erkrankung. Sie wird immer noch von den meisten Ärzten verkannt. Zu Zeiten von Epidemien sollten auch Verdachtsfälle möglichst frühzeitig besonders bestimmten Krankenhäusern in größeren Bezirken zugeführt werden, um die Diagnose noch besser auszubauen und sie so frühzeitig zu stellen, als es möglich ist. Serum sollte aber nur bei unbedingt gesicherter Diagnose zur Anwendung kommen. Auf das dringendste wird den Hausärzten empfohlen, die epidemiologische und ätiologische Kenntnis der Krankheit durch sorgfältige Analyse jedes einzelnen Falles weiter zu fördern.

Es sei darauf hingewiesen:

1. Auf den immer noch nicht einwandfrei erwiesenen Zusammenhang mit gleichzeitig vorhandenen Tierseuchen (Hühnerlähmung; Bornasche Fohlenerkrankung „Pferdelähmung“; die Staupeerkrankung der Hunde).
2. Auf die Erfassung von nichtkranken Infektionsträgern, welche das Poliomyelitisvirus verbreiten können.

An dem Vorhandensein derartiger Menschen ist nach eigener Erfahrung nicht zu zweifeln. Es wäre dringend erwünscht, daß wenigstens an einer Stelle in Deutschland es möglich gemacht würde, durch Tierversuche (Affen) in der Umgebung von frischen Poliomyelitisfällen diese für die Verbreitung der Krankheit so wichtigen Verhältnisse zu klären.

Herr Prof. Schottmüller (Hamburg):

Wenn auch nach dem heutigen Stand unseres Wissens bezüglich der Behandlung der Kinderlähmung einwandfreie Erfolge noch nicht vorliegen, so wäre es doch verkehrt, pessimistisch auf therapeutische Maßnahmen zu verzichten. Ich stehe im Gegenteil auf dem Standpunkt, daß man weitgehende Vorbereitungen treffen muß, der sicher bevorstehenden neuen Epidemie durch Bereitstellung von Antikörperspendern zu begegnen. Hier bestehen aber Schwierigkeiten.

Es ist nicht leicht festzustellen, wer von den Rekonvaleszenten überhaupt in seinem Blut und in welcher Menge Schutzstoffe birgt. Wenn man deshalb aus diesem Grunde dazu geschritten ist, „Mischserum“ zu verwenden, so ist damit schon gekennzeichnet, welche Schwierigkeiten auch auf diese Weise mit der Serumtherapie verknüpft sind. Vor allen Dingen wird die Menge und die Wirksamkeit des im Einzelfall zur Verfügung stehenden Rekonvaleszentenserums stets eine beschränkte sein. Ich habe infolgedessen schon vor einiger Zeit vorgeschlagen, an Stelle der Serumtherapie Bluttransfusionen im großen Stil von solchen Menschen vorzunehmen, deren Serum Antikörper enthält. Stehen, wie bei uns in Hamburg-Eppendorf, an der Poliklinik infolge einer entsprechenden Organisation ständig geeignete Personen zur Verfügung, so kann bei jedem Krankheitsfall unmittelbar nach gestellter Diagnose, d. h. nach  $\frac{1}{2}$ –1 Stunde, eine Blutmenge von ca. 1 Liter übertragen werden und damit so schnell und eine solche Menge von Antikörpern übertragen werden, wie das mit Serum aus naheliegenden Gründen niemals möglich wäre.

Eine zweite Frage, die im Zusammenhang mit der eben besprochenen Therapie dringend der Klärung bedarf, ist die der Frühdiagnose. Es ist zur Zeit noch nicht hinreichend sichergestellt, ob das erste Krankheitsstadium schon durch den spezifischen Krankheitserreger ausgelöst ist. Ich persönlich nehme das an. Bislang ist es m. E. nie möglich, schon zu diesem Zeitpunkt die Diagnose zu stellen, vielmehr erst frühestens dann, wenn meningeale Erscheinungen auftreten. Gelingt die Erkennung der Krankheit aber erst dann, wenn schon Lähmungen bemerkbar sind, dann ist überhaupt der Einfluß der Antikörper fragwürdig, obwohl ich diese auch dann noch zu übertragen rate.

Bezüglich der als Blutspender geeigneten Rekonvaleszenten ist die Erfahrung gewisser Autoren von größter Bedeutung, daß Vertreter der Blutgruppe B bzw. III in  $\frac{5}{6}$  der Fälle Antikörper in ihrem Serum besitzen sollen, während die Vertreter der anderen Gruppen die Schutzstoffe nicht entfernt in gleicher Menge besitzen sollen. Über diese Verhältnisse sind weitere Untersuchungen von großem Interesse.

Wir sind z. Z. damit beschäftigt, im Verein mit Prof. Gätgens vom Hygienischen Staatsinstitut Hamburg nach serologischen Methoden zu suchen, welche eine Frühdiagnose und eine Feststellung des etwaigen Antikörpertiters gestatten.

## LIX.

**Untersuchungen über den Oxalsäurestoffwechsel.**

Von

**H. Reinwein (Würzburg).**

Die widerspruchsvollen Untersuchungen über die Entstehung und Verbrennung der Oxalsäure, auf die ich im Rahmen eines kurzen Berichtes nicht weiter eingehen kann, lassen als gesicherte Tatsache lediglich erkennen, daß eine bestimmte Oxalsäuremenge relativ unabhängig von der Kost ausgeschieden wird. Wenn also die Oxalsäure ein normaler Harnbestandteil ist, so darf man daraus schließen, daß bestimmte Mengen dieser Säure auch im Blut vorhanden sein müssen. Den qualitativen Nachweis brachte schon Salkovsky. Merz und Maugeri sowie meinem Mitarbeiter, Dr. Athanasiou, und mir gelang es ebenfalls aus mehreren Litern Blut Oxalsäure analysenrein zu isolieren. Um einen tieferen Einblick in den intermediären Oxalsäurestoffwechsel zu erhalten, untersuchten wir bei einer Reihe von gesunden und kranken Menschen den Oxalsäuregehalt des Blutes mit der Methode von Merz und Maugeri. Bei gesunden Menschen fanden wir (es wurden 25 Männer und Frauen untersucht) einen Durchschnittswert von 3 bis 4 mg. Merz und Maugeri gaben Werte von 2 bis 3 mg% an. Mit anderen Methoden erhielten Guilaumin, Loeper und Laroche durchschnittlich Werte von 4 mg%. Bei Oxalämikern fand Laroche 5,9–7,8 mg%, bei kranken Menschen sogar manchmal Werte bis 35 mg%. Nach Abschluß unserer Untersuchungen erschien noch eine Arbeit von Jürgens und Spehr. Sie fanden mit der auch von uns verwandten Methode im Serum von Menschenblut 5,2–9,7 mg%. Bei einem Nierenkranken berichteten sie über einen Wert von 68,4 mg%. Auf die Bewertung dieser Ergebnisse komme ich noch zurück.

Da in der alten Literatur angegeben ist, daß vor allem bei Tuberkulösen und Zuckerkranken vermehrt Oxalsäure im Harn ausgeschieden wird, untersuchten wir solche Kranke. Wir fanden bei 30 Tuberkulösen einen Durchschnittswert von 4,75 mg% und bei 20 Diabetikern 4,52 mg%. Bei den Tuberkulösen ergaben sich keine Beziehungen des Oxalsäureblutspiegels zum Fieber. Auch das Vorhandensein von Kavernen führt nicht immer zu einer Vermehrung der Oxalsäuremenge. Zum Teil ergaben sich Erhöhungen der Blutoxalsäure um 50%. Auf Grund unserer Untersuchungen können wir nicht sagen, daß eine Insulinverabreichung von besonderem Einfluß auf den Blutoxalsäuregehalt ist. Souliè und Tonnet berichten, daß Insulin zu einer Verminderung der Oxalsäure führt. Wir haben diese Untersuchungen bisher zwar nicht entsprechend nachgeprüft. Unsere bisherigen Untersuchungen zeigen aber, daß sicherlich keine länger

dauernde Wirkung des Insulins auf den Oxalsäurestoffwechsel besteht, da eine Reihe von Kranken trotz Verabreichung von recht großen Insulingaben am nächsten Morgen deutlich erhöhte Werte der Blutoxalsäure aufwies. Es ergab sich bei Zuckerkranken auch kein direkter Zusammenhang zwischen der Schwere des Leidens und der Höhe der Blutoxalsäure. Wir haben dann noch mehr oder minder wahllos vor allem eine Reihe von Kranken mit Hypertonien und Nierenleiden untersucht. Bei mehreren Kranken mit chronischem Nierenleiden waren die Blutoxalsäurewerte erhöht. Es bestanden aber keine eindeutigen Beziehungen zwischen der Nierenfunktion und dem Blutoxalsäuregehalt, denn wir beobachteten erhöhte Oxalsäurewerte sowohl bei normalem Reststickstoff, wie andererseits normale Werte bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion und vermehrtem Reststickstoff. Eindeutig geht aus unseren Untersuchungen hervor, daß betreffs des Blutoxalsäuregehaltes zwischen kranken und gesunden Menschen beträchtliche Differenzen bestehen. Die Differenzen als solche sind sicherlich nicht in einer mangelhaften Ausübung der Methode zu suchen, denn die Analysen von Blut mit bestimmtem Zusatz von Oxalsäure oder auch in reinen Lösungen ergaben immer wieder richtige Werte. Unserer Ansicht nach liegt es aber nahe, daß mit der Methode, die ja immerhin eine indirekte ist, auch andere Substanzen mitbestimmt werden. Werte von 7 mg erscheinen uns, wenn wir die toxische Wirkung der Oxalsäure bedenken, überraschend hoch. Werte von über 60 mg, wie sie die Leipziger Autoren fanden, halten wir sogar von vornherein für unwahrscheinlich. Man braucht sich ja nur zu überlegen, daß ca. 25 mg Oxalsäure 10 mg Calcium ausfällen müßten. Trotzdem wir uns über 1½ Jahre darum bemüht haben, ist es uns bisher nicht gelungen, diese anderen Substanzen zu finden. Wir denken vor allem an eine Mitbestimmung der Bernsteinsäure.

Ein sehr wesentlicher Teil dieser Blutoxalsäure muß endogen entstehen. Wir haben Tiere über 3 Wochen lang hungern lassen. Die Blutoxalsäure wurde dadurch nur wenig verändert. Aus der Tabelle erkennen Sie, daß der Anfangswert von 3,8 auf 2,6 mg% nur heruntergeht. Verlockend erschien die Aufgabe, die Höhe der Blutoxalsäure mit der Ausscheidung der Harnoxalsäure zu vergleichen. Die Schwierigkeit der Bestimmung der Harnoxalsäure ist sehr groß. Nach vielfachem Probieren sind wir dazu übergegangen, die Oxalsäure im Harn zu verestern und dann überzudestillieren. In reinen Lösungen und auch nach Zusatz bekannter Mengen von Oxalsäure zum Harn ergibt sich eine Fehlerbreite von 3%. Mit dieser neuen Methode kann man nachweisen, daß im allgemeinen mehr Oxalsäure im Harn ist, als man früher annahm. Unsere Untersuchungen zeigten uns nun, daß man bei erhöhtem Blutoxalsäuregehalt vielfach vermehrt Oxalsäure im Harn findet, aber andererseits kann auch relativ viel Oxalsäure im Harn ausgeschieden werden, ohne daß die Blutoxalsäurewerte erhöht sind. Entgegen früheren Ansichten geht daraus hervor, daß die Urinmenge eine bestimmte Relation zur Oxalsäureausscheidung zeigt. In einigen Fällen beobachteten wir andererseits hohe Blutoxalsäurewerte bei normaler Oxalsäureausscheidung im Harn.

Eine alte Streitfrage ist immer noch, ob aus Glykokoll Oxalsäure entstehen kann. Diese Frage interessierte uns um so mehr, als Thomas und seine Mitarbeiter geneigt sind, das Glykokoll als für die Entstehung des Kreatins sehr wichtig anzusehen. In acht Versuchen gelang es uns ausnahmslos nach Verabreichung von 10 bis 20 g Glykokoll bei Hunden in den nächsten 2 Stunden eine deutliche Erhöhung der Blutoxalsäure nachzuweisen. Wir haben natürlich entsprechende Kontrollversuche, in denen Kochsalz oder irgendeine andere indifferente Substanz gegeben wurde, angestellt. Bei diesem Versuch fanden wir niemals einen ähnlichen Anstieg. Die Angaben von Klemperer, daß nach Glykokollverabreichung im Harn eine Vermehrung der Oxalsäure auftritt, wurde später von Lichtwiz und seinen Mitarbeitern nicht bestätigt. Unsere Resultate über das Verhalten der Blutoxalsäure sprechen aber doch für die Ansicht von Klemperer. Nach älteren Untersuchungen von Dakin tritt auch nach Glykokollsäure wie Glykoxylsäure eine vermehrte Oxalsäureausscheidung ein. Leider kann ich Ihnen heute noch nicht über das Verhalten der Blut- und Harnoxalsäure nach Glykokollverabreichung berichten. Die Bestimmung der Harnoxalsäure ist, wie gesagt, überaus schwierig und erfordert lange Zeit. Mit Sicherheit können wir auf Grund unserer bisherigen Untersuchungen sagen, daß betreffs der Höhe der Blutoxalsäure zwischen Kranken und Gesunden relativ große Unterschiede bestehen. Daß bei längerem Hungern immer noch Oxalsäure im Harn gefunden wird, deckt sich durchaus mit unserer Feststellung, daß selbst nach 3 Wochen Hungern die Oxalsäure im Blute eine nur geringe Verminderung aufweist. Eine der endogenen Substanzen, aus denen Oxalsäure entstehen kann, scheinen Glykokoll und seine Abbauprodukte zu sein. Die Oxalsäure gewinnt auch dadurch wieder erhöhtes Interesse, daß Steudel aus frisch vorbereitetem Muskelextrakt nicht unbeträchtliche Mengen Oxalsäure isolieren konnte.

LX.

## Das Verhalten des freien Indols im Organismus.

Von

Prof. Dr. med. et phil. E. Becher, Oberarzt d. med. Klinik  
Frankfurt a. M.

Bekanntlich sind die nicht an Schwefel- und Glukuronsäure gebundenen Darmfäulnisprodukte viel giftiger als die gekuppelten. Es ist daher wichtig, gerade das Verhalten der freien Substanzen kennen zu lernen. Ich hatte früher gezeigt, daß im Blut bei schwerer Niereninsuffizienz, bei perniziöser Anämie und bei Leberinsuffizienz freies Phenol vorkommt. Neuere Untersuchungen über freies Indol ergaben, daß bei schwerster Niereninsuffizienz und echter Urämie, wenn der Indikanwert im Blut sehr erhöht ist, auch freies Indol vorkommt. Es findet sich aber

erst in Stadien schwerster Niereninsuffizienz. Indol wirkt giftig, stärkere Giftwirkungen treten erst, worauf Fr. v. Müller hinweis, bei relativ großen Indolgaben auf. Leichtere Störungen, wie Kopfschmerzen, Reizbarkeit und andere nervöse Symptome zeigen sich aber schon bei kleineren Mengen, wie Herter zuerst mitteilte. Möglich ist, daß der Kopfschmerz der echten Urämie durch Indol entsteht. Der Kopfschmerz ist nicht immer pseudourämisch. Freies Indol tritt bei Niereninsuffizienz wahrscheinlich deshalb auf, weil das Kuppelungsprodukt, das Indikan, sich in so großen Mengen in Blut und Geweben anhäuft und nicht mehr fortgeschafft wird. Auch bei schwerer Leberinsuffizienz kann freies Indol im Blut auftreten. Hier zeigt es sich dann ohne Indikanvermehrung im Blut. Eine primäre Störung der Entgiftung muß hier vorliegen.

Wichtig ist die Frage, wo die Indolkuppelung stattfindet. Ich hatte früher schon darüber berichtet, daß eine gewisse Entgiftung schon in der Darmwand auftritt. Das gilt für die Phenolkuppelung und für die Schwefelwasserstoffzerstörung. Bezüglich des Indols scheinen die Verhältnisse so zu liegen, daß der Hauptort der Kuppelung doch die Leber darstellt, wie man das auch früher immer annahm. Im Pfortaderblut wird Indol noch in freiem Zustand gefunden. Sicher ist aber, daß die Leber nicht den einzigen Ort darstellt, an dem Darmgifte entgiftet werden. Darmwand, Leber, Niere und wahrscheinlich noch andere Organe können Darmgifte entgiften. Dazu kommt noch das Vorkommen von Indolasen und Phenolasen im Blut.

## LXI.

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik Greifswald.  
(Direktor: Prof. Dr. G. Katsch.)

**Rest-N-Kapazität der Erythrocyten beim Menschen.**

Von

Prof. Dr. Alfred Lublin.

Vergleichende Rest-N-Bestimmungen im Blut nach dem Kjeldahl- und dem Neßlerverfahren (unter Verwendung des neuen ungemein präzisen Colorimeters nach Dubosoq-Hellige) ergaben, daß die Kjeldahlwerte meist etwas niedriger sind. Die absolute Differenz ist bei normalem und erhöhtem Rest-N ungefähr gleich und beträgt 4—5 mg%. Bei erhöhtem Rest-N (60—80 mg%) fällt diese geringe Differenz, bezogen auf den absoluten Rest-N-Wert, weniger ins Gewicht, denn sie würde dann nur etwa 5% betragen. Bei Rest-N-Werten unter 30 mg% dagegen entsteht so eine Differenz von durchschnittlich 21%!

