

**ERGEBNISSE
DER INNEREN MEDIZIN
UND KINDERHEILKUNDE**

HERAUSGEGEBEN VON

**A. CZERNY · F. KRAUS · L. LANGSTEIN · O. MINKOWSKI
FR. MÜLLER · H. SAHLI · A. SCHITTENHELM**

REDIGIERT VON

L. LANGSTEIN
BERLIN

A. SCHITTENHELM
KIEL

VIERZIGSTER BAND

MIT 160 ABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1931

ISBN-13:978-3-642-88790-1
DOI: 10.1007/978-3-642-90645-9

e-ISBN-13:978-3-642-90645-9

ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1931 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1931

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. PEIPER, Professor Dr. A. Die Atemstörungen der Frühgeburten. Mit 25 Abbildungen	1
II. GÜNTHER, Professor Dr. H. Der Turmschädel als Konstitutions- anomalie und als klinisches Symptom. Mit 8 Abbildungen . . .	40
III. FREUND, Dr. W. Der heutige Stand der Lehre von der natürlichen Ernährung	136
IV. ENGEL, Professor Dr. K. und Dr. T. EPSTEIN. Die Quecksilber- diurese. Mit 8 Abbildungen	187
V. KARTAGENER, Dr. M. Die Wasserstoffionenkonzentration und die Pufferung der Faeces. Mit 24 Abbildungen	262
VI. DAUTREBANDE, Professor Dr. L. Der Gaswechsel in den Lungen und in den Geweben; Physiologie und Physiopathologie. (Über- setzt von Dr. F. SCHEEL.) Mit 95 Abbildungen	336
VII. LEHMANN, Dr. W. Streptokokkenerkrankungen	604
VIII. LAUDA, Privatdozent Dr. E. und Dr. E. HAAM. Die Beziehungen der Milz zum Eisenstoffwechsel	750
Namenverzeichnis	814
Sachverzeichnis	834
Inhalt der Bände 26—40	842

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

I. Die Atemstörungen der Frühgeburten¹.

Von

ALBRECHT PEIPER-Berlin.

Mit 25 Abbildungen.

Inhalt.	Seite
Der Aufbau des Atemzentrums beim höheren Säugetier	5
Die Atmung der Frühgeburten	9
Untersuchungsverfahren	11
Die Atemformen	12
Die höchste Atemform	12
Die periodische Atmung	14
Die Keuchatmung	17
Die Schnappatmung	18
Die Kehlkopfbewegungen	23
Zusammenwirken verschiedener Atemformen	24
Die Atmung klinisch gesunder Frühgeburten	24
Der Block im Atemzentrum.	26
Block zwischen Perioden- und Schnappzentrum	27
Singultus	28
Seufzeratmung	31
Die Atmung unmittelbar nach der Geburt und während des Sterbens	32
Die ständige Unregelmäßigkeit	34
Atemstörungen und Frühsterblichkeit	35
Zusammenfassung: Der Aufbau des Atemzentrums beim Menschen	38

Literatur.

- AHLFELD, F.: Über bisher noch nicht beschriebene intrauterine Bewegungen des Kindes. Verh. dtsh. Ges. Gynäk. **2**, 203 (1888).
- Beitrag zur Lehre vom Übergang der intrauterinen Atmung zur extrauterinen. Festschrift für CARL LUDWIG, S. 1. Marburg 1891.
- Beiträge zur Lehre vom Übergange der intrauterinen Atmung zur extrauterinen. Mschr. Geburtsh. **21**, 143 (1905).
- BABAK, E.: Mechanik und Innervation der Atmung. WINTERSTEINS Handbuch der vergleichenden Physiologie, Bd. 1, 2. Hälfte. Jena 1921.
- u. M. KÜHNova: Über den Atemrhythmus und die Ontogenie der Atembewegungen. Pflügers Arch. **130**, 444 (1909).
- BAGINSKY, A.: Lehrbuch der Kinderkrankheiten, 4. Aufl., S. 37. Berlin 1892.
- BAGLIONI, S.: Der Atmungsmechanismus der Fische. Ein Beitrag zur vergleichenden Physiologie des Atemrhythmus. Z. Physiol. **7**, 177 (1907).
- Zur vergleichenden Physiologie der Atembewegungen der Wirbeltiere. Erg. Physiol. **11**, 526 (1911).

¹ Aus der Berliner Universitäts-Kinderklinik.

- BASCH, K.: Zur Anatomie und Physiologie der Brustwarze. Arch. Gynäk. **44**, 15 (1893).
- BAYER, G.: Das Atemzentrum. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 2, S. 230. Berlin 1925.
- BERBERICH, I. u. A. WIECHERS: Zur Symptomatologie des Geburtstraumas. Z. Kinderheilk. **38**, 59 (1924).
- BESSAU, G.: W. STÖCKELS Lehrbuch der Geburtshilfe, 3. Aufl., S. 347. Leipzig 1930.
- BETHE, A.: Allgemeines und Vergleichendes. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 2. Berlin 1925.
- BROWN SÉQUARD, E.: Über die Ursachen des Todes nach Entfernung des Lebensknotens. J. de Physiol. **1**, 217 (1858).
- Experimentelle Untersuchungen über die Physiologie der Medulla oblongata. J. de Physiol. Bd. **3**, S. 151. 1860.
- CANESTRINI, S.: Über das Sinnesleben des Neugeborenen. Berlin 1913.
- CAVAZZANI, E.: Sulla regolazioni del calore e sulla polypnea termica di recente nati. Arch. di Fisiol. **8**, 313 (1910).
- COHN, M.: Singultus der Säuglinge. Dtsch. med. Wschr. **1926**, 909.
- CONDORELLI, L. u. E.: RECHNITZER: Klinische Untersuchungen über die Möglichkeit einer funktionellen Dissoziation der Atmung unter experimentellen und pathologischen Bedingungen. Wien. Arch. inn. Med. **14**, 49 (1927).
- CRAMUSSEL: Der Schlaf eines Säuglings. Arch. de Physiol. **10**, 321 (1911); **11**, 172 (1911).
- DEDEK: Zur Frage über die Entwicklung des Athemrhythmus bei menschlichen Feten. Fol. neurobiol. **7**, 539 (1913).
- DOLLINGER, A.: Geburtstrauma und Zentralnervensystem. Erg. inn. Med. **31**, 373 (1927).
- DUCCESHI, V.: Atmungszentrum und Schluckzentrum. Zbl. Physiol. **19**, 889 (1905).
- DUMPERT, V.: Über die Bedeutung des Singultus. Dtsch. Z. Nervenheilk. **110**, 106 (1929).
- ECKERLEIN: Zur Kenntnis des Atmungsmechanismus der Neugeborenen. Z. Geburtsh. **19**, 121 (1890).
- ECKSTEIN, A. u. H. PAFFRATH: Weitere Untersuchungen über den Wärmehaushalt frühgeborener Kinder. Z. Kinderheilk. **46**, 307 (1928).
- u. E. ROMINGER: Die Atmung des Säuglings. Z. Kinderheilk. **28**, 1 (1921).
- — Über die Atemstörungen bei der tuberkulösen Meningitis. Arch. Kinderheilk. **70**, 258 (1922).
- FINKELSTEIN, H.: FEERS Lehrbuch der Kinderheilkunde, 10. Aufl., S. 101. Jena 1930.
- FISCHER, B.: Das Geburtstrauma und seine Folgen. Schweiz. med. Wschr. **1924**, 905.
- FRUGONI, C.: Über eine Respirationsänderung zentralen Ursprungs. Neur. Zbl. **27**, 202 (1908).
- Klinische Studien über einige Veränderungen des Atemrhythmus. Berl. klin. Wschr. **1910**, 1005.
- GARLAND nach S. H. u. S. Ph. GAGE, Amer. Naturalist **20**, 233 (1886).
- GRAHAM BROWN: Die Reflexfunktionen des Zentralnervensystems mit besonderer Berücksichtigung der rhythmischen Fähigkeiten bei Säugetieren. Erg. Physiol. **15**, 480 (1916).
- HEGLER, C.: Über postmortale Elektrokardiogramme. Münch. med. Wschr. **1912**, 2984.
- HEUBNER, O.: Lehrbuch der Kinderheilkunde, 3. Aufl., Bd. 2, S. 94, Leipzig 1911.
- HINK, A.: Fetal er klonischer Zwerchfellkrampf. Zbl. Gynäk. **1895**, 121.
- HOFBAUER, L.: Pathologische Physiologie der Atmung. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 2, S. 350. Berlin 1925.
- Atmungs-Pathologie und -Therapie. Berlin 1921.
- HOOKE, H.: Untersuchungen über Todesursachen der Neugeborenen. Beitr. path. Anat. **77**, 456 (1927).
- HOTTINGER, A.: Über die Aufzucht frühgeborener Kinder. Abh. Kinderheilk. H. 20. Berlin 1928.
- IKEDA: Über anfallsweise auftretende rhythmische Fetalbewegungen und Hernia diaphrag. cong. Zbl. Gynäk. **1893**, 1089.
- JASCHKE, R. Th. v.: W. STÖCKELS Lehrbuch der Geburtshilfe, 3. Aufl., S. 849. Leipzig 1930.
- Physiologie, Pflege und Ernährung des Neugeborenen. Wiesbaden 1917.
- JELLINEK, St.: Biologischer Konnex zwischen Schlucken und Atmung vom Gesichtspunkt der Rettungstechnik. Med. Welt **1929**, 528.