Die Ursache dieser Differenz der Rest-N-Werte im Kjeldahl- und Neßlerverfahren ist nicht in methodischen Fehlern zu suchen, sondern einzig darin, daß die Kjeldahlwerte (Enteiweißung mit Uranylacetat) im Serum, die Neßlerwerte (Enteiweißung mit Trichloressigsäure in

Beispiel 1

Kjeldahl (Serum)	Neßler	
	(Oxalat-Vollblut)	(Oxalat-Plasma)
28,0 mg%	32,8 mg%	28,0 mg%

der Modifikation des Folinverfahrens nach Lublin) dagegen im Gesamtblut (Oxalat-Vollblut) ausgeführt worden waren. Erfolgte die Kjeldahlbestimmung vergleichend im Gesamtblut (Enteiweißung des Oxalates nach Folin-Wu oder mit Trichloressigsäure) und im Serum (Enteiweißung mit Uranylacetat), so trat die Differenz der Rest-N-Werte ebenfalls zutage.

Beispiel 2

Enteiweißung	Oxalat-Vollblut	Oxalat-Plasma
Kjeldahl (Folin-Wu) . . .	36,4 mg%	30,1 mg%
Neßler (Trichloressigsäure) .	37,4 „	30,8 „

Geht hieraus hervor, daß der Reststickstoff im Gesamtblut etwas höher ist als im Serum oder Plasma, so war diese Beobachtung nur dadurch zu erklären, daß der Rest-N-Gehalt der Erythrocyten höher sein muß als der des Serums oder des Plasmas. Die Werte im Serum entsprechen etwa denen des Plasmas, und zwar gleichgültig, ob Nativ- oder Citrat-Plasma.

Beispiel 3

Neßler		
Serum	Oxalat-Vollblut	Oxalat-Plasma
29,6 mg%	34,4 mg%	28,0 mg%

Beispiel 4

	Nativ-	Oxalat-
Vollblut . .	37,0	37,6 mg%
Plasma . .	31,2	32,0 mg%

(Technik der Gewinnung von Nativ-Vollblut und -Plasma mit paraffinierten Kanülen, Pipetten und Gefäßen bei Brann: Klin. Wschr. 1922, 1103.)

Untersuchungen über den Rest-N-Gehalt der Erythrocyten und des Plasmas sind nicht neu (Bang, Folin und Berglund, Falta

und Richter-Quittner, Taubenhaus, Parnas und v. Jasinski, Steinitz und Simchowitz). Die Resultate widersprechen sich, indem teils gleichmäßige, teils ungleichmäßige Verteilung auf Erythrocyten und Plasma angegeben werden. Gerade aus diesem Grunde dürfte man wohl bisher achtlos über die Möglichkeit einer konstanten Differenz im Vollblut und Plasma hinweggegangen sein. Wir konnten zeigen, daß der Reststickstoff im Vollblut bei normalen Werten stets, bei erhöhten Werten fast ausschließlich höher ist als im Plasma. Unter Zugrundelegung des Hämatokritwertes ergibt sich daraus der Schluß, daß der Rest-N-Gehalt der Erythrocyten bei normalem Rest-N beträchtlich höher ist (100%) als der des Plasmas.

Beispiel 5 (normaler Rest-N-Wert bei Lungentuberkulose).

Hämatokritwert = 41% Erythrocytenvolumen.

Vollblut . . . . .	33,6 mg%	Rest-N
Plasma . . . . .	22,8 mg%	Rest-N
59 Vol.-Teile Plasma . . . . .	13,4 mg	Rest-N
+ 41 Vol.-Teile Erythrocyten . . . . .	20,2 mg	Rest-N
100 Vol.-Teile Vollblut . . . . .	33,6 mg	Rest-N
Erythrocyten . . . . .	49,2 mg%	Rest-N
	= 115% mehr Rest-N als im Plasma.	

Beispiel 6 (erhöhter Rest-N-Wert bei Ulcus ad pylorum mit chloripriver Azotämie).

Hämatokritwert = 43% Erythrocytenvolumen.

Vollblut . . . . .	74,0 mg%	Rest-N
Plasma . . . . .	68,0 mg%	Rest-N
57 Vol.-Teile Plasma . . . . .	38,7 mg	Rest-N
+ 43 Vol.-Teile Erythrocyten . . . . .	35,3 mg	Rest-N
100 Vol.-Teile Vollblut . . . . .	74,0 mg	Rest-N
Erythrocyten . . . . .	82,0 mg%	Rest-N
	= 20% mehr Rest-N als im Plasma.	

Es konnte weiter nachgewiesen werden, daß das Fassungsvermögen der intakten Erythrocyten für Rest-N nach oben begrenzt ist, d. h. daß bei Anstieg des Rest-N im Blute die Differenz im Rest-N-Gehalt der Erythrocyten und des Plasmas nach und nach relativ geringer wird.

Beispiel 7

80 g Harnstoff per os (in Wasser mit Zusatz einiger Citronensäurekristalle als Geschmackskorrigens).

Zeit	Hämatokritwert	Oxalat-Vollblut	Oxalat-Plasma	Überwiegen des Rest-N der Erythrocyten über dem Plasma
7 Minuten vorher	37	28,0 mg% Rest-N	19,6 mg% Rest-N	+ 116%
45 Minuten nachher	36	62,6 „ „	56,5 „ „	+ 30%



### Zusammenfassung.

1. Der Reststickstoff im Vollblut ist höher als im Serum oder im Plasma.
2. Der Rest-N-Gehalt der intakten Erythrocyten ist bei normalem Rest-N prozentual beträchtlich (100%), bei erhöhtem Rest-N des Blutes fast ausschließlich höher als der des Plasmas.
3. Das relative Fassungsvermögen der intakten Erythrocyten für den Reststickstoff verhält sich bei Anstieg des Rest-N im Blute umgekehrt proportional der Rest-N-Erhöhung im Plasma.
4. Praktisches Ergebnis der vorstehenden Untersuchungen: Bei Rest-N-Werten im Blut unter 40 mg% sind die Rest-N-Werte im Vollblut durchschnittlich 21%, d. h. etwa 5 mg% höher als im Serum oder Plasma; der Unterschied erscheint unbedeutend, man muß ihn aber kennen.

### Literaturverzeichnis.

1. Lublin, A.: Hoppe-Seylers Z. **201**, 1 (1931) u. **206**, 282 (1932).
2. Brann: Klin. Wschr. **1922**, 1103.
3. Bang, I.: Biochem. Z. **72**, 116 (1916).
4. Folin und Berglund: J. of biol. Chem. **51**, 215 (1922).
5. Falta und Richter-Quittner: Biochem. Z. **100**, 148 (1919).
6. Taubenhaus: Z. exper. Med. **76**, 216 (1931).
7. Parnas und v. Jasinski: Klin. Wschr. **1929**, 2029.
8. Steinitz und Simechowitz, Klin. Wschr. **1929**, 732.

### LXII.

Aus der I. Med. Universitätsklinik der Charité, Berlin.  
(Stellvertr. Direktor: Prof. Dr. V. Schilling.)

## Über die Fähigkeit der Leber des pankreaslosen Hundes bei völliger Insulinkarenz, Glykogen zu bilden.

Von

H. Kosterlitz und H. W. Wedler.

Der Ausgangspunkt unserer vorliegenden Untersuchungen war die Schwierigkeit, die günstige Wirkung der sogenannten Ersatzkohlehydrate Lävulose, Dioxyaceton, d-Sorbit und Galaktose beim menschlichen Diabetes mellitus zu erklären. Gegen die Theorie, daß die Ersatzkohlehydrate stärkere Insulinlocker seien, lassen sich verschiedene Einwände machen, auf die wir in anderem Zusammenhange hingewiesen haben. Wir haben seiner Zeit als wichtigstes gemeinsames Charakteristikum dieser Körper ihre vorwiegende oder ausschließliche Verwertung in der Leber nochmals betont und die Meinung vertreten, daß diese Stoffe in der Leber entweder direkt zu Glykogen oder zu einem anderen höheren Kohlehydrat aufgebaut werden, ohne die Zwischenstufe der Glucose zu durchlaufen (1).

Der Beweis für diese Auffassung läßt sich nur liefern, wenn es gelingt, am pankreaslosen Hunde nach genügend langer Insulin- und Nahrungskarenz durch Verfütterung dieser Körper Glykogenbildung in der Leber nachzuweisen.

Schon Minkowski (2) konnte diese Tatsache für die Lävulose nachweisen, obwohl später Cruickshank (3) in u. E. nicht stichhaltigen Versuchen sie nicht reproduzieren konnte.

Seit dieser Zeit sind über dieses Problem keine systematischen Untersuchungen angestellt worden.

Macleod (4) erwähnt, daß er in einem Fall nach Rohrzuckerfütterung 1,23% Glykogen nachweisen konnte. In allerletzter Zeit sind Dauerinfusionsversuche an pankreasdiabetischen Hunden von Major und Mann (5) und von Bodo und Mitarbeitern (6) angestellt worden, aus denen hervorzugehen scheint, daß unter geeigneten Versuchsbedingungen die pankreasdiabetische Leber auch aus Glucose Glykogen zu bilden vermag. Doch scheinen uns diese Versuche nicht völlig beweiskräftig, da nur 48 Stunden vor dem Versuch kein Insulin und keine Nahrung gegeben wurde.

Wir stellten unsere Versuche folgendermaßen an:

Es wurden nur Tiere verwandt, deren Laparotomiewunde vollkommen verheilt war. Die Tiere wurden mit einer Fleisch-Rohpankreas-Rohrzuckerdiät und Insulin auf einem annähernd gleichen Gewicht gehalten. Vor dem eigentlichen Versuch waren die Tiere 88—90 Stunden ohne Nahrung und ohne Insulin. Wasser wurde nach Belieben gegeben. Sie erhielten am Versuchstag in zweistündlichen Abständen viermal 40—50 g des zu untersuchenden Zuckers und wurden 1—1½ Stunden nach der letzten Zuckergabe durch Chloroforminjektion ins Herz getötet.

In Leber, Herz und Muskulatur wurde nach einem modifizierten Pflügerschen Verfahren Glykogen bestimmt. Sowohl bei der Operation wie nach der Tötung wurde genau nachgesehen, daß kein Pankreasgewebe zurückgelassen war. Als ein weiterer Beweis für das völlige Fehlen von Insulin ist die starke Acidose, die während der Insulin- und Nahrungskarenz auftrat, zu werten. In demselben Sinne spricht auch das Verhalten des D:N Quotienten.

Ergebnisse siehe Tabelle.

Tabelle. Glykogengehalt.

Tier Nr.	Zuckerart	kg	Leber %	Muskel %	Herz %	Ges. Menge in d. Leber g	Urin- aus- scheidung g
2	4 × 40 g Glucose	6,8	0,27	0,56	1,53	0,95	66 Glucose
6	4 × 40 g Glucose	10,6	0,30	0,36	1,24	0,85	108 Glucose

Tier Nr.	Zuckerart	kg	Leber %	Muskel %	Herz %	Ges. Menge in d. Leber g	Urin-aus-scheidung g
1	4 × 40 g Lävulose	6,0	6,7	0,85	1,50	20,60	40,7 Glu. 5,35 Läv.
4	4 × 40 g Lävulose	7,6	1,48	0,70	1,09	5,60	54,4 Glu. 9,25 Läv.
5	4 × 50 g Sorbit	7,7	2,42	0,75	1,52	6,85	40,8 Glu. 13,1 Sorbit
9	4 × 50 g Sorbit	10,2	5,04	0,1	1,29	23,00	28,2 Glu. 11,9 Sorbit
19	4 × 50 g* Sorbit	8,7	4,3	0,84	2,95	22,40	27,5 Glu. 7,15 Sorbit

\* Von der letzten Portion wurden ungefähr  $\frac{9}{10}$  nicht getrunken.

#### Resultate:

Aus diesen Versuchen ergibt sich klar und eindeutig, daß nach Verfütterung von Glucose bei Fehlen von Insulin keine wesentliche Bildung von Glykogen in der Leber eintritt, daß aber nach Verabfolgung von Lävulose und d-Sorbit erhebliche Mengen von Glykogen in der Leber abgelagert werden.

In der Skelettmuskulatur finden sich bei den verschiedenen Zuckern keine so eindeutigen Unterschiede ebensowenig wie in der Herzmuskulatur.

Die Herzmuskulatur zeigt, wie auch schon durch frühere Untersuchungen bei hungernden diabetischen Tieren bekannt ist, bei allen Tieren gleichmäßig einen Glykogengehalt von  $1-1\frac{1}{2}\%$ . Hieraus ist der Schluß zu ziehen, daß der Glykogenstoffwechsel des Herzens weitgehend autonom ist.

Unsere Untersuchungsergebnisse über das Leberglykogen sind dahin zu deuten, daß die Bildung des Glykogens in diesem Organ auch ohne Insulin möglich ist. Diese Bildung ist aber nur bei einer Versuchsanordnung zu erkennen, die berücksichtigt, daß der Glykogenzerfall bei Fehlen von Insulin außerordentlich beschleunigt ist, und man deswegen dauernd große Mengen Zucker zuführen muß.

Das unterschiedliche Verhalten der Glucose und der Ersatzkohlehydrate bei der Glykogenbildung in der Leber scheint uns zur Zeit mangels experimenteller Unterlagen noch nicht genügend geklärt. Ein hierbei wesentlich zu beachtender Faktor ist wohl die Tatsache, daß die Assimilation der Ersatzkohlehydrate fast ausschließlich in der Leber vor sich geht, während die der Glucose sich auf Leber und die Peripherie verteilt.

Durch unsere Befunde gewinnt die früher schon von uns als wahrscheinlich angenommene Theorie an Beweiskraft, daß die Assimilation der Ersatzkohlehydrate direkt über das Leberglykogen ohne die Glucose als Zwischenstufe geht und ohne daß dazu Insulin nötig ist; gleichzeitig stützt sie die von Noordensche Diabetestheorie mindestens soweit, als sie zeigt, daß beim totalen Pankreasdiabetes die Fähigkeit der Leber, Glykogen zu bilden, nicht erloschen ist.

Literaturverzeichnis.

1. Vortrag Ver. inn. Med. Bln., 18. 5. 32; ref. Med. Klin. 1119 (1932); Z. exper. Med. **87**, 411 (1933).
2. Z. exper. Path. u. Pharm. **31**, 85 (1892).
3. J. Physiol. **47**, 1 (1913).
4. Kohlehydr. Stoffwechsel und Insulin Bln. 1927.
5. Amer. J. Physiol. **102**, 409 (1932).
6. Amer. J. Physiol. **103**, 18 (1933).

LXIII.

Aus der Medizinischen Klinik Heidelberg.

**Zur Behandlung des Diabetes mit Pyramidon.**

Von

**Dr. Hellmut Marx und cand. med. Georg Krause.**

Mit 6 Abbildungen.

Von zufälligen klinischen Beobachtungen ausgehend, haben wir gemeinsam im Laufe des letzten Jahres an der medizinischen Klinik Heidelberg die Wirkung des Pyramidon auf den Kohlehydratstoffwechsel des Gesunden und des Diabetikers untersucht. Zur medikamentösen Behandlung des Diabetes wurden schon seit über 100 Jahren Narkotika verwandt, insbesondere Opium ist von zahlreichen Ärzten mit Erfolg verwandt worden. Seit etwa fünf Jahrzehnten sind die Antipyretika immer wieder empfohlen und besonders von der französischen Klinik gegen Ende des letzten Jahrhunderts reichlich angewandt worden. Seit der Entdeckung des Insulins ist dann naturgemäß die gesamte übrige medikamentöse Behandlung des Diabetes in den Hintergrund getreten. Und erst in neuester Zeit sind wieder Untersuchungen zu diesem Problem mitgeteilt worden. So haben Chiari und Riegler, A. de Carvalho und kürzlich Högler experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Salicylderivaten, Antipyrin und Pyramidon auf den Kohlehydratstoffwechsel mitgeteilt. Klinische Studien aus neuerer Zeit liegen, soweit wir sehen, nicht vor.

Wir begannen bei unseren Untersuchungen damit, die Wirkung des Pyramidon auf den Blutzucker des Gesunden zu untersuchen. Alle diese Versuche wurden morgens früh am nüchternen Menschen angestellt. Das Pyramidon gaben wir per os in Dosen von 0,05 bis 1,0, intravenös

gaben wir 0,03 bis 0,2, was stets reaktionslos vertragen wurde. Der Blutzucker wurde danach alle 15–30 Minuten, in der Regel 4 Stunden lang untersucht.

Bei Stoffwechsel-Gesunden zeigte das Pyramidon in Dosen von 0,1 bis 1,0 nur eine geringe Wirkung auf den Blutzucker. Es erfolgte zwar stets eine geringe Senkung der Werte, die Größe der Abnahme war

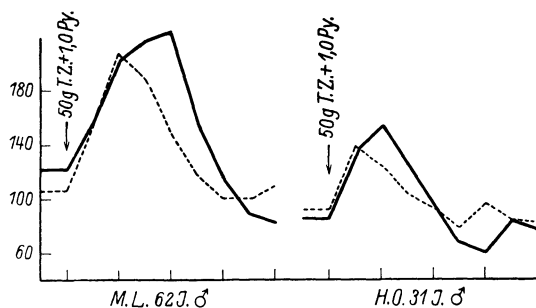


Abb. 1.

jedoch von dem Ergebnis der Leerversuche, d. h. also von dem Verhalten des Blutzuckers von der 12. bis zur 16. Hungerstunde, nicht wesentlich verschieden. Ein Ansteigen des Blutzuckers haben wir beim Gesunden nie beobachtet. Bei den Diabetikern fand sich in der Regel eine deutlichere Senkung des Blutzuckers; die Abnahme betrug 30–46 mg% innerhalb von 3–4 Stunden. Nur bei zwei jugendlichen Kranken mit schwerem Diabetes — sie benötigten täglich 60–90 Einheiten Insulin — beobachteten wir zweimal auf 0,2 Pyramidon hin ein deutliches Ansteigen des Blutzuckers, in einem Fall von 160 auf 280 mg% innerhalb von 2 Stunden.