- KAHN, R. H.: Bemerkungen zu den Mitteilungen von V. DUCCESHI: Atmung und Schluckzentrum. *Zbl. Physiol.* **19**, 990 (1905).
- KEHRER, F. A.: Versuch bei einem neugeborenen Kinde über den Sitz des Atemzentrums. *Z. Biol.* **28**, 450 (1891).
- KEITH, A.: Die Natur des Säugetierzwerchfelles und der Pleurahöhlen. *J. Anat. a. Physiol.* **39**, 243 (1905).
- KIRCKWOOD, W. D. u. B. MYERS: Ein Fall von inspiratorischer Apnoe beim Neugeborenen. *Lancet*, 14. Juli **1923**, 65.
- KLIMKE, W.: Die Todesursache der Neugeborenen. *Klin. Wschr.* **1929**, 359.
- KRUKENBERG, H.: Der Gesichtsausdruck des Menschen, 2. Aufl., S. 130. Stuttgart 1920.
- KULJABKO: Weitere Studien über die Wiederbelebung des Herzens. *Pflügers Arch.* **97**, 539 (1903).
- LANGENDORFF, O.: Studien über die Innervation der Atembewegungen. *Arch. f. Physiol.* **1880**, 518.
- NAGELS Handbuch der Physiologie, Bd. 4, S. 337 (1909).
- LEHMANN, C.: Über den Einfluß von Alkali und Säure auf die Erregung des Atemzentrums. *Pflügers Arch.* **42**, 284 (1888).
- LOEB, J.: Über den segmentalen Charakter in der Medulla oblongata der Warmblüter. *Pflügers Arch.* **96**, 536 (1903).
- LUMSDEN, TH.: Beobachtungen über das Atemzentrum bei der Katze. *J. of Physiol.* **57**, 153 u. 354 (1923); **58**, 81 (1924).
- Über die Wirkung von Blutungen in den Hirnstamm. *Proc. roy. Soc. Med.* **17 II**, Nr 8, 15 (1924).
- MACKENZIE, J.: Lehrbuch der Herzkrankheiten. Übersetzung. S. 28. Berlin 1910.
- u. A. R. CUSHNY: 2 Fälle von CHEYNE-STOKESScher Atmung. *J. of Physiol.* **36**, XIII (1907).
- MARCHAND, F.: Über die Fortdauer der automatischen Herzkontraktionen nach dem Tode bei Neugeborenen. *Zbl. Gynäk.* **1899**, 65.
- MARCKWALD, FR.: Die Atembewegungen und ihre Innervation beim Kaninchen. *Z. Biol.* **23**, 220 (1887).
- MAYR, FR.: Über Semiotik und Untersuchung des kranken Kindes. *Jb. Kinderheilk.* **5**, 118 (1862).
- MENDELSSOHN, A.: Über das Wärmeregulationsvermögen des Säuglings. *Z. Kinderheilk.* **5**, 283 (1913).
- MERMANN, A.: Klonischer Zwerchfellkrampf im Fetalleben. *Zbl. Gynäk.* **1880**, 377.
- Über eigentümliche rhythmische Fetalbewegungen. *Zbl. Gynäk.* **1887**, 622.
- MEYER, L. F. u. E. NASSAU: Die Säuglingsernährung. Berlin 1930.
- MINKOWSKI, W.: Über frühzeitige Bewegungen, Reflexe und muskuläre Reaktionen bei menschlichen Feten und ihre Beziehungen zum fetalen Nerven- und Muskelsystem. *Schweiz. med. Wschr.* **1922**, 721.
- Neubiologische Studien an menschlichen Feten. *ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*. Lief. 253, Abt. V, Teil 5 B. Berlin 1928.
- MOND, H. u. S. WASSERMANN: Die Seufzeratmung. *Wien. Arch. inn. Med.* **14**, 335 (1927).
- MOSSO, A.: Über die gegenseitigen Beziehungen der Bauch- und Brustatmung. *Arch. f. Physiol.* **1878**, 441.
- NEUGEBAUER, FR.: Automatische Tätigkeit des Embryonalherzens 3 Stunden über den Tod hinaus. *Zbl. Gynäk.* **1898**, 1281; **1899**, 465.
- OPTIZ, E.: Über automatische Herztätigkeit menschlicher Feten. *Zbl. Gynäk.* **1899**, 6.
- PEIPER, A.: Beiträge zur Sinnesphysiologie der Frühgeburt. *Jb. Kinderheilk.* **104**, 195 (1924).
- Über die klinische Bedeutung des Geburtstraumas für den Neugeborenen. *Dtsch. med. Wschr.* **1927**, Nr 11.
- Die Hirntätigkeit des Säuglings. Berlin 1928.
- Die apnoischen Anfälle. *Jb. Kinderheilk.* **123**, 129 (1929).
- Die angeborene Lebensschwäche und ihre Bekämpfung. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, Nr 17.
- Die Krampfbereitschaft des Säuglings. *Jb. Kinderheilk.* **125**, 194 (1929).
- Die Mechanik des Sterbens. *Jb. Kinderheilk.* **127**, 157 (1930).
- Der Zerfall des Atemzentrums. *Mschr. Kinderheilk.* **47**, 189 (1930).

- PEIPER, A.: Über die Frühsterblichkeit. Arch. Gynäk. **142**, 329 (1930).
 — Der Singultus. Mschr. Kinderheilk. **48** 445 (1930).
 — u. H. ISBERT: Enthemmte palaeencephale Reaktionen im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **39**, 286 (1928).
- PEISER, E.: Ein weiterer Beitrag zur Automatie des menschlichen Fetalherzens. Zbl. Gynäk. **1899**, 1033.
- POLIMANTI, O.: Über den Beginn der Atmung bei den Embryonen von Scyllium. Z. Biol. **57**, 237 (1912).
- RAUTENBERG: Ein bemerkenswerter Fall von Scheintod. Dtsch. med. Wschr. **1919**, 1277.
- RECHNITZER, E.: Über Dissoziation der Atmung, den Singultus und seine Beziehungen zur Atmung. Wien. Arch. inn. Med. **14**, 353 (1927).
 — Über Atmungsinsuffizienz, ihre Ursachen und kompensatorischen Mechanismen. Klin. Wschr. **1929 II**, 2361.
- REIFFERSCHIED, K.: Über intrauterine, im Rhythmus der Atmung erfolgende Muskelbewegungen des Fetus. Pflügers Arch. **140** (1911).
- RENNEBAUM: Die Atmungskurve des neugeborenen Kindes. Diss. Jena 1884.
- REUSS, A. v.: Pathologie des Neugeborenen. HALBAN u. SEITZ, Biologie und Pathologie des Weibes. Bd. 8, Teil 2, S. 703. Berlin u. Wien 1927.
- ROKITANSKY: Untersuchungen über die Atemzentren. Österr. med. Jb. **1874**, 30.
- ROMMEL, O.: Frühgeburt und Lebensschwäche. Handbuch der Kinderheilkunde von PFAUNDLER u. SCHLOSSMANN, Bd. 1, 2. Hälfte, S. 491. Leipzig 1906.
- ROSENTHAL, I.: Physiologie der Atembewegungen und die Innervation derselben. HERMANN'S Handbuch der Physiologie, Bd. 4, Abt. 2. 1882.
- ROTHSCHILD, J.: Beitrag zur Kenntnis des fetalen Singultus. Zbl. Gynäk. **1911**, 100.
- SALMI, T. u. E. E. VUORI: Über den Atmungstyp der Frühgeburten. Acta paediatr. (Stockh.) **9**, 432 (1930).
- SCHALTENBRAND, G. u. O. GIRNDT: Physiologische Beobachtungen an Thalamuskatzen. Pflügers Arch. **209**, 333 (1925).
- SCHOEN, R.: Einflüsse übergeordneter Zentren auf die Atmung. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **39**. Kongr. Wiesbaden **1927**, 75.
 — Aussprache. Dtsch. med. Wschr. **1928**, 1744.
 — Atmung und Exstirpation übergeordneter Zentren. Arch. f. exper. Path. **135**, H. 3/4 (1928).
 — Über periodische Atmung und Apnoe. Arch. f. exper. Path. **138**, 339 (1928).
- SCHWARTZ, PH.: Die traumatischen Schädigungen durch die Geburt. Erg. inn. Med. **31**, 165 (1927).
- SCHWARZ, G.: Schluckbewegungen im Zustande der Dyspnoe. Zbl. Physiol. **19**, 995 (1905).
- SIEFERT, E.: Über die Atmung der Reptilien und Vögel. Pflügers Arch. **64**, 321 (1896).
- SPIEGEL, E. A. u. H. ENGHOFF: Lokalisation zentraler Atemstörungen. Z. exper. Med. **47**, 193 (1928).
- STEINER, I.: Das gegenseitige Verhältnis der Zentren des verlängerten Markes. Biol. Zbl. **6**, 678 (1886/87).
- STRAUB, W.: Über die Beeinflussung der Morphinwirkung durch die Nebenalkaloide des Opiums. Biochem. Z. **54**, 156 (1913).
- SWINDLE, P. F.: Übergelagerte Atembewegungen oder CHEYNE-STOKESSches Atmen von amphibischen und nichtamphibischen Säugetieren. Amer. J. Physiol. **79**, 188 (1926).
- TEREGULOW, A. G.: Zur Frage der Existenz von Atemszentren in den vorderen Abschnitten der Medullata oblongata. Pflügers Arch. **221**, 486 (1929).
- THIEMANN, FR.: Über das Atemzentrum lähmende und erregende Substanzen. Arch. f. exper. Path. **135**, 213 (1928).
- TRENDELENBURG, W.: Bulbäre und spinale Atmungs- und Gefäßzentren. Pflügers Arch. **135**, 469 (1910).
- VALLOIS, L. u. C. FLEIG: Die Atemkurve beim Neugeborenen. C. r. Acad. Sci. Paris **140**, 1422 (1905).
- WALZ, W.: Über die Bedeutung der intrauterinen Atembewegungen. Mschr. Geburtsh. **60**, 331 (1922).
- WASSERMANN, S.: Der CHEYNE-STOKESSche Symptomenkomplex. Wien. Arch. inn. Med. **4**, 415 (1922); **5**, 221 u. 283 (1923).

- WEBER, H.: Über physiologische Atembewegungen des Kindes im Uterus. Diss. Marburg 1888.
- WERTHEIMER, E.: Experimentelle Untersuchungen über die Atemzentren des verlängerten Rückenmarkes. *J. Anat. et Physiol.* **22**, 458 (1886); **23**, 567 (1887).
- WINSLOW bei D. PAUL SCHEEL: Über Beschaffenheit und Nutzen des Fruchtwassers in der Luftröhre der menschlichen Früchte (lat.) Hafniae 1799.
- WINTERSTEIN, H.: Die physikalisch-chemischen Erscheinungen der Atmung. WINTERSTEIN'S Handbuch der vergleichenden Physiologie, Bd. 1, S. 2. Jena 1921.
- WOHLWILL: Aussprache. *Verh. dtsh. Ges. Kinderheilk.* Düsseldorf, **1926**, 424.
- YLPÖ, A.: Pathologisch-anatomische Studien an Frühgeburten. *Z. Kinderheilk.* **20**, 212 (1919).
- Zur Physiologie, Klinik und zum Schicksal der Frühgeburten. *Z. Kinderheilk.* **24**, 1 (1919).

Der Aufbau des Atemzentrums beim höheren Säugetier.

Beim Warmblüter führt eine Verletzung des verlängerten Rückenmarks unter Aussetzen der Atmung zum Tode. FLOURENS schloß daraus, daß sich an dieser Stelle ein Zentrum, der sog. „Lebensknoten“ befinde, der die gesamte Atmung steuere. Indessen wurden gegen die Annahme eines derartigen, an einer einzigen Stelle befindlichen Atemzentrums schwerwiegende Einwände erhoben. Ließ sich doch zeigen, daß im Tierversuch unter geeigneten Bedingungen nach Entfernung des verlängerten Rückenmarks noch Atembewegungen auftreten können. BROWN SÉQUARD war nämlich imstande, den „Lebensknoten“ zu entfernen, ohne das Tier durch den Eingriff zu töten. ROKITANSKY sah bei Kaninchen noch Atembewegungen, nachdem er das Rückenmark von der Medulla oblongata abgetrennt hatte, wenn er die nervöse Erregbarkeit durch Strychnin steigerte. Weitere Tierversuche, die das Vorhandensein spinaler Atemzentren bewiesen, stammen von LANGENDORFF und WERTHEIMER. Wurde nach Entfernung des verlängerten Rückenmarks eine Zeitlang künstliche Atmung unterhalten, so stellten sich allmählich wieder Atembewegungen ein, oft von stundenlanger Dauer.

LANGENDORFF sieht deshalb in dem Atemzentrum nur einen physiologischen Begriff, aber keine anatomische Einheit. Dieser Satz wurde nach langem Kampfe von der Mehrzahl der Forscher als richtig anerkannt. Nach LANGENDORFF vereinigt das Atemzentrum in sich alle bei der Atmung tätig werdenden Segmentalzentren des Rücken- und Kopfmarks. Es gelingt daher unter Umständen, einzelne der Teilzentren, aus denen das gesamte Atemzentrum besteht, aus ihrem Verbande zu lösen und selbständig werden zu lassen. Die erwähnten Befunde erklären sich dadurch, daß nach der Enthirnung die vorher nicht erkennbaren Atemzentren des Rückenmarks tätig werden und eine, wenn auch nur unvollkommene, Atmung aufrecht erhalten.

Im Einklang mit diesen Vorstellungen stehen die Ergebnisse der vergleichenden Physiologie. Besitzt doch bei vielen Athropoden jedes atmende Körpersegment sein eigenes autonomes Atemzentrum im zugehörigen Ganglion. Erst bei der weiteren stammesgeschichtlichen Entwicklung treten die Teilzentren zu einem einheitlich wirkenden Atemzentrum zusammen, das aber in seinem Aufbau noch die einzelnen Bestandteile erkennen läßt. Deshalb sieht J. LOEB in dem Atemzentrum der Medulla oblongata das segmentale Ganglion für ein

Atemorgan, das nur noch vorübergehend im embryonalen Leben des Menschen besteht, nämlich für die Kiemen.