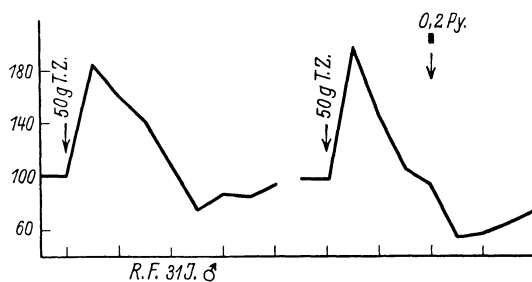


Abb. 2.

Wurde das Pyramidon in Verbindung mit Kohlehydraten gegeben (Abb. 1), so erwies sich der Zeitpunkt der Pyramidongabe als für den Ablauf der Reaktion entscheidend. Wurde es nämlich gleich zu Beginn einer Zuckerbelastung — die wir stets mit 50 g Traubenzucker per os anstellten — gegeben, so kam es stets zu einer stärkeren und länger anhaltenden Steigerung des Blutzuckers, in manchen Versuchen bis zur Andeutung einer Plateaubildung der Kurve. Wurde es hingegen später

1½–2 Stunden nach dem Zucker, also in der Phase der abfallenden Blutzuckerwerte gegeben (Abb. 2), so beobachteten wir stets eine beträchtliche Verstärkung der hypoglykämischen Nachschwankung.

Deshalb war es nun von besonderem Interesse, die Wirkung der Kombination von Insulin und Pyramidon zu untersuchen. Es zeigte sich zunächst beim Gesunden regelmäßig eine deutliche Verstärkung der

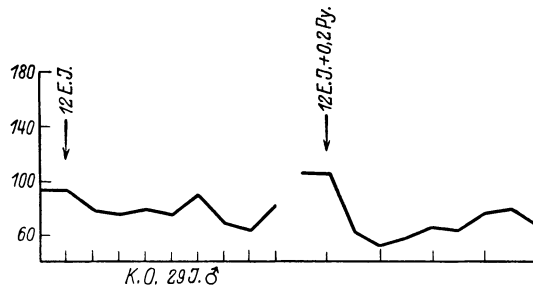


Abb. 3.

blutzuckersenkenden Wirkung des Insulins (Abb. 3). Besonders eindrucksvoll war dabei das Verhalten der subjektiven hypoglykämischen Symptome: Heißhunger, Schwitzen und Adynamie waren in den Versuchen mit Pyramidon stets sehr viel intensiver als bei der gleichen Menge Insulin — wir gaben beim Gesunden 12 Einheiten subcutan — allein. Dies zeigte sich auch sehr drastisch in den Tierversuchen. Während unsere Hunde, die zwischen 20 und 25 kg wogen, auf 5 Einheiten Insulin intravenös nur geringe Schläffheit und Mattigkeit erkennen ließen, kam es in den Versuchen, wo das Insulin gemeinsam mit 0,1 Pyramidon intravenös gegeben wurde, zu starker motorischer Unruhe, zu Kollapsen und zu Andeutung von Muskelspasmen; dabei

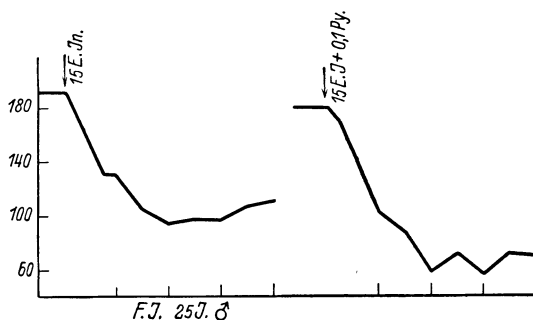


Abb. 4.

wurde die Blutzuckerkurve der Hunde durch das Pyramidon nicht regelmäßig und wesentlich beeinflusst.

Beim zuckerkranken Menschen fand sich regelmäßig eine deutliche Verstärkung der Insulin-Hypoglykämie durch das Pyramidon. Die Reaktion des Insulins trat regelmäßig früher und deutlicher in Erscheinung (Abb. 4).

Was nun die therapeutische Verwendung des Pyramidon beim Diabetes anlangt, so haben wir es bisher bei 19 Patienten erprobt, zunächst ohne irgendwelche Störungen oder Schädigung zu beobachten. Vielmehr fand sich häufig eine deutliche günstige Beeinflussung der Blutzuckertageskurven, auch die Glykosurie wurde durch das Pyramidon wiederholt verringert. Wir beobachteten hier im wesentlichen das Gleiche, wie es schon Noorden und Naunyn für das Antipyrin und die Salicyl-derivate beschrieben haben. Besonders deutlich schienen uns die Erfolge bei solchen Patienten zu sein, die die Zeichen einer gesteigerten vegetativen Labilität aufwiesen.

Bei der Dosierung hat sich uns die intermittierende Anwendung häufiger kleiner Dosen besonders bewährt. Wir gaben etwa 3—4 Tage

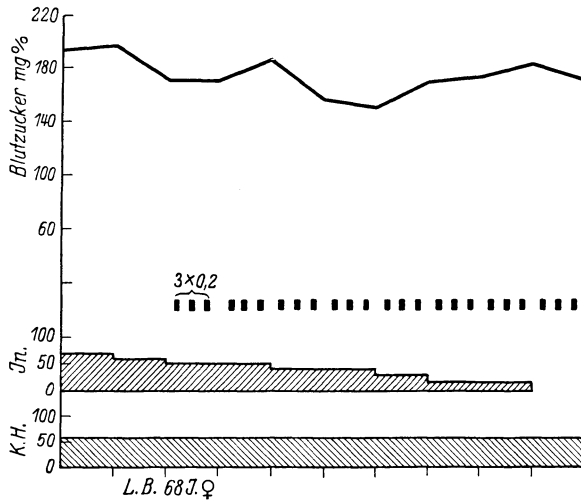


Abb. 5.

lang fünfmal täglich 0,1, setzten dann 1—2 Tage aus, um den Turnus zu wiederholen. Natürlich muß die Größe der Dosen und die Verteilung stets im Einzelfalle ausprobiert werden.

Es scheinen uns von allem zwei Arten der Anwendung, bei denen das Pyramidon in der Behandlung des Diabetes wirklich helfen kann. Und das ist einmal bei dem Versuch, bei gut eingestellten Patienten das Insulin abzubauen. Gibt man gleichzeitig Pyramidon, so kann die Reduktion des Insulins häufig sehr viel rascher vorgenommen werden, ohne daß der Blutzucker darauf ansteigt, ohne daß erneute Glykosurie eintritt (Abb. 5).

Ganz besonders scheint uns aber die Anwendung des Pyramidons bei solchen Kranken angezeigt, die sehr unruhige Blutzuckertageskurven zeigen, zumal wenn gleichzeitig infektiöse und febrile Prozesse bestehen. Hier kann man häufig synchron mit der Regulierung der Temperaturkurve eine wesentliche Erniedrigung und Ablachung in der Blutzucker-

kurve erreichen. Ich zeige Ihnen dies an einem Beispiel einer Patientin mit einer schweren Furunkulose, bei der die gesamte Stoffwechsellage durch das Pyramidon günstig beeinflusst werden konnte (Abb. 6).

Solche Beobachtungen werfen natürlich besonders die Frage nach der Theorie der Wirkung auf. Es ist, zumal nach solchen Erfahrungen, besonders naheliegend, zunächst an eine Beeinflussung der centralnervösen Regulation des Blutzuckers und des Kohlehydratstoffwechsels

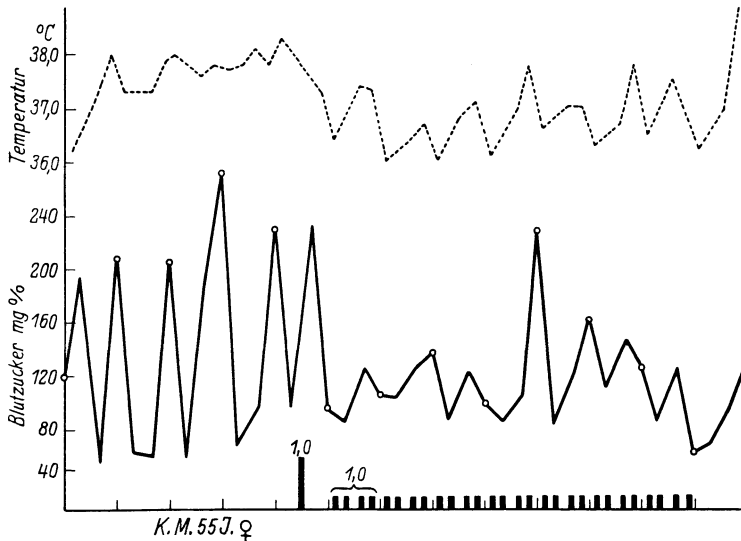


Abb. 6.

durch das Pyramidon zu denken. Auf diese Weise erklärt auch Höglers die von ihm beobachteten Pyramidoneffekte. Daneben aber scheinen uns gerade die Versuche über die Verstärkung der Insulinwirkung noch auf ganz andere Möglichkeiten hinzuweisen. Es erscheint uns nicht ausgeschlossen, daß das Pyramidon, das ja einen Ketonkörper darstellt, vielleicht vermöge seiner Ketongruppe, direkt in den intermediären Stoffwechsel eingreift und zumal die intermediären Vorgänge bei dem Übergang von Fetten in Kohlehydrate und umgekehrt im Sinne der Theorie von Geelmuyden beeinflusst. Wir hoffen, diese Fragen in den weiteren Versuchen klären zu können.



LXIV.

Aus der Medizinischen Klinik Bern.  
(Direktor: Prof. Dr. W. Frey.)

**Der Einfluß eiweißarmer Ernährung auf den Stoffumsatz  
bei der Arbeit.**

Von

**Fr. Bruman** (Bern).

Mit 2 Abbildungen.

Durch die grundlegenden Untersuchungen von Rubner, welche in ausgedehntem Maße durch die Arbeiten von Benedict, Grafe u. a. gestützt worden sind, wurde die spezifisch-dynamische Wirkung der Eiweißkörper der Nahrung auf den Ruhestoffwechsel nachgewiesen. Die biologische Bedeutung dieses Einflusses der Eiweißkörper auf die Stoffumsetzungen im Organismus ist noch nicht geklärt; auch konnte noch keine Einigung erzielt werden über die dabei wirksamen Bestandteile der Proteine.

Noch viel weniger geklärt ist die Wirkung der Eiweißkörper auf die mechanische Arbeitsleistung des Menschen, besonders in bezug auf die der Arbeit folgende Erholungsphase. Es wird ganz allgemein, gestützt auf eine große Zahl von Untersuchungen, angenommen, daß bei der Muskeltätigkeit besonders bei kurzdauernder Arbeit nur Kohlehydrate zur Energielieferung herangezogen werden. Außerdem sind wahrscheinlich auch die Fette in geringem Maße dabei beteiligt. Liebig und Pflüger haben angenommen, daß auch Eiweißkörper bei der Muskeltätigkeit verbraucht werden, doch haben die meisten Forscher nachgewiesen, daß sie unter normalen Bedingungen nicht als Brennstoffe zur Erzeugung mechanischer Energie dienen.

Wir haben es unternommen, in einer größeren Zahl von Experimenten nachzuweisen, ob nicht dennoch die Eiweißkörper wichtig sind beim Stoffumsatz in der Arbeit, besonders auch in der Erholungsphase. Es wird dabei die Frage gestellt, ob den Proteinen vielleicht eine spezifische Wirkung zukomme. Ich berichte Ihnen nachfolgend über eine erste Untersuchungsreihe, welche sich mit dem Verhalten des Arbeitsstoffwechsels im Eiweißminimum und bei eiweißreicher Ernährung befaßt.

Die Untersuchungen wurden teils bei eiweißreicher Nahrung, teils etwas über, teils etwas unter dem Eiweißminimum durchgeführt. Herr Kollege Schmid, welcher sich für einen großen Teil der Versuche zur Verfügung stellte, hatte die entsprechenden Kostzettel zusammengestellt und während längerer Zeit durchprobiert. Um vergleichbare

Resultate zu erhalten, mußte die Versuchsperson jedesmal eine bestimmte Kost während 3--6 Wochen innehalten. Es wurde für eine ausreichende Calorienmenge gesorgt, welche den Versuchspersonen ermöglichte, ihrer täglichen Beschäftigung nachzugehen; bei allen Versuchen war die Calorienzahl dieselbe und der durch Wechsel der Eiweißmenge veränderte Brennwert der Nahrung wurde durch Kohlehydrate und teilweise durch Fette kompensiert. Die laufende Kontrolle des Urins auf seinen Stickstoffgehalt ergab ein angenähertes Maß für den täglichen Eiweißumsatz. Die Versuchspersonen wurden dauernd auf ihren Gesundheitszustand geprüft; erwünscht war ferner ein möglichst konstanter Grundumsatz.

Außerdem wählten wir eine leicht auszuführende Arbeit (Heben von Gewichten im Takt) während einer Dauer von nur 2 Minuten, um die anschließende Erholungsperiode möglichst vollständig zu erhalten. Auch wurden die Versuche nur einmal wöchentlich vorgenommen, um der Möglichkeit eines Trainings auszuweichen. Die Versuchspersonen kamen nüchtern zum Experiment. Jedem Arbeitsversuch wurde eine Grundumsatzbestimmung vorausgeschickt. Zur Bestimmung des Gaswechsels diente uns der Knippingsche Apparat, zur Messung des Atemvolumen der Totalisator von Jordi.

Zur Auswertung kamen nur einwandfreie Versuche, d. h. solche, bei welchen die Grundumsatzbestimmung, die Stickstoffausscheidung usw. eine körperlich und psychisch normale Verfassung der Versuchsperson ergaben. Aus diesen Gründen konnte eine ganze Versuchsserie nicht berücksichtigt werden. Durch alle diese Vorsichtsmaßregeln können evtl. gefundene Unterschiede im Arbeitsstoffwechsel auf eine Eiweißwirkung bezogen werden.

Und nun die Ergebnisse (Episkopische Projektion Nr. 1). Sie sehen hier zwei Versuchsserien aufgezeichnet, die eine mit einer Arbeit von 100 mkg (I), die von 500 mkg (II) in 2 Minuten. Die Kurven geben den Mehrverbrauch an Sauerstoff in Prozenten über dem Ruheumsatz an und sind Mittelwerte aus den Versuchen einer Serie. Die ausgezogenen Linien entsprechen der eiweißreichen, die gestrichelten der eiweißarmen Ernährung. Man erkennt zuerst einen starken Anstieg, der der Arbeitsphase entspricht. In beiden Fällen bleibt der Verbrauch bei eiweißarmer Ernährung etwas zurück im Vergleich zu den anderen Kurven.

Nach der Arbeitsphase fallen die Kurven des Sauerstoffverbrauches sehr rasch ab, aber, was uns als sehr wichtig erscheint, verschieden rasch. Bei beiden Versuchen überkreuzen die Kurven bei eiweißreicher Ernährung bald früher, bald später die Kurven der eiweißarmen Nahrung und erreichen früher die Ruheumsatzkurve. Mit anderen Worten: Die Erholungszeit ist bei eiweißarmer Ernährung verlängert.

Ähnliche Verhältnisse finden wir auch bei der Untersuchung des Atemvolumens, doch sind hier die Resultate nicht so sicher zu verwerten, weil die Atmung viel mehr unkontrollierbaren psychischen Einflüssen unterliegt als der Stoffwechsel. Sie sehen aus dieser Kurve (episkopische Projektion Nr. 2) ein ähnliches Verhalten der Kurven wie früher; auch

hier nähert sich die Atmung bei eiweißreicher Ernährung rascher wieder dem Ausgangspunkt.

Es kann nun sofort der Einwand erhoben werden, daß die von uns gefundenen Unterschiede zu klein seien, als daß man weittragende Schlüsse darauf aufbauen könnte. Dem ist entgegenzuhalten, daß unsere sehr strengen Versuchsbedingungen die Fehlerbreite soweit herabgedrückt haben, daß die gefundenen Differenzen sicher außerhalb der Fehlergrenze liegen.

Dazu kommt noch ein weiterer Punkt. Es war uns nicht möglich, besonders bei der einen Versuchsperson, eine gleiche Arbeit sowohl bei eiweißreicher Ernährung wie im Eiweißminimum durchzuführen. Im letzteren Fall war die Arbeit auch bei sonst gleichen Versuchsbedingungen merkwürdig schlaff und langsam; bei eiweißreicher Ernährung dagegen

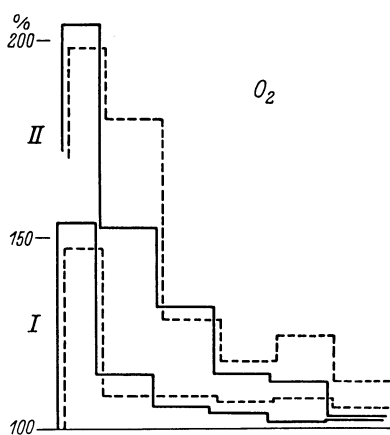


Abb. 1.

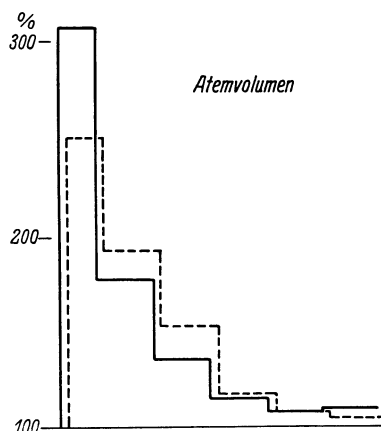


Abb. 2.

auffallend energisch und straff. Infolgedessen ist, da beim Gewichteheben das Trägheitsmoment der bewegten Masse und die entwickelte Beschleunigung entscheidend mitwirken, bei eiweißarmer Ernährung die geleistete Arbeit entschieden kleiner. Wäre es uns möglich, die Kurven durch Berechnung auf äquivalente Arbeitsleistungen zu korrigieren — wegen Fehlen geeigneter Meßinstrumente ist uns dies vorläufig nicht möglich — so würde der Sauerstoffverbrauch bei der Arbeit im Eiweißminimum steigen und in der Erholungsphase noch langsamer absinken. Damit würde unsere Annahme, daß bei eiweißarmer Ernährung die Erholungsphase verlängert wird, noch mehr gestützt.