LANGENDORFFS Versuche sind vielfach nachgeprüft, aber nur zum Teil bestätigt worden. So ergaben die Abkühlungsversuche W. TRENDELENBURGS, daß das führende Atem- und Gefäßzentrum im Kopfmark liegt. Die einwandfrei isolierten Atemzentren im Rückenmark unterhielten keine rhythmischen Atembewegungen. BETHE erklärt die Befunde TRENDELENBURGS damit, daß bei der reizlosen Ausschaltung durch Kälte die notwendigen Bedingungen für das Inkrafttreten der tieferen Atemzentren (starke Erstickung) nicht in ausreichendem Maße geschaffen wurden.

Mag aber auch die Beweiskraft einzelner Versuche LANGENDORFFS strittig sein, so kann doch nach BETHE vergleichend physiologisch an der Richtigkeit der LANGENDORFF-LOEBschen Lehre nicht gezweifelt werden. Danach sind in der Entwicklungsreihe der Tiere die tieferen Zentren immer unselbständiger geworden, sodaß mehr und mehr eine bestimmte, meist vorn gelegene Stelle zur Herrschaft gelangte (BETHE).

Zweifellos spricht das Atemzentrum leicht auf äußere Reize hin an. Versuche am isolierten Kopfmark haben aber gezeigt, daß ihm eine Automatie, d. h. eine in ihm selbst entstehende Erregbarkeit zukommt. Damit gewinnt es große Ähnlichkeit mit einem anderen automatisch erregbaren Organ, nämlich dem Reizleitungssystem des Herzens. Schon von vielen Seiten sind derartige Vergleiche durchgeführt worden (J. LOEB, WENCKEBACH, LANGENDORFF, TRENDELENBURG, RECHNITZER u. a.). Im Herzen besitzt der Sinusknoten die stärkste Automatie und zwingt den abwärts gelegenen, weniger stark erregbaren Abschnitten des Reizleitungssystems seinen Rhythmus auf. Wird aber die Reizleitung unterbrochen, so erwacht die Automatie der anderen Abschnitte. Ähnliches ist für die einzelnen Teilzentren des Atemzentrums denkbar. Auch hier könnte der oberste Teil am erregbarsten sein, während die Reizschwelle für die niederen Teilzentren nicht erreicht wird (J. LOEB). Zur Zeit ist die rhythmische Tätigkeit des Herzens sehr viel besser erforscht als die des Atemzentrums, weil die Untersuchungsverfahren für das Herz seit Jahrzehnten gut ausgearbeitet sind. Deshalb kann die bisher weniger entwickelte Forschung über das Atemzentrum großen Vorteil aus Vergleichen mit der Herztätigkeit ziehen.

Im übrigen sind wir vor allem auf Tierversuche angewiesen. Da sich nämlich bei manchen Krankheiten der Atemrhythmus des Menschen in bestimmter Weise verändert, sind die Tierversuche wichtig, in denen es gelang, durch Abtragung höherer Hirnteile die gleichen Veränderungen des Atemrhythmus hervorzurufen. Sprechen doch diese Befunde dafür, daß das menschliche und das tierische Atemzentrum nach den gleichen Regeln arbeiten.

LUMSDEN legte Reihenschnitte durch den Hirnstamm von Katzen und sah dabei, der Höhe des Schnittes entsprechend, verschiedene Atemformen auftreten. Am tiefsten, nämlich nahe der Spitze des Calamus scriptorius befindet sich das Schnappzentrum (gasping centre), unmittelbar darüber liegt das Ausatemzentrum, dann folgt in Höhe der Striae acusticae das apneustische Zentrum für die Einatmung und schließlich in der oberen Hälfte der Brücke das pneumotaxische Zentrum, das die gewöhnliche Atmung des Säugetieres bewirkt.

Je tiefer am Hirnstamm sich eines dieser Zentren befindet, desto älter scheint es stammes- und entwicklungsgeschichtlich zu sein. Das Schnappzentrum bildet nach LUMSDEN den Rest einer früheren Atemvorrichtung. Es beeinflusst für gewöhnlich die Atmung nicht, weil es durch die höheren Zentren gehemmt wird. Werden diese aber außer Tätigkeit gesetzt (durch Absterben, Vergiftung oder Schnitt), so wird das Schnappzentrum wirksam. Der schnappende Atemzug ist kürzer als der gewöhnliche; zwischen je 2 schnappende Atemzüge sind längere Pausen von wechselnder Dauer eingeschaltet. Die Schnappatmung kann noch ein Tier wieder beleben, bei dem die höheren und empfindlicheren Atemzentren ausgesetzt haben, und damit lebensrettend wirken. LUMSDEN vergleicht sie mit der schnappenden Atmung des Fisches, der aus dem Wasser herausgenommen ist. Wir werden zeigen, daß eine ganz entsprechende Schnappatmung bei jungen Frühgeburten häufig vorkommt.

Das Ausatemzentrum ist bei ruhiger Ausatmung wahrscheinlich am Tonus der Ausatemmuskeln beteiligt; es wird bei aktiver Ausatmung durch das pneumotaxische Zentrum gehemmt.

Ist das apneustische Zentrum noch erhalten, so entsteht eine periodische Atmung bestimmter Art. Es wird zunächst tief eingeatmet und die Einatemstellung minutenlang innegehalten. Während des letzten Abschnittes erschlaffen die Muskeln langsam und geben zum Schluß plötzlich nach. Nun folgen 2—3 ziemlich unregelmäßige Atemzüge, dann wieder eine verlängerte Einatmung usw.

Schon vor LUMSDEN hatten MARCKWALD und LEHMANN am Kaninchen periodische Atmung von CHEYNE-STOKESScher Form hervorgerufen, indem sie die Medulla oblongata in Reihenschnitte zerlegten. Die periodische Atmung entstand, sobald der Schnitt die äußerlich sichtbare Spitze der Alae cinereae getroffen hatte. Wie schon lange bekannt ist, atmen die im Wasser lebenden Säugetiere (ebenso wie die eigentlichen Amphibien) periodisch. SWINDLE konnte am Eisbär und Seehund nachweisen, daß sich die Atemform nicht wesentlich durch Köpfung verändert. Er nimmt deshalb an, daß die Rückenmarkszentren dieser Tiere noch verhältnismäßig unabhängig von den Zentren im Hirnstamm sind und von ihnen nur gesteuert werden.

Bei den ständigen Landbewohnern reicht nach LUMSDEN die periodische Atmung nicht aus, vielmehr besteht das Bedürfnis nach einem höheren Zentrum, das eine ununterbrochene Atmung gewährleistet. Diese Aufgabe hat das pneumotaxische Zentrum, das regelmäßig die Apnoe hemmt, und so die Atemform der Landbewohner zustande bringt.

Bei erstickenden Tieren sterben nach LUMSDEN die Teile des Atemzentrums in der gleichen Reihenfolge von oben nach unten ab wie bei den Schnittversuchen. Zuerst schwindet das pneumotaxische Zentrum, und es entstehen verlängerte Inspirationen, dann versagt das apneustische Zentrum, und es erscheint als Letztes die Schnappatmung.

Zu einem anderen Ergebnis als LUMSDEN kam TERELOW, der allerdings auch mit einem anderen Verfahren arbeitete. Er beobachtete nämlich nach elektrischer Reizung des oberen Hirnstammabschnittes Atemveränderungen, die nach den LUMSDENSchen Annahmen nicht zu erklären waren. Auf Grund seiner Versuche sieht er nur die physiologische Teilbarkeit des Atemzentrums in ein Einatem- und ein Ausatemzentrum als bewiesen an.

SPIEGEL und ENGHOFF, die an Hunden und Katzen arbeiteten, konnten die Atmung durch Eingriffe am Groß- und Mittelhirn nicht auf die Dauer verändern. Dagegen erschien eine periodische Atmung bei Tieren, denen nur das Rautenhirn und höchstens die untersten Teile des Mittelhirnes erhalten waren. Es gelang den beiden Forschern nicht, ein eigenes Zentrum für die große KUSSMAULSche Atmung zu finden. Sie verlegten deshalb den Angriffspunkt der Schäden, die zu dieser Atemform führen, an die gleiche Stelle, von der aus die periodische Atmung zustande kommt. Verschiedenheiten der auslösenden Ursache, nicht der Lokalisation, sollen die beiden Atemformen hervorrufen.

SCHÖN bestätigte am Kaninchen den von LUMSDEN an Katzen erhobenen Befund, daß sich die Atmung nicht wesentlich ändert, solange der hintere Teil der Brücke nicht abgetragen wird. Nur überwog die Ausatmung, sobald Großhirn und Striatum entfernt waren. Eine periodische Atmung (durch Verminderung des zugeführten Sauerstoffes oder durch Vergrößerung des schädlichen Raumes bei gleichzeitiger Absorption der Kohlensäure) ließ sich, wenn das Großhirn vorhanden war, leichter erregen, als wenn es fehlte. In einer späteren Mitteilung gibt SCHÖN noch an, daß nach Ausschaltung in der Brücke periodisches Atmen eintritt und nach tieferem Schnitt eine große regelmäßige Atmung mit verminderter Durchlüftung.

Bei Thalamuskatzen fanden SCHALTENBRAND und GIRNDT unmittelbar nach dem Eingriff periodische Bewegungsentladungen, die von periodischen Veränderungen der Atmung begleitet wurden: während der Bewegungen war die Atmung vertieft und beschleunigt, die Augen öffneten sich, und der Tonus der Glieder verstärkte sich. In den Ruhepausen trat dann der entgegengesetzte Zustand ein. Das Zusammentreffen von periodischen Bewegungsentladungen mit periodisch veränderter Atmung ist von SCHÖN bei enthirnten Tieren gleichfalls beschrieben worden.

Ein weiteres Mittel, um den Aufbau des Atemzentrums zu erforschen, besteht in der Vergiftung des Tieres mit lähmenden oder erregenden Stoffen, wobei der Angriffsort des Giftes wieder durch stufenweise Abtragung des Gehirnes ermittelt werden kann. Auf diesem Wege ließen sich gleichfalls bestimmte Atemformen wie die periodische Atmung und die Keuchatmung hervorrufen (SCHÖN, THIEMANN). Zum gleichen Ergebnis führt die Erstickung. So zeigte BAGLIONI, daß sich beim Fisch durch Sauerstoffmangel des Wassers eine periodische Atmung von CHEYNE-STOKESScher Form hervorrufen läßt. Über andere Versuche wird weiter unten (S. 22 und 33) berichtet. Bei diesen Erstickungsversuchen treten als Letztes Schluck- und Kehlkopfbewegungen auf, die, wie noch gezeigt werden soll, als eine Form niederster Atmung anzusehen sind.

Gewiß lassen die vorliegenden Tierversuche noch viele Fragen offen. Schon heute läßt sich aber aus ihnen schließen, *daß das Atemzentrum des höheren Säugtieres sich stammesgeschichtlich aus verschiedenen, einander übergeordneten Bestandteilen aufgebaut hat*. Entsprechend den Bedürfnissen der veränderten Lebensweise, als die Tiere aus dem Wasser auf das Land stiegen, bildeten sich neue übergeordnete Zentren (und davon abhängige Atemformen). Die älteren Zentren verschwanden nicht, kommen aber für gewöhnlich infolge der übergeordneten Zentren nicht zur Geltung. Werden diese nun auf irgendeinem Wege ausgeschaltet, so treten die unteren Zentren als Ersatz ein und halten die Atmung in der ihnen eigentümlichen Weise aufrecht. Sie bilden also für den Körper

noch eine letzte Sicherung, um die lebenswichtige Atmung zu erhalten. Eine ganz ähnliche *mehrfache* Sicherung haben MAGNUS und seine Mitarbeiter für viele Reflexe des Lage- und Bewegungssinnes nachgewiesen.

Während eine Fülle von Versuchen über den Aufbau des tierischen Atemzentrums vorliegt, sind entsprechende Beobachtungen am Menschen nur spärlich vorhanden. Was bisher bekannt geworden ist, spricht dafür, daß das menschliche Atemzentrum ebenso zusammengesetzt ist wie das tierische.

Ein Versuch KEHRERs hat gezeigt, daß sich beim Menschen und Tier das Atemzentrum an der gleichen Stelle befindet. KEHRER legte nämlich bei einem Neugeborenen, der mit zerstörtem Gehirn geboren wurde, aber noch atmete, Reihenschnitte durch das verlängerte Mark. Die Atmung erlosch, als die Spitze des Calamus scriptorius getroffen wurde. An der gleichen Stelle befindet sich beim höheren Säugetier der wichtigste Teil des Atemzentrums.

Schon lange hat die periodische Atmung, vor allem in der CHEYNE-STOKESschen Form, die Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Darüber hinaus ist bisher wenig bekannt, weil sich am Menschen alle Versuche von selbst verbieten. Nun gibt es aber bei jungen Frühgeburten ein häufiges Krankheitsbild, bei dem das Atemzentrum in seine einzelnen Bestandteile zerfällt. Übernimmt nun ein anderer Teil als das Hauptzentrum die Führung, so entstehen neue Atemformen, die klinisch ebenso leicht oder noch leichter zu erkennen sind, als wenn der Reiz zur Herzkontraktion an abnormer Stelle des Reizleitungsystems entsteht. *Damit bieten die Atemstörungen der Frühgeburten eine Gelegenheit, das menschliche Atemzentrum kennen zu lernen, wie sie später nicht wiederkehrt.*

Vielen Befunden am Säugling, die an sich unverständlich wären, entsprechen ähnliche Vorgänge bei höheren oder niederen Tieren und besonders bei deren Embryonen. Selbstverständlich soll damit nicht gesagt werden, daß es sich nun um genau die gleichen zentralen Einrichtungen handelt. Dazu ist der anatomische Bau und die Lebensweise der menschlichen Frucht und z. B. eines Fischembryos zu verschieden. Zu folgern ist aber, daß das menschliche Atemzentrum einen ähnlichen Bauplan besitzt wie das tierische. *Die Atemstörungen der Frühgeburten gewinnen damit eine Bedeutung, die über das Gebiet der Säuglingsheilkunde hinausragt.*

Weiter ist ihre Erkenntnis wichtig, weil sie, — entgegen einer weit verbreiteten Ansicht —, an der Frühsterblichkeit des Säuglings entscheidend beteiligt sind.

Die Atmung der Frühgeburten.

Das Zentralnervensystem des reifen Neugeborenen ist in anatomischer und physiologischer Hinsicht unreif, eine Eigenschaft, die bei frühgeborenen Kindern noch stärker ausgeprägt ist. Bei einfachem Anblick erweist sich das Gehirn nur kleiner als das des Erwachsenen, während es in seiner äußeren Form beinahe fertig ausgebildet ist. Unvollständig entwickelte Hirnwindungen finden sich erst, wenn man in der embryonalen Entwicklungsreihe bis auf die noch nicht lebensfähigen Früchte zurückgeht. Mikroskopisch verrät dagegen das Gehirn des ausgetragenen Neugeborenen in der unvollkommenen Entwicklung

der Markscheiden noch deutliche Zeichen der Unreife. Die physiologische Arbeitsfähigkeit läßt sich aber nicht an dem anatomischen Befunde erkennen, sondern ist nur nach den physiologischen Leistungen zu beurteilen. Schwere Fehlschlüsse waren unvermeidlich, als man anders voringing und aus der anatomischen Unreife einzelner Bahnen auf den Stand ihrer Arbeitsfähigkeit schließen wollte.

Lassen sich solche ins einzelne gehende Schlüsse gewiß nicht ziehen, so ergibt doch ein allgemeiner Überblick, daß die embryonale Entwicklung des Zentralnervensystems und die Arbeitsaufnahme der nervösen Bahnen und Zentren in der gleichen Reihenfolge vor sich gehen: wie sich entwicklungs- und stammesgeschichtlich die neueren Hirnteile vom Hirnstamm aus gebildet haben, so schreitet die Arbeitsfähigkeit dieser Teile von den älteren zu den jüngeren hinauf. Der Vorgang ist beim Neugeborenen noch keineswegs abgeschlossen; vielmehr sind bei ihm die Stammganglien teilweise tätig, während das Großhirn noch nicht arbeitsfähig ist. Ganz allgemein sind die entwicklungs- und stammesgeschichtlich jüngeren Zentren den älteren übergeordnet und hemmen oft deren Tätigkeit. Da beim Neugeborenen die Wirksamkeit der höheren Zentren und die von ihnen ausgehenden Hemmungen noch fehlen, sind bei ihm noch entwicklungs- und stammesgeschichtlich alte nervöse Leistungen nachzuweisen; sie werden erst durch eine vergleichende Betrachtungsweise verständlich, wie ich in früheren Arbeiten ausführlich gezeigt habe.

Die neu sich bildenden Zentren sind nicht plötzlich vorhanden, sondern greifen allmählich in das nervöse Geschehen ein. In der ersten Zeit ihrer Bildung sind sie noch nicht fähig, dauernd ihre führende und gleichzeitig hemmende Rolle aufrecht zu erhalten, sie ermüden leicht und sind so empfindlich, daß sie bei Allgemeinstörungen aller Art außer Tätigkeit gesetzt werden. Da aber die von ihnen abhängigen nervösen Vorgänge sich sehr deutlich von denen unterscheiden, die von den älteren Zentren abhängen, so kommt es dann zu einem auffälligen Schwanken in der Tätigkeit des Zentralnervensystems. Mit dieser *Theorie der aussetzenden Zentren* sind die periodischen Bewegungsstörungen frühgeborener Kinder zu erklären, die Theorie bildet auch die Grundlage für die Erklärung ihrer Atemstörungen.

Die Atmung des frühgeborenen Kindes ist dadurch gekennzeichnet, daß sich leicht die Form des einzelnen Atemzuges und der ganze Rhythmus verändert. Die so entstehende Atmung, die in sich ein durchaus gleichmäßiges Bild bietet, wird längere oder kürzere Zeit beibehalten, bis sich wieder eine andere Atmung, — meist die vorhergehende, — einstellt. Diese an und für sich gleichbleibenden und streng abgeschlossenen Atembilder bezeichne ich als *Atemformen*. Sie lassen auf Schwankungen der zentralen Erregbarkeit schließen und sind ganz ähnlich im Tierversuch durch Eingriffe am Atemzentrum oder pharmakologische Mittel hervorzurufen. Die einzelnen Atemformen sind miteinander nicht durch allmähliche Übergänge verknüpft, vielmehr läßt sich an der Kurve oft genau die Stelle angeben, an der die eine Atemform von der anderen abgelöst wurde. Das Atemzentrum verhält sich gewissermaßen wie ein Klavier, auf dem nacheinander verschiedene Tasten angeschlagen werden, von denen jede ihren eigenen Ton hervorbringt. Wie auf dem Klavier 2 Tasten gleichzeitig angeschlagen werden können, so kann auch die Atmung gleichzeitig von 2 Zentren aus gesteuert werden.

Untersuchungsverfahren.

Schon oft sind die Atembewegungen des Neugeborenen graphisch dargestellt worden, aber nicht immer mit einwandfreiem Verfahren. In mehreren Arbeiten (ECKERLEIN, CRAMAUSSEL) sind die dargestellten Wellen so niedrig, daß sie sich nur unvollkommen beurteilen lassen.

Zu meinen Beobachtungen habe ich ein möglichst einfaches Vorgehen gewählt. Für die Aufnahme der Bewegungen genügt eine gummiüberzogene, Kapsel oder ein Gummischlauch, die um den Rumpf des Kindes befestigt werden. Die von der Atmung abhängigen Druckschwankungen werden durch Gummischläuche zu einer MAREYSchen Kapsel fortgeleitet, die mit einem Strohhalm in bekannter Weise auf einer Schreibtrommel schreibt. Das Aufnahmegerät wird in der Regel über dem Bauch zu befestigen sein, da der Säugling fast ausschließlich mit dem Zwerchfell atmet. Wird dagegen das Aufnahmegerät über dem Herzspitzenstoß befestigt und das Kind auf die linke Seite gelegt, so lassen sich, genügende Empfindlichkeit des ganzen Gerätes vorausgesetzt, neben den Atembewegungen auch die Herzbewegungen darstellen. Gelegentlich erhält man vom Bauche aus gleichfalls deutliche Pulswellen, die wohl von der Aorta abdominalis stammen. Ein Elektrokardiograph, der selbstverständlich für diese Zwecke einfacher und genauer arbeitet, stand mir nicht zu Gebote.

Bei der Verwertung der Kurven ist die Art und Weise, in der sie gewonnen wurden, zu berücksichtigen. Auf der gleichen Kurve zeigt eine doppelt so starke Erhebung nicht etwa einen doppelt so tiefen Atemzug an, da elastische Membranen in das Gerät eingeschaltet sind, die sich auf den gleichen Druckzuwachs bei stärkerer Spannung weniger stark ausdehnen. Man kann sich leicht davon überzeugen, wenn man den Weg vom Aufnahmegerät aus mit Hilfe eines T-Stückes verzweigt und nun gleichzeitig die gleiche Bewegung mit 2 MAREYSchen Kapseln schreibt. Die so entstehenden Kurven sind einander ähnlich, zeigen aber doch gewisse Unterschiede, und zwar ist das Größenverhältnis mehrerer Wellen zueinander auf den beiden Kurven verschieden groß. Selbstverständlich lassen sich nicht die einfachen Wellenhöhen verschiedener Kurven, die an verschiedenen Kindern oder am gleichen Kinde zu verschiedenen Zeiten gewonnen wurden, untereinander vergleichen.

Die Atembewegungen werden vielmehr zu einem anderen Zwecke aufgenommen. Die Kurven sollen die Zeitdauer der einzelnen Atemzüge und der Atempausen, also den Atemrhythmus darstellen, weil sich danach die Tätigkeit des Atemzentrums beurteilen läßt. Hierfür ist nur ein gleichmäßiger Gang der Schreibtrommel notwendig, der bei den heute verfügbaren Geräten, — ich selbst brauchte ein ZIMMERMANN'Sches Uhrwerk, — ohne weiteres gegeben ist. Daß sich außerdem ein tieferer Atemzug durch eine stärkere Erhebung kennzeichnen wird, ist klar; nur muß dabei die erwähnte Einschränkung gemacht werden.

Bei einiger Übung ergibt sich bald, daß eine jede Atemform bei einer bestimmten Geschwindigkeit der Schreibtrommel am besten darzustellen ist; z. B. ist für die Schnappatmung ein langsamer, für den Singultus dagegen ein ziemlich rascher Gang der Trommel am zweckmäßigsten.

Gelegentlich ist noch die Aufnahme anderer Bewegungen erwünscht. Bei der Schnappatmung läßt sich die Bewegung des Unterkiefers ohne weiteres

darstellen, wenn man eine kleine Gummiblaste am Kinn so befestigt, daß sie beim Öffnen des Mundes etwas gedrückt wird. Ebenso werden Bewegungen des Kehlkopfes, der Lider, Hände oder Füße durch Aufbinden von Gummiblasten aufgenommen. Die Gummiblasten selbst lassen sich am einfachsten aus Fingerlingen zurechtschneiden.