Interessant ist die Frage nach der Gesamtmenge des verbrauchten Sauerstoffes bei verschiedener Ernährung während eines ganzen Arbeitsvorganges mit Einschluß der Erholungsphase. Nach unseren bisherigen Versuchen glauben wir annehmen zu können, daß der Gesamtnutzeffekt bei beiden Ernährungsarten ungefähr derselbe ist, doch möchten wir noch weitere Experimente abwarten, um zu dieser Frage definitiv Stellung zu nehmen.

Wie wirkt nun das Eiweiß bei der körperlichen Arbeit? Abzulehnen ist vor allem die Annahme, daß die Proteine als Brennstoffe bei der Energielieferung verwendet werden, denn die Wirkung auf die Erholung geht nicht streng parallel mit der Menge ihres Umsatzes. Abzulehnen ist auch der Gedanke, daß es sich um eine einfache spezifisch-dynamische Wirkung handelt, denn alle unsere Versuche wurden am nüchternen Menschen gewonnen.

Für sicher halten wir vorläufig nur die Tatsache, daß die Eiweißkörper der Nahrung auf die Zeit der Erholung nach der Arbeit einen Einfluß haben. Wir befinden uns in Übereinstimmung mit Versuchen von Thomas und Kocher, welche im Eiweißminimum oder bei extrem eiweißarmer Ernährung an den Arbeitstagen und an den nachfolgenden Ruhetagen eine Erhöhung der Abnutzungsquote des Körpereiwisses nachwiesen.

Zusammenfassend wiederholen wir, daß die Erholungsphase nach körperlicher Arbeit bei stark eiweißarmer Ernährung verlängert ist. Weitere, bereits im Gang befindliche Untersuchungen sollen den feineren Mechanismus aufklären; so ergab z. B. eine eben abgeschlossene weitere Versuchsserie mit Herrn Kollegen Baumgartner, daß zwischen Muskel-eiweiß und Casein ein deutlicher Unterschied vorhanden ist.

## LXV.

### **Stickstoffausnutzung und Stickstoffbilanz der Nahrungsmittel im Darm.**

Von

**W. Heupke (Frankfurt a. M.).**

Bei der Betrachtung von Ausnutzungsversuchen pflanzlicher Nahrungsmittel im Darm fällt auf, daß die Verwertung des Eiweißes um so schlechter zu sein scheint, je weniger Stickstoff die Nahrung enthält und je größer das Kotvolumen ist. Bei Versuchen mit sehr stickstoffarmer Nahrung kann der Stuhl sogar mehr Stickstoff enthalten als die Kost. So wurde bei alleiniger Ernährung mit Äpfeln von M. Rubner beobachtet, daß der Stuhl ein Drittel Stickstoff mehr enthielt als eingeführt war. Die Ausnutzung würde demnach weniger als Null betragen. Dies ist ein unmöglicher Wert und es ist klar, daß in diesem Fall der Stickstoff des Stuhles zum wesentlichen Teil aus Stickstoffverbindungen bestanden haben muß, die vom Darm selbst abgegeben wurden und die wir als Sekretstickstoff bezeichnen.

Was man gewöhnlich als Ausnutzung berechnet, ist nur die Stickstoffbilanz im Darm, da man den Stickstoff des Stuhles von dem Stickstoff der Nahrung abzieht. Ausgenutzt kann aber nur der Stickstoff der Nahrung sein, der tatsächlich resorbiert worden ist. Der Kot-

stickstoff setzt sich aus den Resten des Nahrungsstickstoffes und dem Sekretstickstoff zusammen. Will man die Ausnutzung eines Nahrungsmittels zuverlässig berechnen, so muß man die Größe des Sekretstickstoffes kennen. Seine Menge ist nicht sicher bekannt, aber nach den Untersuchungen von Praussnitz und anderen kann man seine Größe bei mittlerer Kost auf 1 g täglich schätzen.

Nun sieht man beim Vergleich von Ausnutzungsversuchen mit Pflanzenkost vielfach, daß bei annähernd gleich großer Stickstoffzufuhr die Gesamtstickstoffmenge des Stuhles dem Kotvolumen annähernd parallel geht. Man kann daraus vermuten, daß bei schlackenreicher Kost auch mehr Sekretstickstoff mit dem Stuhl zur Ausscheidung gelangt.

Ich habe die Berechtigung dieser Vermutung geprüft und die Frage mit folgender Methodik in Angriff genommen.

In Selbstversuchen wurde in dreitägigen Perioden eine konstante Kost verzehrt, die der Darmprobekost nachgebildet war und aus gut resorbierbaren Nahrungsmitteln bestand. In den verschiedenen Versuchsperioden wurden der Nahrung sehr stickstoffarme Ballaststoffe zugelegt, um das Kotvolumen zu vergrößern. Die Mehreinfuhr an Stickstoff durch die Schlackenstoffe betrug pro Tag nur 63—168 mg. Sie beeinflusste die Gesamtstickstoffzufuhr von 14,774 g also nur unwesentlich.

Die Versuchsergebnisse zeigt die folgende Tabelle:

Ballaststoffe	Menge des Trockenkotes pro Tag	Stickstoff im Stuhl pro Tag
	24,6 g	1,615 g
Decorpa . . . . .	32,9 g	1,902 g
Pomosin . . . . .	43,5 g	2,367 g
Aplona . . . . .	51,8 g	3,291 g

Aus diesem Versuch folgt, daß bei fast gleichem, gut ausnutzbarem Eiweißgehalt der Kost die Menge des Kotstickstoffs fortlaufend mit dem Stuhlvolumen ansteigt. Da die Nahrungsmittel dieser Kost gut ausnutzbar sind und nach Rubner der Hauptstickstoffträger dieser Versuche, das Fleisch, auch in sehr großen Mengen fast ohne Verlust resorbiert wird, kann man die höheren Stickstoffwerte im Stuhl nicht auf unausgenutzten Nahrungsstickstoff beziehen, sondern muß sie als vermehrt abgegebenen Sekretstickstoff deuten.

Dieses Ergebnis, daß mit zunehmenden Stuhlvolumen auch mehr Eigenstickstoff des Darmes, Sekretstickstoff, zur Ausscheidung gelangt, ist für Ausnutzungsversuche mit pflanzlichen Nahrungsmitteln von hoher Bedeutung, da diese gewöhnlich ein großes Stuhlvolumen liefern.

Danach muß die tatsächliche Ausnutzung des Eiweißes der meisten Vegetabilien viel besser sein als es gewöhnlich angegeben wird. Das gilt für Obst, Gemüse und vor allem für das Brot.

Nun läßt sich auch die Frage entscheiden, ob das Eiweiß der groben, kleiehaltigen Brote soviel schlechter ausgenutzt wird als das der feinen.

Nach Vollkornbrotten enthält der Stuhl verhältnismäßig viel Stickstoff. Durch den hohen Gehalt an Zellmembranen ist nach Vollkornbrotten das Stuhlvolumen erheblich größer als nach feinen Broten. Die Stuhlmenge wird verdoppelt und verdreifacht, wenn man eine Nahrung vergleicht, die fast ausschließlich aus feinem oder grobem Brot besteht. Die Stickstoffmenge im Stuhl wird gleichfalls verdoppelt bis verdreifacht, genau so wie in den eben besprochenen Versuchen mit Zulage von Ballaststoffen. Dieser Mehrstickstoff im Stuhl muß daher Sekretstickstoff sein, der infolge des höheren Stuhlvolumens in größerer Menge zur Ausscheidung gelangt.

Damit stehen Versuche über die Verdaulichkeit der Kleie aus unserer Klinik in bestem Einklang. In ausgedehnten Versuchen konnte in der medizinischen Poliklinik in Frankfurt nachgewiesen werden, daß die Zellen der pflanzlichen Nahrungsmittel zum größten Teil mechanisch uneröffnet in den Verdauungskanal gelangen, da die Zellhüllen beim Kochen und Backen nicht gesprengt werden. Im Verlauf dieser Versuche konnte ich nachweisen, daß auch die Stickstoffsubstanz der Kleie aus den dickwandigen geschlossenen Zellen durch Magen- und Duodenalsaft binnen 3 Stunden zu Dreiviertel verdaut wird.

Aus allen diesen Versuchen folgt, daß die Angabe, der Stickstoff der groben Brote sei schlechter verdaulich als der der feinen, nicht richtig ist. Damit fällt ein Hauptargument zusammen, das immer gegen die Verwendung der groben Brote und für die Bevorzugung der feinen Brote vorgebracht wurde.

### Aussprache.

Herr Edwin Schmid (Thun, Schweiz):

Wenn ich zum Vortrage des Kollegen Brumann kurz und ergänzend das Wort ergreife, so geschieht dies

1. weil ich im besagten Ernährungsexperiment selbst Versuchsperson war und meine Kostzettel benutzt wurden,

2. weil ich schon vor diesem Versuche während 2 Jahren, d. h. von 1930 bis 1932, einen Ernährungsversuch im Selbstexperimente bei eiweißarmer Kost unternommen habe, welcher der Prüfung der Leistungsfähigkeit galt. Inzwischen sind meine Ergebnisse beim Eidgenössischen Gesundheitsamt in Bern publiziert worden unter dem Titel: „Leistungsfähigkeit bei eiweißknapper Ernährung“. Mein Versuch erfolgte im Hinblick auf einfachste Volksernährung mit besonderer Berücksichtigung der Milch und der Kartoffel.

Über die Ergebnisse dieses Versuches ist zusammenfassend folgendes zu berichten:

I. Bei zwei Jahre andauernd eiweißarmer Kost, d. h. bei 30–40 g Eiweißzufuhr pro 70 kg Körpergewicht bleibt einerseits die menschliche Arbeitsfähigkeit erhalten und es sind auch keine Gesundheitsschäden nachzuweisen, andererseits treten aber mit der Zeit bei anhaltend eiweißarmer Kost funktionelle Veränderungen im Organismus auf, so ein Absinken der Körpertemperatur, Veränderungen in der Zirkulation und in der Reaktionsweise des Nervensystems. Auch die Hautfunktionen erleiden Veränderungen. Diese Erscheinungen können auf eine Zunahme des Vagotonus und auf eine

veränderte Regulationseinstellung des ganzen Organismus zurückgeführt werden. Es ist daher der Schluß zulässig, der Körper erleide bei andauernd eiweißarmer Kost Veränderungen, welche zu Lasten der Erholungsfähigkeit gehen und die vitalen Reserven beanspruchen.

II. Bei einer um ca. 100% erhöhten Eiweißzufuhr, d. h. bei einem Total von 60–80 g pro 70 kg Körpergewicht ist die Leistungsfähigkeit besser als bei eiweißarmer Kost. Der Zustand verschleppter Erholungsfähigkeit und gesteigerten Schlafbedürfnisses wird durch die erhöhte, dem hygienischen Eiweißoptimum nahekommende Zufuhr behoben.

Zu I. Als Beleg für gute Arbeitsfähigkeit bei eiweißarmer Kost führe ich an die Besteigung des Mönchs vom Jungfraujoch aus in  $2\frac{3}{4}$  Stunden hin und her und die Traversierung des ganzen Monte-Rosastockes in 11 Stunden 20 Minuten. (Nach 16 Monaten eiweißarmer Kost.)

Zu II. Als Beleg für eine sehr gute Arbeitsfähigkeit bei optimaler Eiweißzufuhr führe ich die Besteigung und Traversierung des Monte-Rosa über die Ostwand nach Bétemps an, die in der sehr kurzen Zeit von  $10\frac{1}{2}$  Stunden erfolgte und ferner die Besteigung von Jungfrau, Mönch und Eiger in einem Tag in total 11 Stunden 30 Minuten. (Mönch und Eiger traversiert.)

III. Im Hinblick auf eine rationelle Volksernährung ergibt sich, daß zur einfachsten Milch-Kartoffel-Kost in erster Linie ergänzend sowohl für Arbeit und Erholung ein hochwertiges Brot benötigt wird. Mit einem solchen Brote ist eine ausreichende Volksernährung in einfachsten Verhältnissen gewährleistet und damit ein großer Sicherheitsfaktor für die Volksernährung eingeführt. In diesem Zusammenhange sei auf die Bewegung für ein „pane integrale“, d. h. für ein hochwertiges Volksbrot, wie sie z. B. gegenwärtig in Italien aufkommt, verwiesen, und auf ein Vollkornmilchbrot, das nach Angaben des Sprechenden in Thun zu billigem Preise als hochwertiges Brot zur Verfügung steht. Als unentbehrliche Zulagen einfachster Kost sind auch Salate und Früchte zu betrachten.

Herr Prof. Koch (Frankfurt a. M.):

Mit dem Nachweis freien Indols im Blut hat Becher unsere Kenntnisse über die harnpflichtigen Stoffe erheblich erweitert. Zunächst ist nach diesen Untersuchungen freies Indol stets in der Pfortader — aus dem Darm stammend — nicht aber jenseits der Leber nachweisbar; die Leber hat also die Fähigkeit, aus dem giftigen Indol das unwirksame Indican zu bilden und sie verliert diese erst, wenn der Indicanspiegel im Blut — z. B. bei Niereninsuffizienz — ganz erheblich angestiegen ist. Auch daraus ergibt sich also wieder der starke Einfluß der Lebertätigkeit bei der echten Urämie.

Vielleicht bringen diese wichtigen Feststellungen von B. aber auch etwas Licht in die bis jetzt noch in ihrem Krankheitsgeschehen ganz rätselhaften Fälle, die von Hösch und dann von mir beschrieben wurden, bei denen im Verlaufe einer Erkrankung der großen Gallenwege — Choledochusverschluss oder Carcinom — eine echte Niereninsuffizienz auftritt, bei denen das Coma ein hepaticum + uraemicum ist, also die Folge sowohl der Hepatargie wie der Niereninsuffizienz. Es war mir damals schon aufgefallen, daß die Fälle zwar eine erhebliche Vermehrung von Harnstoff bis über 300 mg-% und von den die Xanthoproteinreaktion gebenden Substanzen zeigen, aber nie erhöhte Indicanwerte. Das findet nun darin seine Erklärung, daß B. in solchen Fällen stets das freie Indol erheblich vermehrt fand. Daraus ergibt sich zunächst, daß die Fähigkeit der Leber, aus Indol Indican zu bilden, als Teilfunktion bereits völlig aufgehoben sein kann, wenn die Harnstoffbildung noch erhalten ist. Es wäre aber weiter möglich, daß dieses stark vermehrte freie Indol infolge seiner von B. beschriebenen schädigenden Wirkungen — Hämaturie und Albuminurie usw. — auch als Ursache der funktionellen Nierenschädigungen in Frage kommt, für die sich nach meinen früheren Untersuchungen keine pathologisch-anatomischen Veränderungen aufdecken lassen

## Schlußwort.

Vorsitzender Herr Professor A. Schittenhelm:

Wir sind am Schluß unserer Tagung angelangt und haben mit größter Pünktlichkeit alle Referate und Vorträge in der vorgesehenen Zeit erledigt. Die ausgezeichnete Disziplin aller Vortragenden, welche sich an die vorgeschriebene Begrenzung der Redezeit hielten, erlaubte die glatte Abwicklung des reichen Programms trotz einer Vermehrung der Vorträge über die Zahl von 60 und trotz reger Beteiligung an der Diskussion, die eine beträchtliche Werterhöhung des Kongresses bedeutet. Ich danke allen, die zu dem Gelingen der Tagung beigetragen haben, besonders den Schriftführern und unter ihnen vor allem Herrn Tiemann, der mir bei der schwierigen Umstellung des Kongreßprogramms geholfen hat, ferner Herrn Schellong, der durch die rasche Ausarbeitung seines interessanten Referates eine empfindliche Lücke auszufüllen half, endlich Herrn Géronne, der mir seine wertvolle, sachkundige und energische Unterstützung zuteil werden ließ, um die bedenkliche Lage, in der die Tagung eine Zeitlang schwebte, rasch und gründlich zu überwinden. So schlug die Wetterlage, welche vor Beginn der Tagung auf Sturm zeigte, schnell in eine beständige heitere und behagliche Witterung um. Die Gesellschaft hat damit bewiesen, daß sie auch schwierigen Verhältnissen gewachsen ist und daß das allseitige Bestreben, diese zu überwinden, den Wert der Tagung vielleicht sogar steigerten.

Auf Wiedersehen im nächsten Jahre!

## Dankesworte an Prof. Schittenhelm.

Herr Siebeck (Heidelberg) sprach im Namen aller Kongreßteilnehmer dem Herrn Vorsitzenden herzlichen Dank aus, den dieser um so mehr verdiene, als er in letzter Stunde vor der Schlacht eingesprungen sei und das schwer und reich beladene Schiff des Kongresses mit sicherer und fester Hand durch die Unruhen der Zeit hindurchgeführt habe.



## Vorträge,

welche angemeldet, aber nicht gehalten worden sind.

(Die Herren waren verhindert, ihre Vorträge zu halten. Die Redaktion.)

LXVI.

### Sauerstoffmangel und Kohlehydraternahrung.

Von

H. Elias und H. Kaunitz (Wien).

Bei der großen Bedeutung des Sauerstoffmangels für die klinische Pathologie des Kreislaufes und der Atmung erschien es wünschenswert, den O<sub>2</sub>-Mangel und seine bedeutungsvolle Beeinflußbarkeit durch Dextrose im Experiment näher zu studieren. Dies geschah in der Weise, daß die Tiere (Kaninchen, Meerschweinchen, Mäuse, Hunde) 3 Tage in einer Glocke gehalten wurden, die bis zu einem Druck von 300—350 mm Hg entsprechend 5000—6000 m Höhe evakuiert war. Während die Kontrolltiere Wasser oder hier und da Eiweiß- oder Fettaufschwemmung erhielten, wurde den Versuchstieren Zucker in derselben Flüssigkeitsmenge peroral eingeflößt. Die erhaltenen Resultate seien kurz zusammengefaßt:

1. Wie nach früheren Versuchen das Zustandekommen der charakteristischen Veränderung des weißen und roten Blutbildes im Unterdruck durch Dextrosezufuhr ( $2 \times 15$  g pro die) in den meisten Fällen fast verhindert wurde, konnte ähnliches auch für das Eiweißbild des Blutes nachgewiesen werden. Während im Unterdruck bei gleichbleibendem Globulin-Albuminverhältnis trotz Wasserzufuhr (bei Wasserentzug Albuminämie) der Wassergehalt des Blutes sinkt und der onkotische Druck steigt, wird nach Zuckerzufuhr der Wassergehalt und der onkotische Druck durch den O<sub>2</sub>-Mangel nicht mehr verändert.

2. Durch Zuckerzufuhr im Unterdruck wird nicht bloß der für den Unterdruck charakteristische Anstieg des Rest-N größtenteils hintangehalten, wie schon gezeigt wurde, während Eiweiß- und Fettzufuhr diesen Effekt nicht haben: auch der Anstieg des Harnstoffes und der Aminosäuren im Unterdruck wird durch Zuckerzufuhr im Gesamtblut gehemmt. Was die Verteilung des Harnstoffes und der Aminosäuren in den einzelnen Gefäßgebieten betrifft, liegen die Verhältnisse folgendermaßen: während im Unterdruck der nicht definierte Rest-N, also vor allem der Polypeptid-N im Blut der V. hepatica niedriger ist als im Blut der V. cava und der V. portae, wird bei KH-Zufuhr im Unterdruck dieses Verhältnis geändert: der Polypeptid-N ist in dem aus der Leber strömenden Blut höher als in der V. portae und in der V. cava und auch absolut höher als im Blut der V. hepatica der mit Wasser versorgten Kontrolltiere. Im O<sub>2</sub>-Mangel muß also die Leber Polypeptid-N

entweder anhäufen, umbauen oder auch vielleicht in eine andere Bahn (Lymphstrom, Gallenstrom) ableiten; durch Dextrosezufuhr im Unterdruck wird das verhindert.

3. Die KH-Zufuhr im Unterdruck beeinflußt nicht bloß den Wassergehalt des Blutes im ganzen Tier, sondern auch die Verschiebung des Wassergehaltes, wie er durch den Unterdruck in den einzelnen Gefäßgebieten zustandekommt. Während im Unterdruck sowohl bei Hunger wie bei Wasserzufuhr das der Leber entströmende Blut wasserärmer wird, also wasserärmer als das Blut in der V. cava und V. portae, wird durch KH-Zufuhr dieser Unterschied vollkommen ausgeglichen. Danach fällt nach KH-Zufuhr die stapelnde oder Wasser ableitende Funktion der Leber im Unterdruck weg.

Zur Lösung der vielen offenen Fragen wurden nach den Untersuchungen des Blutes in den zu- und ableitenden Lebergefäßen auch an der Kaninchenleber selbst Analysen durchgeführt. Auch hier wurde während des Unterdruckversuches den Kontrolltieren Wasser, den Versuchstieren Zuckerkörnung von gleichem Volum eingeflößt.

4. Da sich der Wassergehalt der Leber bei  $O_2$ -Mangel trotz Wasserzufuhr bei eingedicktem Lebervenenblut nicht höher erwies als nach KH-Zufuhr bei nicht eingedicktem Lebervenenblut, kann eine Speicherung des Wassers in der Leber ausgeschlossen werden. Es muß sich vielmehr um eine stärkere Ableitung des Wassers in andere Richtung handeln, etwa durch die Funktion des Lebervenenklappenmechanismus und dieser Vorgang wird eben durch Dextrosezufuhr vermieden.

5. Auch der Rest-N-Gehalt der Leber wird bei  $O_2$ -Mangel durch KH-Zufuhr herabgesetzt (durch eine neue, dazu ausgearbeitete Methode bestimmt).

6. Der Zuckereffekt bei  $O_2$ -Mangel durch Dextrose wurde auch weiterhin in seiner Einwirkung auf den Rest-N des Blutes studiert. Verwendet man statt einer Hexose (Sorbose) den entsprechenden Alkohol (Sorbit-Sionon), so bleibt der Effekt, wie erwartet, fast aus, obzwar auch diese Substanz bei gleichem Calorienwert in den Stoffwechsel einbezogen wird. Ebenso wenig gelingt dieser Effekt mit einer Hexose, die als nicht direkter Glykogenbildner bekannt ist (Galaktose), während der Glykogenbildner Lävulose ebenso wirksam ist wie Dextrose.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die direkten Glykogenbildner imstande sind, auch bei peroraler Zufuhr die Entstehung der meisten durch den  $O_2$ -Mangel hervorgerufenen Veränderungen sowohl im morphologischen Blutbild wie im Stoffwechsel zu hemmen. Durch diese Feststellung läßt sich eine Reihe von klinisch bekannten Tatsachen aus der Lehre des Diabetes mellitus, aus der Lehre der Kreislaufstörungen und aus der Lehre des Hyperthyroidismus dem wissenschaftlichen Verständnis näher bringen, da es sich bei allen diesen Krankheiten um Störungen des Eiweißhaushaltes handelt, die durch Zufuhr von Glykogenbildnern eventuell mit Zuhilfenahme des Insulins (Diabetes) günstig beeinflußt werden können.

LXVII.

Aus dem Pharmakologischen Institut Göttingen.

**Kupferfütterung und Kohlehydratstoffwechsel.**

Von

Prof. Dr. Hans Handovsky (Göttingen).

Mit 1 Abbildung und 2 Tabellen.

In früheren Versuchen hatten wir festgestellt, daß ganz geringe Mengen Cu am Hund eine beträchtliche antianämische Wirkung haben (1); besonders auffallend war, daß bei Hunden, die an sich weniger Erythrocyten und weniger Hämoglobin hatten, als es der Norm entsprach, eine einmalige Verfütterung von 0,3 mg Cu je kg innerhalb 24 Stunden einen Anstieg sowohl der Zellen als auch des Hämoglobins bewirkte, der einige Tage anhielt, worauf beide Größen wieder zum Anfangswert zurückkehrten; dabei zeigte sich, daß die gleiche Menge Cu wesentlich stärker wirksam war in Form von Tyrosinkupfer oder Kupfereiweiß als in Form von Glykokollkupfer und dieses stärker wirksam als das ionisierte Kupferacetat. Die Wirksamkeit so ungewöhnlich geringer Mengen — später hat Hesse (2) mit den gleichen kleinen Konzentrationen die tödliche Thyroxinvergiftung bei Hunden aufheben können — ließ es wahrscheinlich erscheinen, daß durch diese geringen Mengen Stoffwechselforgänge katalysiert werden müssen.

Wir haben zunächst den Kohlehydratstoffwechsel unter der Einwirkung kleiner Kupfermengen studiert und dabei folgende Beobachtungen gemacht:

Verfüttert man Kaninchen 0,1—0,3 mg Cu als Kupfertyrosin oder Kupfereiweiß (Pflanzeneiweiß), nicht als Kupferacetat, dann sinkt der Blutzucker; wenn die Fütterung jeden 3.—4. Tag wiederholt wird, ist die Senkung spätestens am 10. Tag da; sie bleibt erhalten, wenn die Kupferfütterung in dem angegebenen Tempo fortgesetzt wird; hört man mit der Fütterung auf, dann kehrt der Blutzucker innerhalb von 8 bis 10 Tagen zu seiner Norm zurück; die Herabsetzung beträgt durchschnittlich 15%, sie tritt in 100% der Versuche auf. Ein Versuch ist in Tabelle 1 (S. 428) wiedergegeben.

Eine Analyse der Einwirkungen von Kupferverbindungen auf einzelne Teilvorgänge des Kohlehydratstoffwechsel ergab:

1. Die Wirkung von intravenös injiziertem Insulin ist in der Kupferperiode gegenüber Normalperioden nicht eindeutig verändert.

2. Die hyperglykämische Wirkung von subcutan injiziertem Adrenalin tritt in der Kupferperiode stets in wesentlich niedrigerer Konzentration

Tabelle 1. Kaninchen Nr. 565: Kupfertyrosinfütterung.

Datum	Eingriff	Blutzucker mg %	Datum	Eingriff	Blutzucker mg %
10. 5.	—	108	12. 9.	0,3 mg Cu	102
20.	—	108	20.	„	92
26.	—	106	23.	„	92
3. 6.	0,1 mg Cu	106	27.	„	92
6.	0,1 mg Cu	102	30.	„	89
9.	—	92	4. 10.	„	88
16.	—	108	7.	„	89
26.	—	108	10.	„	89
10. 7.	—	108	18.	—	110
28.	—	110	6. 11.	—	110
5. 9.	0,3 mg Cu	108	27. 12.	—	112
8.	„	108	25. 1.	—	110

auf, als in Normalperioden desselben Tieres und als bei normalen Tieren überhaupt (vgl. Beispiel in Tabelle 2).

3. Die intravenöse Injektion von Kupferglykokoll ruft eine beträchtliche, mehrere Stunden anhaltende Hyperglykämie hervor in Dosen, in denen keinerlei allgemeine Giftwirkungen bemerkbar werden; entsprechende Mengen von Glykokoll sind unwirksam.

Tabelle 2. Kan. 561; Adrenalininjektionen subcutan; mg Adrenalin je kg Tier.

Normalperiode		Kupferperiode	
	Blutzucker		Blutzucker
	108		92
0,05 mg Adr.	108	0,05 mg Adr.	198
0,1 mg Adr.	120	0,1 mg Adr.	196

4. Transfusion von Blut von Kupfer gefütterten Tieren erzeugt bei normalen eine Hyperglykämie, die mehrere Tage anhält.

5. Auch andere Adrenalinwirkungen sind an Kupfertieren gesteigert, insbesondere die Tätigkeit steigernde Wirkung des Adrenalins an dem arbeitenden Skelettmuskel (vgl. Abb. 1).

Verstärkungen Tonus steigernder Adrenalinwirkungen durch Kupfer und andere Schwermetalle sind an isolierten Organen gelegentlich bereits beobachtet worden (Seifert (3), Hazama (4), Wolpe (5)).

Wir kommen also zunächst zu dem Schluß, daß Adrenalinwirkungen, jedenfalls solche, an denen Glykogenspaltung beteiligt ist, durch Kupfer intensiviert werden. Mit Eisenverbindungen konnten wir solche Wirkungen nicht erzielen. Unsere weitere Analyse ergab:

6. Versetzt man eine verdünnte wäßrige Glykogenlösung mit  $\text{CuSO}_4$ , dann wird das Glykogen teilweise abgebaut; die Kinetik der Reaktion ist noch nicht zu Ende untersucht, wir fanden bisher ein Optimum der Glykogenolyse bei einer Konzentration von Cu ca. 1:20 Millionen. Dies gelingt auch mit den gleichen Mengen Fe-Salzen, nicht mit den bisher untersuchten Ag-, Hg-, Zn-Salzen.

Also: Die Spaltung von Glykogen wird durch kleinste Kupfer- und Eisenmengen katalysiert.

7. Auch aufgekochte Glykogenlösungen, bei denen jede Spur Ferment, das etwa anhaften könnte, unwirksam gemacht sein muß, werden durch kleinste Mengen Cu teilweise abgebaut. Die Aktivierung des fermentativen Abbaus kann also durchaus am Kohlehydrat selbst angreifen. Verbindungen von Cu mit Polyosen sind bekannt.

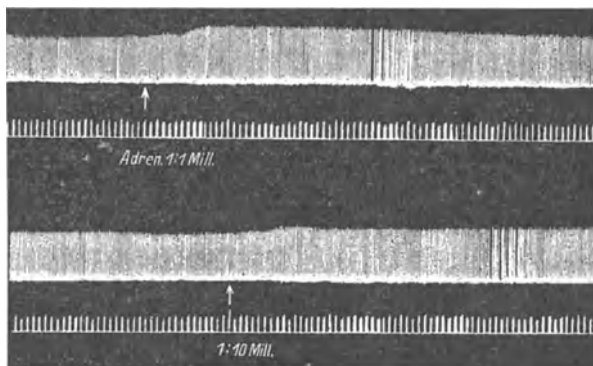


Abb. 1. Kan. 74: 24. Januar 1933. Mit Kupfereiweiß gefüttert; Blutzucker von 115 auf 88 mg% gesunken. Mechanogramm des *Musc. tib. ant.*, der unter rhythmischen Reizen des Nerv. ischiad. arbeitet. Intravenöse Injektion des Adrenalins.

Wir kommen somit zu dem weiteren Schluß, daß die hyperglykämische Wirkung des Adrenalins eine Schwermetall-, höchst wahrscheinlich eine Kupferkatalyse ist. Nach Seifert (3) nehmen Gefäßstreifen mehr Kupfer auf, wenn Adrenalin zugegen ist [vgl. auch Fujimaki (6)]. Man kann sich also vorstellen, daß die Gegenwart von Adrenalin im Blut eine Anreicherung von Kupfer an den Orten der Wirkung bewirkt und daß das Kupfer daselbst die Adrenalinwirkung katalysiert.

Die eingangs erwähnte Blutzuckersenkung ist durch diese Versuche nicht eindeutig zu erklären, die Aufklärung ist weiteren Versuchen vorzubehalten; die lange Latenzzeit spricht dafür, daß die Wirkung komplex ist; die Wirkung am Skelettmuskel läßt es möglich erscheinen, daß die peripheren Oxydationen des Zuckers gesteigert werden; es wäre aber auch möglich, daß wie andere Adrenalinwirkungen auch die Produktion des Insulins verstärkt wird. Jedenfalls berechtigt das nie versagende Auf-

treten der Erscheinung dazu, die Wirkung der Verfütterung von Kupfer-eiweiß auf den Blutzucker-gehalt von Diabetikern zu untersuchen, deren Pankreas nicht völlig insuffizient ist. Herr Dr. Jacobi, Med. Klinik Bonn, hatte die Liebenswürdigkeit, solche Versuche zu übernehmen.

Literaturverzeichnis.

1. Handovsky: Klin. Wschr. 1932.
2. Hesse: Arch. f. exper. Path. 117, 13 (1933).
3. Seifert: Schweiz. med. Wschr. 54, 773 (1924).
4. Hazama: Arch. f. exper. Path. 106, 223 (1925).
5. Wolpe: Ebda 117, 321 (1926).
6. Fujimaki: Ebda 104, 73 (1924).

LXVIII.

Aus der Abteilung für experimentelle Pathologie und Therapie des Kerckhoff-Institutes in Bad Nauheim.

**Vergleichende Tierversuche zur Frage der Vagotonie  
und der Sympathicotonie.**

Von

Prof. Dr. **Eb. Koch** (Bad Nauheim).

Mit 2 Tabellen.

Seitdem Eppinger im Jahre 1912 die Begriffe der Vagotonie und der Sympathicotonie in die Klinik eingeführt hat, sind diese Ausdrücke bei den Ärzten zu sehr beliebten Schlagwörtern geworden. Es hat allerdings nicht an Einwänden gefehlt. So hat besonders v. Bergmann mit Nachdruck hervorgehoben, daß man bei Berücksichtigung des klinischen Gesamtbildes niemals von einer Neurose des ganzen Vagus oder des ganzen Sympathicus sprechen könne. v. Bergmann lehnt für die Klinik sogar das Vorkommen einer auf das Nervensystem beschränkten vegetativen Neurose ab und schlägt vor, da für die Wirkung der Zustand des Erfolgorgans eine wesentliche Rolle mitspielt, von einer isolierten Organneurose zu sprechen; dabei wird der Antagonismus der beiden vegetativen Nervensysteme bewußt beiseite gelassen.

Unter normalen Bedingungen aber ist der Enderfolg des Sympathicus und des Parasympathicus an den Organen antagonistisch gerichtet. Wenn man die Ausdrücke der Vagotonie und der Sympathicotonie in der Physiologie anwenden will, so kommen sie hier natürlich nicht zur Bezeichnung einer neurotischen Zustandsänderung in Betracht, sondern nur in quantitativem Sinne: um die überwiegende Tonusgröße eines dieser beiden Systeme zu bezeichnen.

Merkwürdigerweise fehlen bisher in der physiologischen Literatur quantitative Vergleichsuntersuchungen über die Tonusgröße des Sympathicus und des Parasympathicus an verschiedenen Tierarten. Es gibt nur vereinzelte Angaben über die verschiedene

Größe des Vagustonus, die aber nicht untereinander vergleichbar sind, da die Gleichheit der Versuchsbedingungen nicht gesichert ist. Über die Größe des Sympathicotonus ist so gut wie überhaupt nichts Sicheres zu finden. Die Behauptung, die H. E. Hering in einem 1932 als Monographie herausgegebenen Essay aufgestellt hat, daß ganz allgemein in der Norm ein Übergewicht des Sympathicotonus im Vergleiche zum Tonus des Parasympathicus bestehen solle, ist völlig unbewiesen.

Da man die Tonusgröße der beiden vegetativen Nervensysteme noch nicht unmittelbar messen kann, ist man darauf angewiesen, sie nach ihrem Erfolge am Endorgan zu beurteilen. Hierzu eignet sich ganz besonders der Kreislauf, da er wie kaum ein anderes vegetatives Organ die Möglichkeit bietet, quantitativ vorzugehen.

Zunächst muß grundsätzlich betont werden, daß die in der Ruhe vorliegende Herzschlagzahl an sich niemals irgendeine Rückschlüsse auf die Tonusgröße der extrakardialen Herznerven zuläßt. Denn die Ruheschlagzahl ist das Ergebnis von zwei antagonistisch gerichteten Unbekannten: des Vagus und des Accelerans. Auch die Beseitigung einer dieser beiden Unbekannten, z. B. des Vagustonus, genügt nicht, weil dann die andere Unbekannte, der Acceleranstonus, noch bestehen bleibt und außerdem durch die Vagusausschaltung verändert werden kann.