Damit man weiß, welche Kurvenbilder und Atemformen einander entsprechen, muß das Kind, während die Kurven geschrieben werden, ständig beobachtet werden. Dies ist besonders notwendig, wenn sich das Kind bewegt und so die Atemkurve durch Vorgänge, die nicht zur eigentlichen Atmung gehören, verändert wird. Bei stärker unruhigen Kindern läßt sich das Kurvenbild der Atmung fast gar nicht deuten. Da der wachende Säugling sich beinahe ununterbrochen bewegt, ist man hauptsächlich auf die Zeiten seines Schlafes angewiesen, um brauchbare Kurven zu erhalten. Gelegentlich schwanken Atmung und Bewegungen in gleichen Perioden, was sich leicht graphisch darstellen läßt. Um Irrtümer zu vermeiden, wird man sich jedenfalls niemals allein auf das Bild der Kurve verlassen dürfen.

Die schweren Atemstörungen wurden fast ausschließlich bei sterbenden Frühgeburten in den letzten Stunden, manchmal auch Tagen vor dem Tode beobachtet.

In allen Kurven ist die Einatmung aufwärts gerichtet.

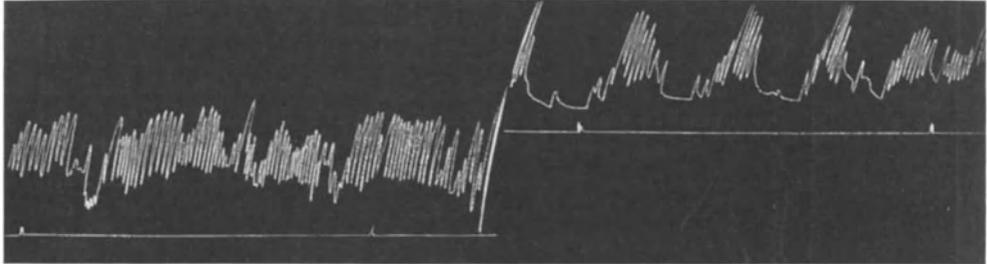
Die Atemformen.

Die höchste Atemform.

Eine regelmäßige Atmung wie beim Erwachsenen, wobei jeder Atemzug dem vorausgehenden gleicht, ist bei reifen Neugeborenen und bei Frühgeburten häufig zu finden, und zwar am besten während des Schlafes in völlig ruhiger Umgebung; doch sind vorübergehende Schwankungen auch unter diesen Umständen nicht selten. Im Gegensatz zum Erwachsenen atmet der Säugling überwiegend abdominal. Während der Erwachsene in der Minute etwa 18 bis 20 Atemzüge macht, atmet der gesunde Neugeborene in der Regel mehr als doppelt so rasch. Die physiologische Schwankungsbreite seiner Atemzahl wird sehr verschieden angegeben. Ohne auf die vielen Zahlen, die in der Literatur wiedergegeben sind, näher einzugehen, möchte ich nach eigenen Beobachtungen die physiologischen Werte für die gesunde schlafende Frühgeburt ungefähr zwischen 35 und 45 Atemzügen in der Minute ansetzen. Steigert sich die Atemzahl erheblich, etwa auf 60 oder mehr Atemzüge in der Minute (beim schlafenden Kinde), so sollte jedesmal eingehend nach der Ursache geforscht werden. Sehen wir doch bei allen möglichen Krankheiten sich die Atemzahl vergrößern.

Schreibt man die Atmung ruhig schlafender Frühgeburten, so treten nicht selten Schwankungen in der Höhe der einzelnen Atemzüge auf, ganz abgesehen von den Veränderungen der Atemform, die weiter unten beschrieben werden. Weiter sieht man bei diesen Kindern oft, daß die Kurven in ihrer Grundlinie nicht gerade verlaufen, sondern langsame, über eine Reihe von Atemzügen sich erstreckende Hebungen und Senkungen aufweisen (vgl. Abb. 1, 1. Hälfte). Diese Wellen, die sich, allerdings seltener, auch bei reiferen Neugeborenen finden, wurden wohl zuerst von VALLOIS und FLEIG beschrieben und von ihnen auf zentrale Einflüsse zurückgeführt. ECKSTEIN und ROMINGER, die sie gleichfalls

dargestellt haben, fassen sie als unmittelbare Zeichen der Zwerchfelltätigkeit auf. Auch ich möchte sie als zentral bedingte Tonusschwankungen des Zwerchfells deuten, auf die sich dann noch die einzelnen Atemzüge daraufpflanzen. Selbst wenn diese längere Zeit vollkommen aussetzen wie bei der



← ————— vor ————— Atmung ————— und ————— nach ————— →
 der Nahrungsaufnahme durch die Flasche.

Abb. 1. Auftreten periodischer Atmung nach dem Trinken, wobei sich das Kind etwas bläulich verfärbt. Zeit in Minuten. Einatmung aufwärts.

Schnappatmung oder während des Sterbens, können immer noch langsame oder rasche Zwerchfellbewegungen auftreten (Abb. 11, 13—15).

Der regelmäßige Atemrhythmus des gesunden Säuglings verändert sich leicht unter dem Einfluß von Reizen, die auf beliebige Sinnesgebiete einwirken.

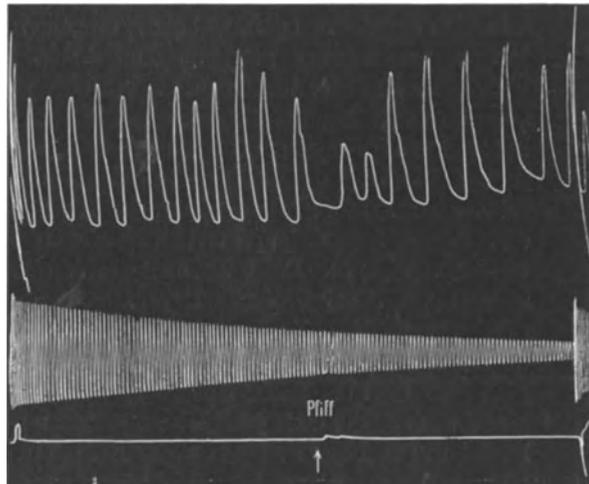


Abb. 2. Atmung einer Frühgeburt (oben). Mitte: Zeitschreibung in $\frac{1}{6}$ Sekunden. Unten Reiz.

Wir verdanken schon MAYR (1862) eine gute Beschreibung dieses Vorganges: Werden die Sinne der Neugeborenen oder Säuglinge durch eine ungewöhnliche oder plötzliche Einwirkung getroffen, werden sie durch Furcht oder Schreck erregt, so halten sie anfangs den Atem an, machen dann einige sehr schnelle Einatmungen, auf die dann tiefere zu folgen pflegen. Dies kann sich mehrere Male nacheinander wiederholen. CANESTRINI hat die Atmung von Neugeborenen

geschrieben und den Einfluß der Sinnesreize auf den Atemrhythmus untersucht. Er konnte so beweisen, daß der Neugeborene auf Sinnesreize reagiert.

Wie ich gezeigt habe, ist die gleiche Fähigkeit schon bei jungen, stark untergewichtigen Frühgeburten vorhanden (Abb. 2).

Genau die gleiche Ansprechbarkeit des Atemzentrums auf äußere Reize ist schon bei vielen Tieren aufs Deutlichste ausgebildet und oft beschrieben worden. So fand STRAUB, daß die Atmung des Kaninchens durch Geräusche beeinflusst wird; GRAHAM BROWN sah beim Frosch, daß sich der Atemrhythmus auf passiven Lagewechsel veränderte. An Fischen erhob BAGLIONI den gleichen Befund, wenn er die Mundschleimhaut mechanisch reizte. Die von ihm mitgeteilten Atemkurven haben eine überraschende Ähnlichkeit mit denen, die man beim Säugling erhält. Offenbar handelt es sich um sehr tiefstehende Reflexe; lassen sie sich doch, wie noch gezeigt wird, bei menschlichen Frühgeburten feststellen, die nur noch über eine Schnappatmung verfügen.

Periodische Atmung.

Am längsten bekannt ist die periodische Atmung, zu der die von CHEYNE und STOKES beschriebene Atemform gehört; diese besteht aus Perioden von langsam an- und abschwellenden Atemzügen, wobei die einzelnen Perioden durch Pausen voneinander getrennt sind (Abb. 1 und 3). Die BLOTSche Atemform, bestehend aus Perioden gleichtiefer Atemzüge, die durch Pausen voneinander getrennt sind, habe ich bei Frühgeburten nur angedeutet, aber nicht in reiner Form gefunden. Häufig ist dagegen bei ihnen die periodisch beschleunigte Atmung, bei der Perioden von kurzen und flachen mit Perioden von langsamen und tiefen Atemzügen abwechseln (Abb. 4). Die 3 Formen periodischer Atmung sind miteinander durch fließende Übergänge verbunden und treten unter den gleichen Bedingungen auf, nämlich bei Frühgeburten, bei Meningitiskranken und bei herzkranken Erwachsenen. Sie bilden offenbar nur verschiedene Stufen des gleichen Zustandes und gehören deshalb eng zusammen, wie schon MARCKWALD, DEDEK, MORAWITZ, ECKSTEIN und ROMINGER sowie S. WASSERMANN hervorgehoben haben. Das Zentrum, das der periodischen Atmung zugrunde liegt, bezeichne ich im folgenden als *Periodenzentrum*.



Abb. 3. Periodische Atmung einer Frühgeburt, 4 Stunden ante exitum (obere Kurve), Zeit in Minuten (untere Kurve). Einatmung aufwärts.

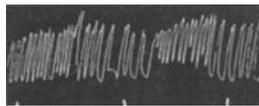


Abb. 4. Frühgeburt, 7 Tage, 2180 g. Einatmung aufwärts. Zeit in 15 Sekunden. Periodische Atmung. (Wechsel beschleunigter und verlangsamter Atemzüge.)

Schon BABAK und DEDEK sahen dieses Periodenzentrum für eine entwicklungs- und stammesgeschichtlich tiefere Unterabteilung des Atemzentrums an; in diesem Sinne spricht BABAK von einer primären Periodik in der Tätigkeit der Atemzentren. Bei vielen gesunden Tieren ist die periodische Atmung physiologisch, so bei Wassersäugetieren (Walen, Seehunden, Eisbären), während des Winterschlafes bei Fledermäusen, Murmeltieren, Mäusen, weiter bei Reptilien und Amphibien (z. B. Fröschen, Salamandern und Eidechsen). Schon vor der Geburt hat WINSLOW bei tierischen Früchten, die noch im Uterus lagen, periodische Atembewegungen gesehen. CAVAZZANI fand das Gleiche bei neugeborenen Hunden. Nach WINTERSTEIN ist die periodische Atmung bei neugeborenen Tieren wahrscheinlich weit verbreitet, doch fehlen bisher nähere Untersuchungen.

Am Menschen ist die periodische Atmung keineswegs immer etwas Krankhaftes. Sie wurde von MOSSO gar nicht selten am gesunden schlafenden Erwachsenen nachgewiesen; ich selbst beobachtete wiederholt am gesunden schlafenden Säugling deutliches CHEYNE-STOKESSches Atmen. Die periodische Atmung ist am Menschen sogar schon vor der Geburt beschrieben worden. AHLFELD nämlich, der als erster die intrauterinen Atembewegungen der menschlichen Frucht dargestellt hat, sah gelegentlich ein periodisches Aussetzen dieser Bewegungen; selbst die Kurve einer „periodisch beschleunigten intrauterinen Atmung“ wird von ihm mitgeteilt.