Und doch gibt es im Tierversuche eine Möglichkeit, um zu entscheiden, ob in der Ruhe am Herzen, gemessen an dem chronotropen Erfolge, der Tonus des Sympathicus oder des Vagus überwiegt. Man braucht nur beide Unbekannten auszuschalten und die dann vorliegende Schlagzahl des seiner extrakardialen Nerven beraubten Herzens mit der Ruheschlagzahl zu vergleichen. Die Versuche ergaben, daß durchweg an Hund, Katze und Kaninchen die Eigenfrequenz des Herzens höher ist als die normale Ruhfrequenz. Dieser Befund läßt aber keinen anderen Schluß zu, als daß am normalen Herzen in der Ruhe der hemmende Vagustonus stärker ist als der fördernde Acceleranstonus.

Analog kann man bei den Gefäßen vorgehen. Hier ist die mittlere Höhe des Aortenblutdruckes als Indikator verwendbar für den gesamten vasomotorischen Tonus, der aus den beiden Unbekannten der fast ausschließlich sympathischen Vasoconstrictoren und der überwiegend parasympathischen Vasodilatoren besteht. Nach Ausschaltung beider, z. B. durch Halsmarkdurchtrennung, kommt es zum paralytischen Blutdruck. Dieser ist aber bei allen Tierarten sicher niedriger als der normale Ruheblutdruck. Das heißt: An den Gefäßen ist in der Norm der Tonus des constrictorischen Sympathicus stärker als der des dilatatorischen Parasympathicus.

Es besteht also am normalen Kreislaufe in der Ruhe weder ein Tonusgleichgewicht der beiden antagonistischen Nervensysteme noch ein allgemeines Überwiegen des einen oder des anderen, sondern central am Herzen überwiegt der parasympathische, peripher an den Gefäßen aber der sympathische Tonus.

Diese Ergebnisse gelten für alle bisher untersuchten Säugetiere, also wohl auch für den Menschen. Charakteristische Unterschiede aber treten bei den einzelnen Tierarten zutage, wenn man derart vorgeht, daß man die eine Unbekannte, den Parasympathicotonus nach Möglichkeit ausschaltet, dagegen die andere, den Sympathicotonus, maximal zu machen sucht, und zwar durch Adrenalin. Die dann erreichten Maxima des Blutdruckes und der Herzschlagzahl sind für jede Tierart spezifische Standardwerte.

Durchschnittliches Adrenalin-Maximum	Stallkaninchen	Wildkaninchen	Katze	Hund	Hase
Blutdruck mm Hg . . . . .	185	215	260	305	310
Herzschlagzahl in der Minute .	290	300	270	255	450

Diese Adrenalin-Maxima der Herzschlagzahl und des Blutdruckes sind zwar bei den einzelnen Tierarten sehr verschieden, scheinen aber auf den ersten Blick in gar keiner Beziehung zueinander zu stehen. Sie lassen sich jedoch gleichsam auf denselben Nenner bringen, wenn man die prozentualen Differenzen zwischen den Ruhewerten und den Adrenalin-Maxima berechnet, d. h. die von der Ruhelage aus gemessenen potentiellen Steigerungsfähigkeiten des Sympathicotonus. Dann ergibt sich, daß sowohl die Herzschlagzahl wie der Blutdruck bei jeder einzelnen Tierart zwar in gleichem, bei den verschiedenen Tierarten aber in verschieden großem Ausmaße ansteigen kann. Diese Steigerungsfähigkeit steht in Beziehung zum relativen Herzgewicht: Je größer, also wohl auch stärker das Herz ist, um so höher sind die Vergleichswerte der sympathicotonischen Steigerungsfähigkeit von Herzschlagzahl und Blutdruck.

Durchschnittliche Steigerungsfähigkeit der Herzschlagzahl und des Blutdruckes	Stallkaninchen	Wildkaninchen	Katze	Hund	Hase
% der Adrenalin-Maxima . . .	45	45	57	62	64
$\frac{\text{g Herzgewicht}}{\text{kg Körpergewicht}}$ . . . . .	2,3	3,3	4,4	7,6	10,6

Da nun aber unter normalen Ruhebedingungen am Herzen der Vagustonus über den Acceleranstonus überwiegt, kommt man umgekehrt zu dem Schlusse: Je stärker in der Norm das Herz ist, um so größer ist sein Ruhevagustonus, um so größer aber auch die potentielle Steigerungsfähigkeit des Sympathicotonus an Herz und Gefäßen.

Bei der Frage, ob diese Ergebnisse auch für den gesunden Menschen gelten, treten hauptsächlich zwei bekannte Erscheinungen in den Vorder-



grund: Zunächst ist es die Sportbradykardie, die sich ohne weiteres den Befunden einfügt. Sodann ist bekannt, daß der Neugeborene noch keinen Herzvagusonus hat. Fortlaufende Untersuchungen an neugeborenen Hunden ergaben, daß die anfangs sehr geringe sympathicotonische Steigerungsfähigkeit des Kreislaufes im Laufe der ersten Wochen immer mehr wächst unter gleichzeitiger Zunahme des Herzvagusonus. Es ist dies eine weitere Bestätigung dafür, daß der normale Herzvagusotiker ein potentieller Kreislauf-Sympathicotiker ist.

## LXIX.

### Das Elektrokardiogramm bei Arteriitis der Lungengefäße.

Von

Felix Monterde (Valladolid-Spanien).

Unsere Fälle können in 3 Gruppen geteilt werden:

1. Jene Kranken, S. R. und J. A. mit wenig ausgebildetem Syndrom, mit Funktionszeichen, Schweratmigkeit, Blaufärbung der Haut und deutlicher Hämoptisis (Blutung der Lungenschleimhaut), aber ohne große Hypertrophie der rechten Herzkammer; die Diagnose ist gründlich, durch die Erweiterung des zweiten Bogens. Bei diesen Kranken ist das Elektrokardiogramm normal und zeigt noch keine rechtsseitige Vorherrschaft.

2. Der Fall der D. C., M. C. und R. F. (obwohl D. C. gestorben ist, wurde sein Elektrokardiogramm 2 Jahre vor seinem Tode studiert). Bei diesen Kranken besteht rechtsseitige Vorherrschaft, aber nicht als Anfangerscheinung. Bei R. F. war am 7. März 1928 noch kein Zeichen rechter Vorherrschaft zu konstatieren, zeigt schon riesig T in der 2. Ableitung und P groß in der 3 A; 7 Monate später bemerkt man eine rechtsseitige Vorherrschaft, Anfangstyp von Pardee.

$S_1 = R_1$  oder  $S_1 > R_1$ .

$R_3 > R_2$  und Q sehr ausgesprochen in der 3. Ableitung, wobei sich gleichzeitig die Änderung von P und T deutlich bemerkbar machen.

$P_1$  ist groß und  $P_2$  und  $P_3$  sehr groß.

T ist riesig und 2phasig in 1. Abstammung.

T ist riesig und 2phasig in 2. Abstammung.

T ist groß und 2phasig in 3. Abstammung.

Das heißt: daß das P von der II. und I., das T von der 1. und 3. Abstammung abnimmt.

Bei D. C. beobachteten wir (2 Jahre vor seinem Tode) rechtsseitige Vorherrschaft, Anfangstyp von Pardee:  $S_1 > R_1$ ;  $R_1 = R_3$ ; leichtes Q;  $T_1$  riesig und 2phasig;  $P_2$  groß; die Basis von R sehr breit.

Bei M. C. beobachtet man nur ein  $T_1$  groß,  $T_2 = R_2$  und rachitische Komplexe in der 3. Ableitung.

Zusammenfassend: die rechtsseitige Vorherrschaft ist kein vorzeitiges Symptom der zirkulatorischen Schwierigkeit in dem kleineren Kreis.

Es gibt Fälle ohne rechtsseitige Vorherrschaft, in denen eine deutlich sichtbare Veränderung der Wellen T und P vorhanden ist. Die Welle T ist groß und 2phasig in der 1. Ableitung, vermindert diese Eigentümlichkeit in der 3. Ableitung; manchmal wird sie nur in der 2. Ableitung bemerkt.

Die Welle P ist sehr hoch in der 3. und geringer in der 1. Abstammung.

In den Endstadien sind diese Phänomene weniger deutlich (C. S.). Bei der Obduktion der Kranken I, C. wurde wahrgenommen: Erweiterung und globale Hypertrophie der rechten Herzkammer, Arteriosklerosis der Pulmonalarterie und dicken Zweiges und Verdickung der Wand der dünnen Gefäße mit einer beträchtlichen Verengung der Gefäßöffnung.

Die Auslegung der beschriebenen Veränderungen am Elektrokardiogramm ist nicht einfach. Die Vergrößerung der Welle P, die wir deutlich und unleugbar in dem Falle R. F. ohne auriculare Hypertrophie beobachtet haben, ist ein unlösbares Problem. Keine kleineren Schwierigkeiten bereitet, wie mir scheint, die Erklärung der Vergrößerung der Welle T. Ich werde in Kürze die pathogenischen Theorien der Welle T darlegen. Für Keith und Gotsch ist die Welle P durch die beständige Zusammenziehung der Fasern an der Basis hervorgerufen. Einthoven schreibt die Welle P der beständigen Zusammenziehung in der rechten Herzkammer und in der Basis zu, wenn die Welle T + ist; wenn sie — ist, an der Spitze und in der linken Herzkammer. Lewis Hermann y Wilson erklärt die Welle T durch die Zurückziehung der Erregungswelle; es handelt sich um kein eigenes Phänomen der Herzkammer. Die Auricula zeigt auch die Welle T, die bei einem normalen Menschen nicht sichtbar ist, weil sie sich mit dem Anfangskomplex der Herzkammer vermischt, wohl aber nachgewiesen werden kann, im Falle der Absperrung Auricula ventricular und bei Tierversuchen, wie es gezeigt wurde. Pardee erklärt die Welle T durch die beständige Zusammenziehung an der Basis der Herzkammer; ihre Negativität wurde von Lewis der ventricularen Hypertrophie zugeschrieben, eine richtige Behauptung, die für einige Fälle Pardees, aber nicht für alle richtig ist. Henrijean hält als Folge seiner Versuche an Hunden die Welle T für einen unleugbar muskularen Faktor, der sich im Prozeß der Erregung vergrößert; bei Hunden, bei denen die Einatmung von Chloroform die Herzzusammenziehungen aufhebt, ändert die Welle T ihre runde muskulare Form, sagt Henrijean, um sich zuzuspitzen und der Welle R zu nähern.

Einen Detailbeweis dafür, daß die Welle T durch Hypertrophie der rechten Herzkammer größer wird, besitzen wir nicht. Im Gegenteil besteht die Tatsache, daß bei Hypertrophien der rechten Herzkammer als Folge einer mitralen Verengung sich keine Vergrößerung der Welle T beobachten läßt. Überdies existiert in meinen Fällen keine deutliche rechtsseitige Vorherrschaft in dem EKG, sondern nur anfängliche Vorherrschaft von Pardee, obwohl bei der Obduktion sich eine starke Hypertrophie der rechten Herzkammer gezeigt hat, die schon durch das

Orthodiagramm bestätigt war. Aber ohne zu behaupten, daß die Vergrößerung der Welle T der Hypertrophie der rechten Herzkammer zuzuschreiben ist, muß ich sagen, daß sie schwer von ihr zu trennen ist, weil diese die fundamentale Veränderung ist.

Zu weiteren Erklärungen halte ich mich nicht berechtigt; es hat sich einfach darum gehandelt, diese Fälle zu beleuchten.

## LXX.

### Bluteiweiß und Ödempathogenese.

Von

E. Kylin (Jönköping, Schweden).

Wie wir alle wissen, ist trotz der eingehenden Untersuchungen während der letzten 10 Jahre unsere Ansicht über die Pathogenese des Nephroseödems noch nicht ins Klare gekommen. Zwar sind, während der allerletzten Jahre, einige wichtige Details erforscht worden. Trotzdem scheint die ganze Fragestellung z. Z. dunkler als je zuvor.

Es ist bekannt, daß einige Autoren, wie z. B. B. Krogh in Kopenhagen, Koranyi in Budapest, Gowaerts in Brüssel, die Auffassung hegen, daß die Senkung des kolloidosmotischen Druckes im Blute die Ursache des Nephroseödems wäre. Gegen diese Auffassung haben Paul Meyer und ich hervorgehoben, daß die Tatsache, daß der K. o. D. während der Ausschwemmung des Nephroseödems nicht steigt, gegen die erwähnte Auffassung Kroghs spricht. Dazu kommt noch, daß ich neulich einen Fall von Nephrose gesehen habe, der vollständig ödemfrei war, aber einen K. o. D. von 150 mm H<sub>2</sub>O hatte. Durch diesen Fall kann ich also restlos beweisen, daß eine Senkung des K. o. D., und zwar eine hochgradige Senkung, Ödem nicht hervorrufen muß.

Die Anschauung Kroghs und Koranyis schien durch einige tierexperimentelle Untersuchungen von Leiter bestätigt zu werden. Leiter konnte bei Hunden durch Bluteiweißung Ödeme hervorrufen, und zwar fand er, daß, wenn der Bluteiweißgehalt bis auf 4% gesunken war, das Ödem erschien. Die Untersuchungen von Leiter wurden von Darrow, Hopper und Cary bestätigt.

Es ist sehr wichtig, hier hervorzuheben, daß bei diesen Untersuchungen die Tiere während der Bluteiweißung Kochsalz oder Natriumbicarbonat bekamen. Hierin lag, wie es mir schien, eine Fehlerquelle. Denn wir kennen ja seit Jahrzehnten die wasserbindende Wirkung des Natrium.

Um die erwähnten Untersuchungen und zwar ohne Natriumgabe nachzuprüfen, hatte ich folgende tierexperimentellen Untersuchungen gemacht.

Bei voll erwachsenen Kaninchen habe ich durch Herzpunktion jeden oder jeden zweiten Tag Blut gewonnen, das Blut enteiweißt und die Blutkörperchen wieder eingespritzt.

Die erste Kurve, die zu zeigen war, zeigte folgendes: Der K. o. D., der von Anfang an einen Wert von 320 mm H<sub>2</sub>O hatte, sank schnell nach unten. Während der 3–4 letzten Tage schwankte der K. o. D. zwischen 70–150 mm. Der Bluteiweißgehalt sank auch. Nach einigen Tagen wurde das Blut milchig getrübt und, da die Eiweißwerte durch Refraktion nach Pulfrig bestimmt wurden, so sind die Werte nicht mehr zuverlässig. Das Tier ging nach einer Woche ein. Während des Lebens waren keine Zeichen von Ödem. Im Bauch fand ich keine Spur von Ascites. In noch zwei anderen Fällen wurde dasselbe Verhalten gezeigt.

Wie wir hier sehen, konnte ich bei meinen Untersuchungen kein Ödem hervorrufen, und zwar trotzdem, daß die Tiere so niedrige Werte für den K. o. D. wie 50 mm Wasser zeigten. Diese Untersuchung spricht also bestimmt gegen die Bedeutung des K. o. D. für die Ödempathogenese.

In diesem vierten Falle habe ich nach jeder Blutentnahme 20 ccm einer 2%igen Kochsalzlösung eingespritzt. Wie Sie hier sehen können, sank in diesem Falle der K. o. D. nicht so stark wie in den vorigen Fällen. Schon nach 3 Tagen bekam das Tier indessen Ödeme. Bei der Sektion enthielt das Bindegewebe am Bauch und Scrotum reichlich freie Flüssigkeit und im Bauche maß ich beinahe 20 ccm Ascites. In noch einigen anderen Fällen habe ich nach Blutenteiweißung und Kochsalzeinspritzung Ödem hervorgerufen.

Wie wir sehen, kann ich also die Untersuchungen von Leiter und anderen nur in dem Maße bestätigen, daß Blutenteiweißung plus extra Kochsalzgabe Ödem hervorrufft. Blutenteiweißung an und für sich, und zwar so hochgradig, daß der K. o. D. bis unter 100 mm H<sub>2</sub>O absinkt, rufft indessen kein Ödem hervor.

## LXXI.

### Untersuchungen zur Wirkung des Heparins.

Von

K. L. Zirm, G. Scherk und H. Voss (Berlin).

Unter Anwendung der Methode von A. Fischer zur Bestimmung des Heparins im Serum führten wir Trübungskurven mit normalen und pathologischen Sera nach Zusatz von Heparin in steigenden Mengen durch. Die Trübungskurve verläuft bei geringen Heparinmengen, die dem Serum zugesetzt wurden, geradlinig, bei höheren Konzentrationen gehen die gemessenen Trübungswerte nicht mehr parallel der zugesetzten Heparinmenge.

---

Wir glauben, daß der Kurvenverlauf bei höheren Konzentrationen von Heparin dadurch zu erklären ist, daß bei diesen die zugesetzten Heparinmengen nicht mehr vollständig oder in einer anderen Form gebunden werden. Diese Annahme konnte durch Ultrafiltrationsversuche wie durch Sättigungskurven bei erneutem Zusatz von Serum wahrscheinlich gemacht werden.

Übereinstimmend mit anderen Autoren stellten wir fest, daß eine Verschiebung des Albumin-Globulin-Quotienten im Sinne einer Globulinzunahme durch Heparinzusatz nicht stattfindet.

Wir fanden, daß die Senkungsgeschwindigkeit des Blutes durch Heparinzusatz im Sinne einer Beschleunigung beeinflußbar ist. Zwischen den Trübungswerten und der Blutsenkungsgeschwindigkeit mit gleicher Heparinkonzentration konnte keine Parallelität festgestellt werden.

## Namenverzeichnis

### der Vortragenden und der Diskussionsredner.

(Die Seitenzahlen der Originalvorträge sind halbfett, die der Aussprachen in gewöhnlichen Typen gesetzt, die Referate sind durch ein eingeklammertes (R) gekennzeichnet.)