Lange bekannt ist das Auftreten der periodischen Atemform bei jungen Frühgeburten; sie ist umso eher zu erwarten, je untergewichtiger die Kinder sind und je schlechter ihr Allgemeinzustand ist. Bei Kindern, die dazu neigen, führen bestimmte Anlässe die gewöhnliche Atemform in die periodische über.

Dazu gehören warme Bäder und höhere Temperaturen (MENDELSSOHN, ECKSTEIN und PAFFRATH, SALMI und VUORI), weiter Nahrungsaufnahme (Abb. 1). Vielleicht wird die schon an sich geringe nervöse Erregbarkeit des Hirnstammes durch den äußeren Anlaß so weit verbraucht, daß die Arbeitsfähigkeit des Atemzentrums auf eine niedrigere Stufe herabsinkt. So erklärt es sich auch, daß es bei den gleichen Gelegenheiten, und zwar besonders bei der Nahrungsaufnahme, leicht zur Schnappatmung kommt. Überhaupt haben die meisten Kinder, die an apnoischen Anfällen leiden, häufig auch eine periodische Atmung. Diese wird selbst bei längerer Dauer gut vertragen, da sie einen ausreichenden Gaswechsel ermöglicht. Sogar wenn die Atmung wochenlang überwiegend periodisch ist, kann das Kind leben bleiben.

Bei Pylorospasmus haben GRAHAM und MORRIS das Vorkommen periodischer Atmung beschrieben, eine Beobachtung, die ich bestätigen kann (Abb. 5). Hier dürfte das Atemzentrum infolge der schweren Allgemeinschädigung zum Zerfall neigen.

In der kinderärztlichen Literatur wurde die periodische Atmung hauptsächlich bei der tuberkulösen Meningitis beachtet. BAGINSKY sieht in ihr den Ausdruck der beginnenden Ermüdung und HEUBNER das Zeichen der sinkenden Erregbarkeit des Atemzentrums. ECKSTEIN und ROMINGER denken an eine unvollständige Lähmung der Atemzentren, was sich mit unserer Anschauung

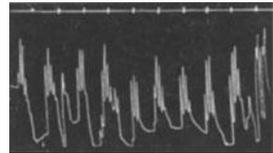


Abb. 5. Pylorospasmus, 4 Wochen, 2840 g. Einatmung aufwärts. Zeit in 20 Sekunden.
CHEYNE-STOKESSche
Atmung.

deckt; die periodische Atmung der Frühgeburten bringen sie in Zusammenhang mit der besonderen Beschaffenheit des Atemzentrums auf dieser Entwicklungsstufe.

Die periodische Atmung ist bei der tuberkulösen Hirnhautentzündung so häufig, daß man, übrigens mit Unrecht, die Biotsche Atemform als „meningitische“ bezeichnet hat. ISBERT und ich haben darauf hingewiesen, daß bei der Meningitis, — auch des älteren Kindes, — eine Reihe tiefstehender Reflexe des Lage- und Bewegungssinnes auftritt, die sonst nur bei Frühgeburten zu finden sind. Die Meningitis führt also zu einem Zerfall bestimmter Reflexzentren; die jüngeren Zentren hören auf zu arbeiten und die älteren Zentren, die im Hirnstamm sitzen, zu hemmen. Der Zerfall der Bewegungszentren stellt damit grundsätzlich den gleichen Vorgang dar, wie der oft gleichzeitig erfolgende Zerfall des Atemzentrums. So dürften die bekannten klinischen Begleiterscheinungen der Meningitis vom Hirnstamm aus hervorgerufen werden.

Es führt also bei den Frühgeburten die Unreife und bei der Meningitis die (toxische?) Ausschaltung höherer Zentren zu dem gleichen klinischen Bilde. Die Ähnlichkeit erstreckt sich noch auf einen weiteren Vorgang. S. WASSERMANN hat nämlich gezeigt, daß beim Erwachsenen gleichzeitig mit der periodischen Atmung noch andere Organtätigkeiten ins Pendeln geraten, und alle diese

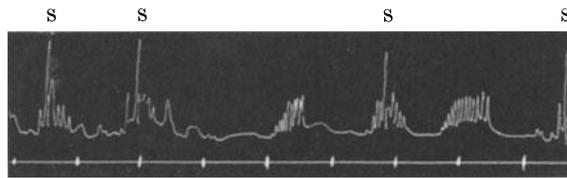


Abb. 6. Frühgeburt, 17 Tage, 1900 g. Singultus bei CHEYNE-STOKESScher Atmung. S Singultus. Zeit in 15 Sekunden.

Vorgänge unter der Bezeichnung „CHEYNE-STOKESScher Symptomenkomplex“ zusammengefaßt. Periodisch mit der Atmung schwanken der Herzrhythmus, die Pupillenweite, die Bewegungen der Augäpfel, der Husten, das Seufzen und Jammern, der Harndrang, die reflektorische Erregbarkeit und die Bewußtseinsstörung; periodisch werden vor allem die Bewegungen.

Von diesen periodischen Schwankungen konnte ich bei Frühgeburten, die periodische Atmung aufwiesen, nur einen Teil nachweisen: So schwankte oft das Stöhnen und Husten in den gleichen Perioden, seltener der Singultus (Abb. 6). In den wenigen Fällen, in denen ich den Herzrhythmus während der periodischen Atmung mit Hilfe des EKG. untersuchte, fand ich keine periodische Herzstätigkeit. Allerdings darf dieses Ergebnis wegen der zu geringen Zahl von Untersuchungen nicht als endgültig angesehen werden: Der Block im Atemzentrum, an dem das Periodenzentrum verhältnismäßig oft beteiligt ist, wird auf S. 26 beschrieben.

Sehr auffallend ist bei Frühgeburten, — und in gleicher Weise bei älteren Kindern mit Meningitis, — eine *periodische Bewegungsstörung, die im engen Zusammenhang mit der periodischen Atemstörung auftritt*. Die Bewegungen bestehen in klonischen, sich immer gleichbleibenden Zuckungen im Gesicht, in den Armen oder Beinen. Ihre Stärke schwankt bei den verschiedenen Kindern zwischen geringen Zuckungen und krampfartigen Anfällen. Diese erscheinen

meistens am Ende einer Atempause, wenn gerade die neuen Atemzüge einsetzen, gehen ihnen aber gelegentlich etwas voraus (Abb. 7 und 8) und können noch in der Mitte der Atempause auftreten. Bei der periodisch beschleunigten Atmung erscheinen sie bei Beginn der Beschleunigung. Atmung und Bewegungen geraten in den gleichen Zusammenhang, wie ihn GIRNDT und SCHALTENBRAND sowie SCHÖN in ihren oben erwähnten Versuchen an enthirnten Tieren beobachtet haben.

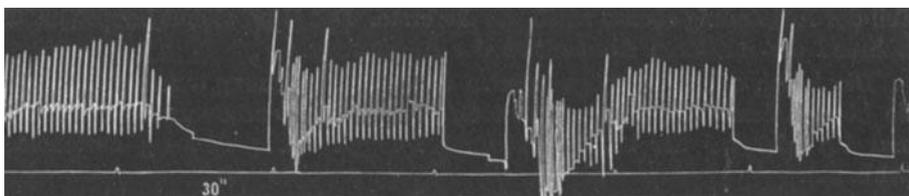


Abb. 7. Periodisch aussetzende Atmung einer sterbenden Frühgeburt 3 Stunden vor dem Tode. Nach jeder Atempause Allgemeinbewegungen. Zeit in 30 Sekunden.

Die Befunde lassen darauf schließen, daß die Erregbarkeit in den arbeitsfähigen Zentren des ganzen Hirnstammes gleichzeitig und gleichsinnig schwankt, ähnlich wie man es, nur noch in stärkerem Maße, während der Schnappatmung beobachten kann, bei der während des Aussetzens der Atmung die Reflexerregbarkeit vollkommen erlischt.

Mit der Atmung gleichzeitige Allgemeinbewegungen sind auf stammesgeschichtlich niederen Entwicklungsstufen nichts Seltenes. So beschreibt

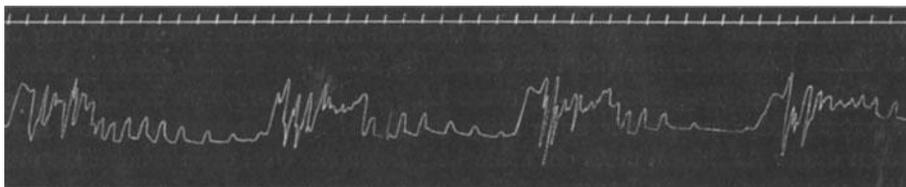


Abb. 8. Periodische Atmungs- und Bewegungsstörung. Pneumokokken-Meningitis. 5 Monate alter Säugling (keine Frühgeburt). (Periodisch beschleunigte Atmung; jedes Mal bei Beginn der Beschleunigung treten Allgemeinkrämpfe auf, die das Atembild verändern.) Zeit in Sekunden.

POLIMANTI bei Fischembryonen Atembewegungen, die von einer allgemeinen Bewegung des ganzen Körpers begleitet wurden. Es schien, als ob dem ganzen Zentralnervensystem die Fähigkeit zu dem betreffenden Rhythmus zukomme. Später löst sich dann wieder die Verknüpfung zwischen den Atem- und Allgemeinbewegungen. BABAK sieht in ähnlichen Allgemeinbewegungen, die er bei Fischembryonen noch vor Auftreten der eigentlichen Atembewegungen beobachtete, eine „Hilfsatemvorrichtung“.

Keuchatmung.

Die Keuchatmung besteht in kurzen Einatmungen und verlängerten stöhnenden oder keuchenden Ausatmungen. Schon MAYR erwähnt ihr Vorkommen bei Lungenentzündung, bei der sie auf der Höhe der Erkrankung in der Regel

zu finden ist. Im Säuglings- und Kindesalter, aber nicht so deutlich bei Frühgeburten, wird sie meistens von Nasenflügelatmen begleitet, das eine Art Notatmung bildet.

Das Kurvenbild der Keuchatmung ist gar nicht zu verkennen (Abb. 9). Jeder Atemzug folgt ohne Pause dem anderen. Es wird rasch und kurz ein- und gleich darauf wieder ausgeatmet. Die Ausatmung ist im ganzen verlängert und zerfällt in 3 Abschnitte: zunächst wird rasch etwa zur Hälfte ausgeatmet, dann bleibt die Atmung eine Zeitlang stehen und schließlich erfolgt der letzte Teil der Ausatmung ebenso rasch wie der erste. Das Kind stöhnt hauptsächlich während des mittleren Abschnittes der Ausatmung.

Die keuchenden Atemzüge können ohne Unterbrechung aufeinanderfolgen, sie können aber auch zu einer periodischen Atmung zusammentreten (Abb. 7 und 10) oder bei der ständigen Unregelmäßigkeit der Atmung auftauchen (Abb. 24).

ECKSTEIN und ROMINGER haben bereits die Keuchatmung bei Lungenentzündungen des Säuglings graphisch dargestellt und HOFBAUER hat entsprechende Kurven vom Erwachsenen mitgeteilt. Im Tierversuch hat man diese



Abb. 9. Keuchatmung bei einer Frühgeburt. Zeit 15 Sekunden.

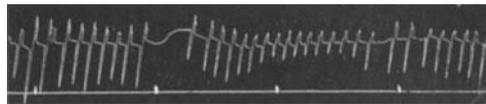


Abb. 10. Frühgeburt, 5 Tage, 1250 g. Einatmung aufwärts. Zeit in 15 Sekunden. Keuchatmung mit Andeutung von Perioden.

Atemform gleichfalls erhalten. SCHÖN teilt z. B. (Abb. 5 seiner Arbeit) „eine typische agonale Keuchatmung“ von CHEYNE-STOKESScher Form mit, die er bei einem Kaninchen nach Schnitt durch die Mitte der Brücke erhalten hatte.