- B**aader, E. W., Gewerbemedizinische Erfahrungen **318**, 346.  
**B**andow, Fritz, Energieabgabeverhältnisse 378.  
**B**ansi, H. W. und M. Rohrlich: Teilnahme des abspaltbaren Eisens am Atemzyklus des Blutes. Beitrag zur Oxydationskatalase **350**.  
**B**ass, Erwin, Abgestimmte Perkussion **237**.  
**B**aur, Hanns, Arterielle Hypotension 157.  
**B**echer, E., Indol im Organismus **405**.  
**B**ehrens, B., Beziehungen des Bleis zu den Phosphaten des Tierkörpers **333**.  
**B**ennhold, Hermann, Funktionelles Zusammenarbeiten von Plasma-eiweiß und Niere **357**.  
**B**erger, Behandlung der Tachykardie 236.  
**B**ernhardt, Hermann, Centralnervöse Stoffwechselregulation **171**. — Niereninnervation 103.  
**B**ickert, Manganvergiftung **339**.  
**B**ingold, K., Die Niere als blutzerstörendes Organ **75**.  
**B**ock, Hans-Erhard, Blutregulation **142**. — Erythrocytenmessung **142**.  
**B**ohn, H., Mechanismus des blassen Hochdrucks, vasoaktive und anti-diuretische Stoffe im Blut, Liquor und Harn, Kreatin und Kreatinin im Blut und Harn **182**.  
**B**ohnenkamp, H., Bleivergiftung **338**. — Hämatoporphyrin **91**. — Erfassung der mittleren Hauttemperatur als einer wichtigen Größe für den Energieumsatz **365**, **378**.  
**B**rugsch, Theodor, Hypophysinpräparate 179. — Lebertätigkeit **138**.  
**B**ruman, Fr., Einfluß eiweißarmer Ernährung auf den Stoffumsatz bei der Arbeit **417**.  
**B**ürger, Max, Blutregulation **141**. — Osmotherapie **210**.  
**B**üttner, K., Bestimmung der Energiebilanz im Zimmer und im Freien **369**, **380**.  
**C**oester, C., Wirkung der Harnextrakte bei Hochdruck **207**.  
**D**ennig, Poliomyelitisepidemie in Stettin 1932 **398**.  
**D**ietlen, Arterielle Hypotonie 157. — Befunde am peripheren Kreislauf **210**.  
**D**öhne, E. E. und H. Kämmerer: Untersuchung am Knochensystem nach Injektion fluoreszierender und nicht fluoreszierender Farbstoffe **86**.  
**D**uesberg, Richard, Blutabbau **88**.  
**E**lias, H. und H. Kaunitz: Sauerstoffmangel und Kohlehydraternährung **425**.  
**E**ppinger, Arterielle Hypotonie 157.  
**F**alta, W., Arterielle Hypotension und Hypophyse 156. — Hypophysenvorderlappenextrakt **178**. — Nierenoperation **103**.  
**F**ischer, Hans, Hämin und Porphyrine (R) **7**.

- G**abbe, E., Ein neues Ferment im Blutserum **134**.  
Gantenberg, R., Serumlipide bei Anämien **362**.  
Grotepass, W., Porphyrine **93**.
- H**andovsky, Hans, Kupferfütterung und Kohlehydratstoffwechsel **427**.  
Hartl, Karl, Wirkung hochprozentiger Zuckerlösungen **210**.  
Hartmann, Julius, Pigmenthormon **181**.  
Hegler, C., KJinik und Diagnose der Weilschen Krankheit **381**.  
Heilmeyer, L., Erythrocytenregulation **113**.  
Hempel, J., s. Schoen, R., und J. Hempel: Änderungen in der tonischen Ausgangslage der Atmungsmuskulatur **241**.  
Herbst, Kreislaufstörungen in der Niere **210**.  
Hering, Blutdruck **253**. — Tonus der Bauchmuskeln **236**.  
Hesse, Erich, Entgiftung des Schilddrüsenhormons durch Metalle **355**.  
Heubner, Wolfgang, Bedeutung der Schwermetalle für physiologische und pathologische Vorgänge (R) **254, 341, 344**. — Eisen **359**.  
Heupke, W., Stickstoffausnutzung und Stickstoffbilanz der Nahrungsmittel im Darm **420**.  
Hildebrandt, F., Die Kreislaufwirkung hochprozentiger Zuckerlösungen **197**.  
Hinsberg, Fettsäuren **364**.  
Höring, F. O., Atmosphärische Faktoren bei der Grippeepidemie 1933 in Kiel **393**.  
Hoff, Ferdinand, Blutregulation **124**. — Hypophysenvorderlappenhormon **180**.
- J**acobi, J., Kombinierte Herzuntersuchungen **229**.  
Jahn, Arterielle Hypotonie **157**.  
Jores, A., Die Funktionen des Pigmenthormons **166**.
- K**ämmerer, Hugo, Biologie und Klinik der Porphyrine (R) **28, 95**. — Schwermetallvergiftungen **337**.  
Kämmerer, Hugo, s. Döhne, E. E. und H. Kämmerer: Untersuchung am Knochensystem nach Injektion fluoreszierender und nicht fluoreszierender Farbstoffe **86**.  
Kämmerer, Hugo, s. Thiel, Wolfgang und H. Kämmerer: Quantitative Porphyrinmessungen bei Krankheiten **81**.  
Kaunitz, H., s. Elias, H. und H. Kaunitz: Sauerstoffmangel und Kohlehydraternährung **425**.  
Kissling, Quecksilbervergiftung **342**.  
Koch, Eb., Indol im Blut **423**. — Thalliumvergiftung **343**. — Vagotonie und Sympathicotonie **430**.  
Kosterlitz, H., und H. W. Wedler: Die Fähigkeit der Leber des pankreaslosen Hundes bei völliger Insulinkarenz Glykogen zu bilden **409**.  
Krause, Georg, s. Marx, Hellmut und Georg Krause: Diabetesbehandlung mit Pyramidon **412**.  
Krause, Paul, Hämatorporphyrie **90**. — Poliomyelitis **401**.  
Krauss, Hypophysenvorderlappenhormon **179**.  
Kroetz, Christian, Befunde am peripheren Kreislauf **190, 212**.  
Kutschera-Aichbergen, Arterielle Hypotension **158**.  
Kylin, E., Bluteiweiß und Ödempathogenese **435**.
- L**ublin, Alfred, Rest-N-Kapazität der Erythrocyten beim Menschen **406**.  
Lucke, Hans, Das kontrainsuläre Hormon des Hypophysenvorderlappens **164**.  
Lüthy, F., Porphyrie **88**.
- M**artini, Paul, Arterielle Hypotension **155**. — Klinik der Schwermetallvergiftungen (R) **280, 345**.

- Marx, Hellmut und Georg Krause, Diabetesbehandlung mit Pyramidon 412.
- Meyer, Fritz, Messung des Sauerstoffdruckes im Gewebe von Kreislaufkranken 194.
- Monterde, Felix, Elektrokardiogramm bei Arteriitis der Lungengefäße 433.
- Morawitz, Dystrophia musculorum 181. — Hämatorporphyrie 89. — Poliomyelitis 398.
- Müller, A. Hermann, Einfluß der Eisendosierung auf Eisenstoffwechsel und Blutbild bei sekundären Anämien 347.
- Müller, E. F. und W. Rieder, Operative Behandlung der Schrumpfniere 97.
- Müller, Leo, Poliomyelitis 400.
- N**aegeli, Gewerbetoxikologische Erfahrungen 336. — Grippe 400. — Pathologie der roten Blutzellen 89.
- Nagel, W., Perniziöse Anämie 90.
- Neergard, K. v., Atemmechanik 244.
- Nonnenbruch, Hämoglobinurie 94. — Lungenfunktionsprüfung 211.
- P**arade, G. W., Coronardarstellung 216, 236. — Gewalteinwirkung auf das Herz 236.
- Pentschew, Bleivergiftung 343.
- Pfeiffer, Weilsche Krankheit 398.
- Pfeil, Bleivergiftung 340.
- Pfleiderer, H., Wärme- und Wasserverlust des Gesunden im Zimmer und im Freien 372.
- Q**uincke, H., Veränderungen im Elektrokardiogramm bei Grippe 390.
- R**egelsberger, H., Nahrungsreflexe der menschlichen Haut 377.
- Rein, Arterielle Hypotension und Venendruck 156.
- Reinwein, H., Oxalsäurestoffwechsel 403.
- Rieder, W., s. Müller, E. F. und W. Rieder: Operative Behandlung der Schrumpfniere 97, 103.
- Roemheld, Behandlung der Tachykardie 235.
- Röhrlich, M., s. Bansi, H. W. und M. Röhrlich, Teilnahme des abspaltbaren Eisens am Atemzyklus des Blutes 350.
- Rousthöi, Peter, Coronardarstellung 234.
- Rühl, A., Wirkungsmechanismus des Strophantins 203.
- S**chellong, F., Arterielle Hypotension (R) 143, 159. — Behandlung der Tachykardie 235. — Elektrokardiogramm 400.
- Schenk, Hypotonie 156.
- Scherk, G., s. Zirm, K. L., G. Scherk und H. Voss, Wirkung des Heparins 436.
- Schilling, Victor, Bleischädigung 335. — Pathologie der erythrocytären Innenkörper bei Vergiftungen 104.
- Schittenhelm, A., Eröffnungsrede 1. — Kreatinstoffwechsel 181. — Schlußwort 424.
- Schlomka, G., Die akute traumatische Herzdilatation 220, 237.
- Schlumm, Franz, Größe der Erythrocyten 108.
- Schmid, Edwin, Eiweißarme Ernährung 422.
- Schoen, R., und J. Hempel: Änderungen in der tonischen Ausgangslage der Atmungsmuskulatur 241, 253.
- Schöne, Gerhard, Behandlung der paroxysmalen Tachykardie 212, 236.
- Scholderer, H., Gallenfarbstoffe und Porphyrine 92.
- Schotttmüller, Arterielle Hypotonie 158. — Grippe 398. — Hämoglobino-meter 141. — Nierenoperation 102. — Poliomyelitis 402.
- Schretzenmayr, A., Bleivergiftung 344. — Periphere Kreislaufregulierung bei Nierentätigkeit 187, 211.



- Schreus, Porphyrine 91.  
Schulten, Hans, Hämoglobinbestimmung 118.  
Seyderhelm, Richard, Funktionelle Pathologie der Erythrocyten (R) 60, 96.  
Siebeck, Dankesworte an Prof. Schittenhelm 424. — Grippe 399.  
Simmel, Grippe 399.  
Slauck, A., Die therapeutische Beeinflußbarkeit der Dystrophia myotonica. Der intermediäre Stoffwechsel des Muskels 175.  
Staehelin, Quecksilbervergiftung 342.  
Stein, Johannes, Beobachtungen bei der Grippeepidemie 385.  
Stepp, Arterielle Hypotension 155. — Behandlung der Tachykardie 234.  
Strieck, F., Kammeruntersuchungen über den Einfluß von Hypophysenvorderlappenhormon auf den Gaswechsel 168.  
Sturm, Alexander, Arterielle Hypotension 154.
- Thiel, Wolfgang und H. Kämmerer:** Quantitative Porphyrinmessungen bei Krankheiten 81, 96.  
**Tiemann, Fritz,** Die fraktionierte Alveolarluftanalyse 249. — Thyroxin 360.
- Vannotti, A.,** Lokale Wirkung der Milchsäure auf die Gelenke anaphylaktischer Kaninchen 160.  
**Veil, W. H.,** Erythrocyten 94. — Schwermetallvergiftungen 337.  
**Velden, von den,** Arterielle Hypotension 154.  
**Volhard, F.,** Nierenschrumpfung 102. — Schwermetallvergiftung 341. — Venendruck und Minutenvolumen 157.  
**Vorschütz,** Antikörper im Blut 210.  
**Voss, H., s. Zirm, K. L., G. Scherk und H. Voss:** Wirkung des Heparins 436.
- Wedekind, Th.,** Beeinflussung der Gerinnung durch kolloidale Zustandsänderungen des Plasmas 360.  
**Wedler, H. W., s. Kosterlitz, H. und H. W. Wedler:** Die Fähigkeit der Leber des pankreaslosen Hundes bei völliger Insulinkarenz Glykogen zu bilden 409.  
**Weiß, R. F.,** Arterielle Hypotension 155.  
**Westphal, Karl,** Die Poliomyelitis-Epidemie in Hannover 1932 382. — Wirkung hochprozentiger Zuckerlösungen 211.  
**Weth, G. von der,** Veränderungen des Elektrokardiogramms bei Lungentuberkulose 230.  
**Wichels, Paul,** Eisen und Blutbildung 356.
- Zangger, H.,** Gewerbetoxikologische Erfahrungen (R) 304.  
**Zirm, K. L., G. Scherk und H. Voss:** Wirkung des Heparins 436.

## Sachverzeichnis.

- Alveolarluftanalyse**, Die fraktionierte —: Fritz Tiemann **249**.  
**Anaphylaxie**, Wirkung der Milchsäure auf die Gelenke bei —: A. Vannotti **160**.  
**Anämien**, Einfluß der Eisendosierung auf Eisenstoffwechsel und Blutbild bei sekundären —: A. Hermann Müller **347**.  
 — Serumlipide bei —: R. Gantenberg **362**.  
**Arbeit**, Der Einfluß eiweißarmer Ernährung auf den Stoffumsatz bei der —: Fr. Bruman **417**.  
**Arteriitis**, Elektrokardiogramm bei — der Lungengefäße: Felix Monterde **433**.  
**Atemzyklus**, Teilnahme des abspaltbaren Eisens am — des Blutes: H. W. Bansi und M. Rohrlich **350**.  
**Atmosphärische Faktoren** bei der Grippeepidemie 1933 in Kiel: F. O. Höring **393**.  
**Antikörper** im Blut: Vorschütz **210**.  
**Atemmechanik**: K. v. Neergard **244**.  
**Atmungsmuskulatur**, Änderungen in der tonischen Ausgangslage der —: R. Schoen und J. Hempel **241**; Hering **253**; Schoen **253**.
- Blei**, Beziehungen des — zu den Phosphaten des Tierkörpers: B. Behrens **333**; Victor Schilling **335**; Naegeli **336**; Kämmerer **337**; Bohnenkamp **338**; Brusch **339**; Pfeil **340**; Volhard **341**; Staehelin **343**; Pentschew **343**; Schretzenmayr **344**.  
**Blutregulation**: Ferdinand Hoff **124**; M. Bürger **141**; H. E. Bock **142**.  
**Blut**, Teilnahme des abspaltbaren Eisens am Atemzyklus des —: H. W. Bansi und M. Rohrlich **350**.  
**Blutbild**, Einfluß der Eisendosierung auf Eisenstoffwechsel und — bei sekundären Anämien: A. Hermann Müller **347**.  
**Blutbildung**, Eisen und —: Paul Wickels **356**.  
**Bluteiweiß** und Ödempathogenese: E. Kylin **435**.  
**Blutserum**, Ein neues Ferment im —: E. Gabbe **134**.
- Coronardarstellung**: G. W. Parade **216**, **236**; Peter Rousthöi **234**.
- Dankesworte** an Prof. Schittenhelm: Siebeck **424**.  
**Darm**, Stickstoffausnutzung und Stickstoffbilanz der Nahrungsmittel im —: W. Heupke **420**.  
**Diabetes**, Behandlung des — mit Pyramidon: Hellmut Marx und Georg Krause **412**.  
**Diabetes**, hypophysärer, s. Hypophysenvorderlappenhormon.  
**Dystrophia myotonica**, Die therapeutische Beeinflussbarkeit der —: A. Slauk **175**; Morawitz **181**; Schittenhelm **181**.
- Eisen** und Blutbildung: Paul Wichels **356**; W. Heubner **359**.  
 — Teilnahme des abspaltbaren — am Atemzyklus des Blutes: H. W. Bansi und M. Rohrlich **350**; W. Heubner **359**.  
**Eisendosierung**, Einfluß der — auf Eisenstoffwechsel und Blutbild bei sekundären Anämien: A. Hermann Müller **347**.  
**Eiweißarme Ernährung**, Der Einfluß — — auf den Stoffumsatz bei der Arbeit: Fr. Bruman **417**; Edwin Schmid **422**.

- Elektrokardiogramm bei Arteriitis der Lungengefäße: Felix Monerde **433**.  
 — Veränderungen im — bei Grippe: H. Quincke **390**; Schellong **400**.  
 — Die Veränderungen des — bei Lungentuberkulose: G. von der Weth **230**.  
 Energiebilanz, Bestimmung der menschlichen — im Zimmer und im Freien: K. Büttner **369, 380**; Fritz Bandow **378**; Bohnenkamp **378**.  
 Energieumsatz, Erfassung der mittleren Hauttemperatur als einer wichtigen Größe für den —: H. Bohnenkamp **365, 378**; Fritz Bandow **378**.  
 Entgiftung des Schilddrüsenhormons durch Metalle: Erich Hesse **355**; W. Heubner **359**.  
 Ernährung, Der Einfluß eiweißarmer — auf den Stoffumsatz bei der Arbeit: Fr. Bruman **417**; Edwin Schmid **422**.  
 Eröffnungsrede: A. Schittenhelm **1**.  
 Erythrocytäre Innenkörper, Pathologie der — — bei Vergiftungen: Viktor Schilling **104**.  
 Erythrocyten, Größe der —: Franz Schlumm **108**; Hans-Erhard Bock **142**.  
 — Funktionelle Pathologie der — (R): Richard Seyderhelm **60, 96**; Naegeli **89**; Nagel **90**; W. H. Veil **94**.  
 — Rest-N-Kapazität der — beim Menschen: Alfred Lublin **406**.  
 Erythrocytenregulation: L. Heilmeyer **113**.
- Farbstoffe**, Untersuchung am Knochensystem nach Injektion fluoreszierender und nichtfluoreszierender —: E. E. Döhne und H. Kämmerer **86**.  
**Ferment**, Ein neues — im Blutserum: E. Gabbe **134**.  
**Fettsäuren**: Hinsberg **364**.
- Gaswechsel**, Einfluß des Hypophysenvorderlappenhormons auf den —: F. Strieck **168**.  
**Gelenke**, Wirkung der Milchsäure auf die — anaphylaktischer Kaninchen: A. Vannotti **160**.  
**Gerinnung**, Beeinflussung der — durch kolloidale Zustandsänderungen des Plasmas: Th. Wedekind **360**.  
**Gewalteinwirkung auf das Herz**: Parade **236**.  
**Gewerbemedizinische Erfahrungen**: E. W. Baader **318, 344**; Victor Schilling **335**; Kämmerer **337**.  
**Gewerbetoxikologische Erfahrungen (R)**: H. Zangger **304**; Naegeli **336**; Veil **337**; Bohnenkamp **338**; Bickert **339**; Brugsch **339**; Pfeil **340**; W. Heubner **341**; Volhard **341**; Kissling **342**; Staehelin **342**; Koch **343**; Pentschew **343**; Schretzenmayr **344**.  
**Grippe**, Veränderungen im Elektrokardiogramm bei —: H. Quincke **390**; Schellong **400**.  
**Grippeepidemie**: Johannes Stein **385**.  
 — Atmosphärische Faktoren während der — 1933 in Kiel: F. O. Höring **393, 399**; Schottmüller **398**; Simmel **399**; Siebeck **399**; Naegeli **400**.
- Hämin und Porphyrine (R)**: Hans Fischer **7**.  
**Hämoglobinbestimmung**: Hans Schulten **118**; Schottmüller **141**.  
**Hämoglobinurie**: Nonnenbruch **94**.  
**Harnextrakte**, Wirkung der — bei Hochdruck: C. Coester **207**.  
**Haut**, Nahrungsreflexe der menschlichen —: H. Regelsberger **377**.  
**Hauttemperatur**, Erfassung der mittleren — als einer wichtigen Größe für den Energieumsatz: H. Bohnenkamp **365, 378**.  
**Heparinwirkung**: K. L. Zirm, G. Scherk und H. Voss **436**.  
**Herz**, s. a. Elektrokardiogramm, Tachykardie.  
 — Gewalteinwirkung auf das —: Parade **236**.  
 — Kombinierte Untersuchungen am —: J. Jacobi **229**.  
**Herzdilatation**, Die akute traumatische —: G. Schlomka **220, 237**; Hering **236**; Parade **236**.  
**Hochdruck**, Mechanismus des blassen —: H. Bohn **182**; Vorschütz **210**.

- Hormon, s. a. Pigmenthormon.  
 — Das kontrainsuläre — des Hypophysenvorderlappens: Hans Lucke **164**.  
 Hypophysenvorderlappen, Das kontrainsuläre Hormon des —: Hans Lucke **164**; W. Falta **178**; Th. Brugsch **179**; Krauss **179**; F. Hoff **180**; Schittenhelm **181**.  
 Hypophysenvorderlappenhormon, Einfluß von — auf den Gaswechsel: F. Strieck **168**.  
 Hypotension, Arterielle — (R): F. Schellong **143**, **159**; Alexander Sturm **154**; von den Velden **154**; P. Martini **155**; Stepp **155**; R. F. Weiß **155**; Rein **156**; Schenk **156**; W. Falta **156**; Dietlen **157**; Hanns Baur **157**; Eppinger **157**; Volhard **157**; Jahn **157**; Kutschera-Aichbergen **158**; Schottmüller **158**.
- I**ndol im Organismus: E. Becher **405**; Koch **423**.  
 Influenza, s. Grippe.  
 Insulinkarenz, Die Fähigkeit der Leber des pankreaslosen Hundes bei völliger — Glykogen zu bilden: H. Kosterlitz und H. W. Wedler **409**.
- K**nochensystem, Untersuchung am — nach Injektion fluoreszierender und nichtfluoreszierender Farbstoffe: E. E. Döhne und H. Kämmerer **86**.  
 Kohlehydraternährung, Sauerstoffmangel und —: H. Elias und H. Kaunitz **425**.  
 Kohlehydratstoffwechsel, Kupferfütterung und —: Hans Handovsky **427**.  
 Kreatin und Kreatinin im Blut und Harn: H. Bohn **182**.  
 Kreatinstoffwechsel: Schittenhelm **181**.  
 Kreislauf, Befunde am peripheren —: Christian Kroetz **190**, **212**; Dietlen **210**.  
 Kreislaufkrank, Messung des Sauerstoffdruckes im Gewebe von —: Fritz Meyer **194**.  
 Kreislaufregulierung, Periphere — bei der Nierentätigkeit: A. Schretzenmayr **187**, **211**; Vorschütz **210**; Herbst **210**; Max Bürger **210**.  
 Kreislaufwirkung hochprozentiger Zuckerlösungen: F. Hildebrandt **197**; Max Bürger **210**; Karl Hartl **210**; Westphal **211**.  
 Kupferfütterung und Kohlehydratstoffwechsel: Hans Handovsky **427**.
- L**eber, Die Fähigkeit der — des pankreaslosen Hundes bei völliger Insulinkarenz Glykogen zu bilden: H. Kosterlitz und H. W. Wedler **409**.  
 Lebertätigkeit: Theodor Brugsch **138**.  
 Lungenfunktionsprüfung: Nonnenbruch **211**.  
 Lungengefäße, Elektrokardiogramm bei Arteriitis der —: Felix Monterde **433**.  
 Lungentuberkulose, Die Veränderungen des Elektrokardiogramms bei —: G. von der Weth **230**.
- M**anganvergiftung: Veil **337**; Bickert **339**.  
 Metalle, Entgiftung des Schilddrüsenhormons durch —: Erich Hesse **355**.  
 Milchsäure, Lokale Wirkung der — auf die Gelenke anaphylaktischer Kaninchen: A. Vannotti **160**.  
 Muskelstoffwechsel s. Stoffwechsel.
- N**ahrungsmittel, Stickstoffausnutzung und Stickstoffbilanz der — im Darm: W. Heupke **420**.  
 Nahrungsreflexe der menschlichen Haut: H. Regelsberger **377**.  
 Niere, s. a. Schrumpfniere.  
 — Die — als blutzerstörendes Organ: K. Bingold **75**.  
 — Funktionelles Zusammenarbeiten von Plasmaeiweiß und Niere: Hermann Bennhold **357**.  
 Nierentätigkeit, Periphere Kreislaufregulierung bei der —: A. Schretzenmayr **187**.

- Ö**dempathogenese, Bluteiweiß und —: E. Kylin **435**.  
**O**perative Behandlung der Schrumpfniere im urämischen Stadium:  
 E. F. Müller und W. Rieder **97**.  
 Osmotherapie: Max Bürger **210**.  
 Oxalsäurestoffwechsel: H. Reinwein **403**.  
 Oxydationskatalase: H. W. Bansi und M. Rohrlch **350**.
- P**ankreasloser Hund, Die Fähigkeit der Leber des — — bei völliger  
 Insulinkarenz Glykogen zu bilden: H. Kosterlitz und H. W. Wedler **409**.  
 Perkussion, Abgestimmte —: Erwin Bass **237**.  
 Phosphate, Beziehungen des Bleis zu den — des Tierkörpers: B. Behrens **333**.  
 Pigmenthormon, Die Funktionen des —: A. Jores **166**; Julius Hartmann  
 181.  
 Plasma, Beeinflussung der Gerinnung durch kolloidale Zustandsänderungen  
 des —: Th. Wedekind **360**.  
 Plasmaeiweiß, Funktionelles Zusammenarbeiten von — und Niere:  
 Hermann Bennhold **357**.  
 Poliomyelitis-Epidemie, Die — — in Hannover 1932: Karl Westphal  
**382**; Dennig 398; Morawitz 398; Leo Müller 400; Paul Krause 401;  
 Schottmüller 402.  
 Porphyrine, Biologie und Klinik der — (R): Hugo Kämmerer **28**, 95;  
 R. Duesberg 88; F. Lüthy 88; Morawitz 89; P. Krause 90; Schreus 91;  
 H. Bohnenkamp 91; H. Scholderer 92; W. Grotepass 93; Nonnenbruch 94.  
 — Hämin und — (R): Hans Fischer 7; R. Duesberg 88.  
 Porphyrinmessungen, Quantitative — bei Krankheiten: Wolfgang Thiel  
 und H. Kämmerer **81**; L. Heilmeyer 94; Thiel 96.  
 Pyramidon, Behandlung des Diabetes mit —: Hellmut Marx und Georg  
 Krause **412**.
- Q**uecksilbervergiftung: Volhard 341; Kissling 342; Staehelin 342.
- R**eststickstoffkapazität der Erythrocyten beim Menschen: Alfred  
 Lublin **406**.
- S**auerstoffdruck, Messung des — im Gewebe Kreislaufkranker: Fritz  
 Meyer **194**.  
 Sauerstoffmangel und Kohlehydraternahrung: H. Elias und H. Kaunitz  
**425**.  
 Schilddrüsenhormon, Entgiftung des — durch Metalle: Erich Hesse **355**;  
 W. Heubner 359; Tiemann 360.  
 Schlußwort: A. Schittenhelm **424**.  
 Schrumpfniere, Operative Behandlung der —: E. F. Müller und W. Rieder  
**97**; Volhard 102; Schottmüller 102; Bernhardt 103; W. Falta 103;  
 W. Rieder 103.  
 Schwermetalle, Bedeutung der — für physiologische und pathologische  
 Vorgänge (R): Wolfgang Heubner **254**, 344; Naegeli 336; Kämmerer 337;  
 Pentschew 343.  
 Schwermetallvergiftungen, Klinik der — (R): Paul Martini **280**, 345;  
 Veil 337; Bohnenkamp 338; Bickert 339; Brugsch 339; Pfeil 340; W.  
 Heubner 341; Volhard 341; Kissling 342; Staehelin 342; Koch 343;  
 Schretzenmayr 344.  
 Serumlipoide bei Anämien: R. Gantenberg **362**; Hinsberg 364.  
 Stickstoff, Rest-N-Kapazität der Erythrocyten beim Menschen: Alfred  
 Lublin **406**.  
 Stickstoffausnutzung und Stickstoffbilanz der Nahrungsmittel im Darm:  
 W. Heupke **420**.  
 Stoffumsatz, Einfluß eiweißarmer Ernährung auf den — bei der Arbeit:  
 Fr. Bruman 417.

- Stoffwechsel, Der intermediäre — des Muskels: A. Slauk **175**; Schittenhelm **181**.
- Stoffwechselregulation, Die centralnervöse —: Hermann Bernhardt **171**.
- Strophantin, Wirkungsmechanismus des —: A. Rühl **203**; Nonnenbruch **211**.
- Sympathicotonie, Vagotonie und —: Eb. Koch **430**.
- T**achykardie, Behandlung der paroxysmalen —: Gerhard Schöne **212**, **236**; Stepp **234**; Roemheld **235**; Schellong **235**; Berger **236**; Hering **236**; Parade **236**.
- Thalliumvergiftung: Koch **343**.
- Thyroxin: Tiemann **360**.
- U**rämie, Operative Behandlung der Schrumpfniere bei —: E. F. Müller und W. Rieder **97**.
- V**agotonie und Sympathicotonie: Eb. Koch **430**.
- Vasoaktive und antidiuretische Stoffe im Blut, Liquor und Harn: H. Bohn **182**.
- Vergiftungen, Pathologie der erythrocytären Innenkörper bei —: Viktor Schilling **104**.
- W**ärme- und Wasserverlust des Gesunden im Zimmer und im Freien. H. Pfeiderer **372**; Fritz Bandow **378**; Bohnenkamp **378**.
- Weilsche Krankheit, Klinik und Diagnose der — —: C. Hegler **381**; Pfeiffer **398**.
- Z**uckerlösungen, Die Kreislaufwirkung hochprozentiger —: F. Hildebrandt **197**.

# DUKA - PRÄPARATE

**Baldrinorm**

SEDATIVUM U. NERVINUM  
BEI NERVÖSEN ERSCHEINUNGEN  
ALLER ART •

**Cardiotonin**

MILDES HERZTONIKUM  
BEI FUNKTIONSSTÖRUNGEN  
D. HERZENS AUCH BEI GRIPPE

**Polygonorm**

UNGIFTIGES HAEMOSTYPTIKUM  
BEI GENITALEN BLUTUNGEN •

**Scillikardin**

CARDIACUM U. DIURETIKUM,  
IN VIELEN FÄLLEN DER  
DIGITALIS ÜBERLEGEN •

**Simaran**

OPIUMFREIES, UNGIFTIGES  
ANTIDIARRHOICUM BEI  
DIARRHÖEN JEDER ART

**Viscovasin**

PFLANZLICHES HYPOTONIKUM  
BEI ALLEN FORMEN  
DES BLUTHOCHDRUCKES



DR. DEGEN & KUTH, DÜREN - RHEINLAND

46

**BRAUNLAGE**

Oberharz - Fernruf 6

**Sanatorium Dr. Vogeler**

für innere Leiden, Frauenkrankheiten u. nervöse  
Erkrankungen — Moorbäder — Diätikuren

Waldsanatorium

**Dr. May**

**Basedow**

**Dorf Kreuth**

(Oberbayern)

**Dr. Fresenius**

Fabrik pharmazeut. Präparate  
gegr. 1912

**Frankfurt a. M., Zeil 111**

**Histamin.** Seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoralphysiologie. Von **W. Feldberg** und **E. Schillf**, am Physiologischen Institut der Universität Berlin. („Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere“, Band XX.) Mit 86 Abbildungen. XII, 582 Seiten. 1930. RM 48.—; gebunden RM 49.80\*

---

**Die Chemie der Cerebroside und Phosphatide.** Von **H. Thierfelder** und **E. Klenk**, Tübingen. („Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere“, Band XIX.) VIII, 224 Seiten. 1930. RM 19.60; gebunden RM 21.20\*

---

**Physiologie des Höhenklimas.** Von Prof. Dr. **A. Loewy**, Davos. Mit einem Beitrag: **Das Hochgebirgsklima.** Von Dr. **W. Mörkhofer**, Davos. („Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere“, Band XXVI.) Mit 44 Abbildungen. XII, 414 Seiten. 1932. RM 34.—; gebunden RM 35.80

---

**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

---

**Die Atmungsfunktion des Blutes.** Von **Joseph Barcroft**, Fellow of Kings College, Cambridge. Ins Deutsche übertragen von Dr. **Wilhelm Feldberg**, Vol.-Assistent am Physiologischen Institut der Universität Berlin. Erster Teil: **Erfahrungen in großen Höhen.** Mit 47 Abbildungen. X, 218 Seiten. 1927. RM 15.—; gebunden RM 16.20\*  
Zweiter Teil: **Hämoglobin.** Mit 63 Abbildungen. VII, 215 Seiten. 1929. RM 18.60; gebunden RM 19.80\*  
(„Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere“, Band XIII und XVIII.)

---

**Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße.** Von Dr. **Ernst Edens**, a. o. Professor an der Universität München. Mit 239 zum Teil farbigen Abbildungen. VIII, 1057 Seiten. 1929. RM 66.—; gebunden RM 69.—\*

---

**Die funktionellen Störungen des peripheren Kreislaufs.** Von Dr. **Bernh. Fischer-Wasels**, o. ö. Professor der Allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie an der Universität, Direktor des Senckenbergischen Pathologischen Instituts zu Frankfurt a. M. (Aus dem Senckenbergischen Pathologischen Institut der Universität zu Frankfurt a. M.). (Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, Band 45, Heft 1). Mit 16 Abbildungen im Text. 174 Seiten. 1933. RM 17.60

---

**Der Coronarkreislauf.** Physiologie, Pathologie, Therapie. Von Dr. **Max Hochrein**, Professor an der Universität Leipzig. Mit 54 Abbildungen. VII, 227 Seiten. 1932. RM 24.—

---

**Die Hypertoniekrankheiten.** Von Dr. **Eskil Kylin**, Direktor der Inneren Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses zu Jönköping, ehem. beitr. Lehrer für Innere Medizin am Karolinischen Institut zu Stockholm. Zweite, vollständig umgearbeitete und erweiterte Auflage. Mit 28 Abbildungen. X, 270 Seiten. 1930. RM 22.—\*

---

*\*Auf die Preise der vor dem 1. Juli 1931 erschienenen Bücher wird ein Nachlaß von 10% gewährt.*



*Original-*  
**Bika**

**Condossan** das Mittel zur erfolgreichen Kalktherapie.

**Amygdagon** das Amygdalin-tannat. nach Dr. med. L. v. Brehm  
Antiseptikum und Antiphlogistikum.

**Vitamin-Organ-Präparate** zur Therapie der Drüsen  
mit innerer Sekretion.

*Dr. med. Kiesswetter's*

**Bika-Infekton** zur Prophylaxe u. Therapie von grippösen,  
sonstigen infektiösen und Erkältungskrankheiten.

**Bikarol-Tabletten nach San.-Rat Dr. Ziegler**  
das sichere Desinfiziens für Mund- und Rachenhöhle bei  
Anginen, Grippe und sonstigen Infektionskrankheiten.

*Fordern Sie unverbindlich Literatur und Proben an.*

**Chem. pharm. Fabrik „BIKA“**

Talstr. 47

Stuttgart 13

Postfach 33

*Anticomau-*  
**Tabletten**

**EIN NEUES  
PERORALES  
MITTEL FÜR  
ZUCKERKRANKE**

für leichte  
und mittelschwere Fälle

Literatur steht auf Wunsch zur Verfügung

Preis RM 3.60

pro Packung (60 Tabl.  
zu je 3,6 mg dekamethyl-  
endiguanidin.)



**Anticomau G. m. b. H., Berlin-Halensee,  
Kurfürstendamm 76**