Daß im Säuglingsalter eine schwere Lungenentzündung von Keuchatmung begleitet wird, ist auch für mich keine Frage. Bei Frühgeburten ist das Auftreten dieser Atemform stets ein schlechtes Zeichen. Und doch scheint sie mir nicht unbedingt an die Lungenentzündung gebunden zu sein, da sie mehrfach bei sterbenden Frühgeburten in den ersten Stunden nach der Geburt auftrat, wo sich eine Lungenentzündung noch gar nicht bilden konnte. Der erwähnte Tierversuch SCHÖNS spricht gleichfalls gegen den unbedingten Zusammenhang.

Unentschieden bleibt die Frage, ob es sich bei der Keuchatmung nur um einen Zerfall des Atemzentrums handelt. Das Auftreten bei Lungenentzündungen spricht für die Möglichkeit, daß an dem Zustandekommen periphere Reize mitbeteiligt sind.

Schnappatmung.

Der schnappende Atemzug ist wesentlich kürzer und tiefer als der gewöhnliche. Außerdem wird bei der Einatmung der Mund geöffnet und der Kopf rasch nach rückwärts geworfen. Das Schließen des Mundes und das Zurückgleiten des Kopfes während der Ausatmung scheint mehr durch ein Nachlassen der Muskelspannung vor sich zu gehen. So entspricht der schnappende Atemzug durchaus dem, was man im Volke unter dem Ausdruck „nach Luft schnappen“ versteht. Beim gesunden Menschen kann man den gleichen Vorgang nach

länger dauerndem willkürlichem oder unwillkürlichem Atemstillstand, z. B. nach dem Tauchen unter Wasser, beobachten. Dem schnappenden Atemzug geht auch bei Frühgeburten stets ein längerer Atemstillstand voraus (Abb. 11—14).

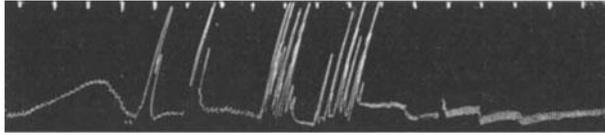


Abb. 11. Frühgeburt, 2 Tage, 950 g. Atmung und Herztätigkeit, vom Bauch aus geschrieben. Nach wiederholter Schnappatmung beschleunigt sich die Herzstätigkeit erheblich. Zwischen der Schnappatmung manchmal Zwerchfellbewegungen. Zeit in 10 Sekunden.

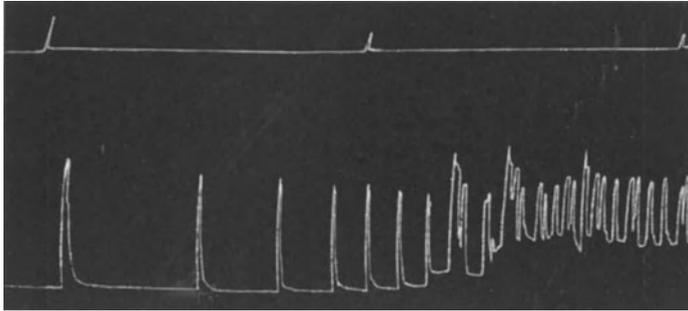


Abb. 12. Frühgeburt. Apnoischer Anfall im Abklingen. Erst schnappende Atemzüge mit unregelmäßigen Atempausen. Dann Übergang in gewöhnliche Atemform, wobei einige Allgemeinbewegungen (Krämpfe?) auftreten. Zeit in Minuten. Einatmung aufwärts.

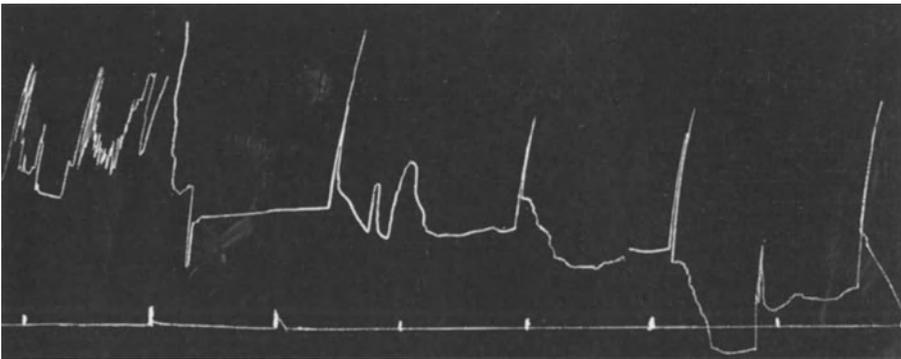


Abb. 13. Frühgeburt. Apnoischer Anfall im Anschluß an einen Keuchhustenanfall bei einer Frühgeburt. Fünf schnappende Atemzüge mit minutenlangen Atempausen; stellenweise ist die Herzstätigkeit in den Atempausen sichtbar. Zeit in Minuten.

Die Pausen können mehrere Minuten lang dauern, und werden dann schließlich durch einen, seltener durch mehrere (Abb. 11) kurz aufeinanderfolgende Atemzüge unterbrochen, denen weitere Atempausen folgen. Manchmal steht das Zwerchfell während der Pausen völlig still (Abb. 12). In anderen Kurven erscheinen kleine kurze Bewegungen in geringen Abständen voneinander (Abb. 11). Daneben sind gelegentlich größere runde Wellen als Ausdruck langsamerer, stärkerer Zwerchfellinnervationen zu sehen (Abb. 11 und 13).

Seltener ändert sich der ganze Zwerchfelltonus derart, daß jeder schnappende Atemzug von einer anderen Grundlinie aus erfolgt (Abb. 13 und 14). Alle diese Zwischenbewegungen des Zwerchfells versorgen jedenfalls die Lunge nur ganz ungenügend mit Sauerstoff, im Gegensatz zu den schnappenden Atemzügen. Die Bewegungen erinnern an Versuchsergebnisse von CONDORELLI und RECHNITZER; diese beobachteten nämlich am gesunden Erwachsenen nach langdauerndem willkürlichem Atemstillstand unwillkürliche Zwerchfellbewegungen, die an Größe und Zahl ständig zunahmen, aber ergebnislos blieben, da der Atemstillstand weiter fortgesetzt wurde.

In Abb. 14 ist ein kürzerer Anfall von Schnappatmung vom Anfang bis zum Ende wiedergegeben. Deutlich erkennt man, wie die einzelnen schnappenden Atemzüge einander in *unregelmäßigen* Abständen folgen. Dies ist stets der Fall.

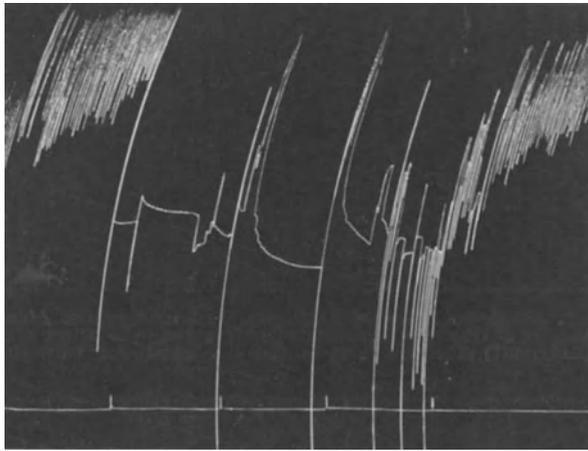


Abb. 14. Frühgeburt. Ganzer apnoischer Anfall. In den Pausen der Schnappatmung geringe Zwerchfellbewegungen. Zeit in Minuten.

Frühgeburten verfallen während ihrer ersten Lebenszeit sehr leicht in eine Schnappatmung; man spricht dann von asphyktischen Anfällen, doch ist die Bezeichnung apnoische Anfälle treffender. Gerade die Herztätigkeit wird nämlich erst verhältnismäßig spät in Mitleidenschaft gezogen. Kann man doch in den Pausen der Schnappatmung die Herzbewegungen klinisch und graphisch deutlich nachweisen. In einem Falle (Abb. 11), bei dem sich die Herztätigkeit gut darstellen ließ, blieb die Frequenz durch einzelne schnappende Atemzüge unbeeinflusst, sie verdoppelte sich aber, als mehrere schnappende Atemzüge kurz nacheinander auftraten. Wenn auch die beiden Herztöne unhörbar werden, brauchen die Herzbewegungen noch nicht ganz aufgehört zu haben. Elektrokardiographische Untersuchungen würden über das Verhalten des Herzens am besten Auskunft geben, liegen aber bisher leider nicht in ausreichendem Maße vor. HEGLER konnte bei unreifen Früchten noch 1—2 Stunden nach Aufhören der Atmung Elektrokardiogramme gewinnen, hat sie aber, soweit mir bekannt, nicht näher beschrieben. Meine eigenen Beobachtungen sind unzureichend, da mir kein eigener Elektrokardiograph zur Verfügung steht.

Manchmal kann man nach dem endgültigen Aufhören der Atmung noch Herzbewegungen in der Gegend des Herzspitzenstoßes erkennen, wenn man

das Kind auf die linke Seite legt. Außerdem wurden bei Neugeborenen-Sektionen, die nur wenige Stunden nach dem Erlöschen der sichtbaren Lebenserscheinungen vorgenommen wurden, wiederholt noch schlagende Herzen angetroffen (NEUGEBAUER, MARCHAND, OPTIZ, PEISER, W. KOCH). Ein derartiges Vorgehen soll damit allerdings nicht empfohlen werden. Daß die Fähigkeit zu Herzbewegungen ebenso wie beim Tier beim Kinde noch lange nach dem Tode erhalten bleibt, hat KULJABKO gezeigt, indem er die Herzen nach dem Tode herausnahm und durchspülte. Er konnte sie so gelegentlich noch nach 24 Stunden zum Schlagen bringen.

Offenbar ist bei jungen Frühgeburten die Herztätigkeit noch in viel weiterem Umfange als später unabhängig vom Zentralnervensystem.

Die Schnappatmung wird von schwersten, lebensbedrohenden Erscheinungen begleitet und endet leicht mit dem Tode. Die Haut verfärbt sich anfangs bläulich und wird bei längerer Dauer des Anfalles schließlich leichenblaß. Die Pupillen erweitern sich stark und reagieren nicht mehr auf Licht. Die gesamte Körpermuskulatur erschlafft vollständig, die Eigenbewegungen — mit Ausnahme der oben beschriebenen Zwerchfellbewegungen — verschwinden ganz. Auffällig ist vor allem das Erlöschen der ganzen Reflexerregbarkeit, wovon nur die Reflexe des Atemzentrums selbst teilweise ausgenommen sind. Während nämlich das Kind sonst überhaupt nicht mehr reagiert, gelingt es durch stärkere, von außen einwirkende Reize manchmal, einen neuen schnappenden Atemzug hervorzurufen. Der günstige Augenblick dafür ist nach einer längeren Atempause erreicht, während der Reiz unmittelbar nach dem Atemzug ergebnislos bleibt. Offenbar wird das Zentrum nach dem Atemzug eine Zeitlang unerregbar. Sonst aber handelt es sich um den gleichen Vorgang, der auch den Rhythmus der gewöhnlichen Atmung verändert. Die Reize werden also noch dem allerdings wesentlich schwerer erregbaren Schnappzentrum zugeleitet.

Geht die Schnappatmung wieder in eine höhere Atemform über, so tritt häufig bei Beginn der neuen Atemform eine Bewegungsunruhe auf (Abb. 12). Es handelt sich um unregelmäßige, meistens geringe Zuckungen im Gesicht, Rumpf und in den Gliedern. Sie kommen vielleicht in gleicher Weise zustande wie die Krämpfe bei Erstickung.

Die Verfärbung der Haut, das lang dauernde Aussetzen von Atmung und Eigenbewegungen sowie das Schwinden des Tonus können bei Laien — aber auch bei Ärzten, wenn sie die Herztöne nicht mehr hören — den Eindruck hervorrufen, daß der Tod bereits eingetreten sei. Ist doch das wichtigste Unterscheidungsmerkmal, die Fortdauer der Herzbewegungen, nicht ohne weiteres zu erkennen. Beobachtet man allerdings das Kind längere Zeit unausgesetzt, so wird man doch hin und wieder einen schnappenden Atemzug bemerken. In zweifelhaften Fällen wird man deshalb lieber abwarten, als das Kind zu früh für tot zu erklären. Hauptsache ist allerdings, daß man diese Art des Sterbens kennt, die sich bei Frühgeburten in mehr oder weniger ausgesprochenem Maße gar nicht selten findet. Dann wird es nicht vorkommen, wie es geschehen ist, daß Frühgeburten mit Schnappatmung, dem pathologischen Institut übergeben werden.

Während des Sterbens kann die Schnappatmung bei Säuglingen auftreten, die vorher nicht an apnoischen Anfällen gelitten haben, sondern an anderen Krankheiten zugrunde gingen (Abb. 23). Auch bei älteren sterbenden Kindern

jenseits des Säuglingsalters kann es zu einem derartigen Zerfall des Atemzentrums kommen. Es muß aber betont werden, daß es nun nicht etwa bei jedem sterbenden Menschen in der angegebenen Weise zerfällt.

Die Schnappatmung kann eine Viertelstunde, wohl auch noch etwas länger dauern und schließlich doch noch wieder einer höheren Atemform Platz machen. Hält sie aber mehrere Stunden an, — ich habe in einem Falle eine Dauer von 12 Stunden beobachtet, — so bleiben schließlich alle Behandlungsversuche erfolglos. Lobelin, das anfangs vielleicht noch geholfen hat, richtet nichts mehr aus, und der Tod tritt zuletzt unabwendbar ein.

Ebenso wie bei der periodischen Atmung wird der Eintritt der Schnappatmung begünstigt durch die Nahrungsaufnahme und durch schwere Hustenanfälle. Je jünger und untergewichtiger die Frühgeburt ist, desto größer ist die Gefahr, daß sie einen Anfall von Schnappatmung bekommt und ihm erliegt. Bei reifen Neugeborenen werden die Anfälle kaum beobachtet.

Nach der Form der Kurven und den Bedingungen seines Eingreifens ist das Schnappzentrum dem „gasping centre“ gleichzusetzen, das in den Katzenversuchen von LUMSDEN nach Reihenschnitten in den Hirnstamm schließlich als letztes die Atmung aufrecht erhielt. Handelt es sich doch beide Male um kurze tiefe Atemzüge, die in unregelmäßigen Abständen aufeinanderfolgen. Wenn die oberen Zentren versagen, so tritt eine Hilfsatmung ein, die das Leben noch eine Zeitlang aufrecht erhält, bis sich die oberen Zentren wieder erholt haben oder bis der Tod eingetreten ist.

Einen weiteren Beweis dafür, daß die Schnappatmung bei der Frühgeburt eine niedrigere Atemform darstellt, ergeben die Befunde MINKOWSKIS an unreifen menschlichen Früchten, die durch Kaiserschnitt gewonnen wurden. Die ersten Atembewegungen wurden bei Früchten von 4 Monaten (Länge 18 cm) beobachtet, deren Atemform sich durchaus von der gewöhnlichen Atmung unterschied. Die Atemzüge bestanden nämlich in tiefen, manchmal krampfhaften Einatembewegungen des Brustkorbes; gleichzeitig wurde der Mund geöffnet, manchmal auch der Kopf nach hinten gezogen; bei der Ausatmung sank dann der Brustkorb wieder zusammen, während sich der Mund schloß. Unmittelbar nach der Abnabelung atmete das Kind noch regelmäßig, später traten nur vereinzelte tiefe Atemzüge in längeren, bis zu einigen Minuten dauernden Pausen auf. Diese Beschreibung MINKOWSKIS zeigt ohne weiteres, daß bei den unreifen menschlichen Früchten als unterste erste Atemform genau die gleiche Schnappatmung auftritt, in die die Frühgeburten später so leicht zurückfallen.

Schon bei Fischen kommt unter ganz ähnlichen Bedingungen eine Art Luftschnappen vor. Verarmt nämlich das Wasser an Sauerstoff, so ändert sich ihre Atemform vollständig. Sie kommen an die Oberfläche, um dort nach Luft zu schnappen. Auf diese Weise fristen sie ihr Leben, während sie sterben müssen, wenn sie an dem Emporsteigen durch ein Gitter verhindert werden. WINTERSTEIN bezeichnet deshalb diese Atemform der Fische als „Notatmung“. Ein ganz entsprechendes Luftschnappen bei Eidechsen wird auf S. 33 beschrieben.

So stoßen wir auf den verschiedenen Stufen der Stammes- und Entwicklungsgeschichte immer wieder auf die gleiche Erscheinung: *im Notfall tritt eine tiefere Atemform auf, die noch eine Zeitlang das Leben aufrecht erhält.*

Kehlkopfbewegungen.

Schon lange bekannt sind die engen Beziehungen, die zwischen der Atmung und dem Schlucken bestehen; bildet doch bei niederen Tieren das Schlucken geradezu eine Atemform. Bei den Urwirbeltieren entwickeln sich nämlich die Kiementaschen als Ausstülpungen des vorderen Darmabschnittes und aus den hinteren Kiementaschen bilden sich später die Lungen. Tiefstehende Lungenatmer atmen noch nicht mit dem Brustkorb, sondern schlucken Luft durch die Bewegungen der Kiemenbogen. So äußert sich bei Amphibien der ursprüngliche Drang zur Atmung in einer Schluckbewegung (JELLINEK). Schon bei den Reptilien, die mit den Rippen atmen, bildet sich die Schluckatmung zurück; sie erscheint aber deutlich während der Erstickung (SIEFERT). Nach BABAK und KÜHNOVA, die an ausgewachsenen Salamandern arbeiteten, unterbricht bei Sauerstoffmangel das Lungenatmungszentrum seine Tätigkeit früher als das Kehlatmungszentrum und erholt sich später; es kommt also zu einem Zerfall des Atemzentrums.

Am höheren Säugetier sind Schluck- und Atemzentrum in ihrer Tätigkeit noch deutlich miteinander verbunden. So entstehen nach GARLAND und DUCCESHI beim Hunde während des Erstickens Zusammenziehungen der Speiseröhre, die bis zum Tode jeden Atemzug regelmäßig begleiten. Unabhängig voneinander erinnern beide Forscher, um diesen Vorgang zu erklären, an den innigen Zusammenhang, der bei niederen Wirbeltieren zwischen Schlucken und Atmen besteht. R. H. KAHN hat gleichfalls am nicht narkotisierten erstickenden Tier vollständige Schluckbewegungen gesehen; er führt sie allerdings nicht auf zentralen Ursprung zurück, sondern hält sie nur für die Folge vermehrter Speichelabsonderung, von der die heftigen Bewegungen des erstickenden Tieres begleitet werden. Bei Affen, die mit Leuchtgas vergiftet wurden, sah JELLINEK zu den letzten Atemzügen noch Schluckbewegungen sich hinzugesellen, die schließlich über das Erlöschen der eigentlichen Atmung hinaus andauerten. STEINER schließlich wies im Tierversuch nach, daß das Atemzentrum vom Schluckzentrum aus erregbar ist. Reizte er nämlich den oberen Kehlkopfnerve, so trat expiratorischer Atemstillstand ein; dieser wurde aber von kleineren, periodisch wiederkehrenden Schluckbewegungen unterbrochen, die den ausgefallenen Atemzügen entsprachen. Auch DUCCESHI nahm an, daß sich der Reiz von dem erregten Atemzentrum auf das Schluckzentrum ausbreiten könne.

Beim Menschen sind Schluck- und Atemzentrum gleichfalls in ihrer Tätigkeit miteinander verbunden. So fanden BASCH sowie VALLOIS und FLEIG am gesunden Neugeborenen, daß meistens während des Schluckens die Atmung vorübergehend gehemmt wurde. Da die letzteren aber auch Ausnahmen von dieser Regel beobachteten, scheint es ihnen, als ob sich die Bindung des Atemzentrums an das Schluckzentrum erst allmählich entwickelt¹. Noch am erwachsenen Menschen kann das Schluckzentrum dem Atemzentrum, wenn es gefährdet ist, zu Hilfe kommen. So berichten unabhängig voneinander G. SCHWARZ und JELLINEK, daß bei willkürlichem Atemstillstand, z. B. beim Wettauchen, wenn die Atemnot immer heftiger wird, schließlich ein Schluckreiz auftritt, der endlich befriedigt werden muß. Während des Schluckens setzt der fast

¹ Eigene Untersuchungen zu dieser Frage werden an anderer Stelle veröffentlicht.

unerträgliche Atemreiz vollständig aus, so daß der Atemstillstand noch eine Zeitlang ausgehalten wird.

Kommt es beim Menschen zu einem Zerfall des Atemzentrums, so können, genau so wie beim Tiere, Kehlkopfbewegungen auftreten. So hat RAUTENBERG eine scheinotote Frau beschrieben, an der 14 Stunden nach der Einsargung leichte Kehlkopfbewegungen bemerkt wurden. Wiederbelebungsversuche, die daraufhin unternommen wurden, waren erfolgreich.

Nach JELLINEK sollen bei sterbenden Neugeborenen Schluckbewegungen auftreten können. In der mir bekannten Literatur habe ich keine weiteren Angaben darüber gefunden. Als ich aber darauf zu achten begann, konnte ich doch hin und wieder, allerdings nur selten, Kehlkopfbewegungen beobachten, die über den letzten Atemzug hinaus anhielten (Abb. 15). Ob sie wirklich

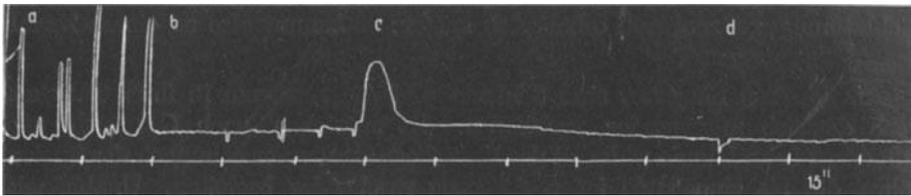


Abb. 15. Atmung während des Sterbens. Einatmung aufwärts. Frühgeburt von 1470 g, 4 Wochen alt, Tod an Pyodermien. Anfangs Schnappatmung, dann vereinzelte Kehlkopfbewegungen, festgestellt durch gleichzeitiges Betasten des Kehlkopfes. Pupillen stark erweitert, keine Lichtreaktion. Reflexerregbarkeit ganz erloschen.

a - b Schnappatmung, b - d Kehlkopfbewegungen, c Zwerchfellbewegung.

von Schluckbewegungen begleitet wurden, habe ich nicht geprüft, halte es aber für möglich.

Fraglos stehen die Schluckbewegungen noch tiefer als die Schnappatmung. Sie bilden aber immer noch eine Sicherung, wohl die letzte, vor dem endgültigen Erlöschen der Atmung und dem dadurch bedingten Tode. Daß sie gelegentlich allein ausreichen, um das Leben eine Zeitlang zu erhalten, beweist der Fall RAUTENBERGS; doch ist es mir bisher nicht gelungen, etwas Ähnliches am Säugling zu beobachten. Daß diese Schluck- oder Kehlkopfbewegungen auch beim Menschen den Rest einer stammesgeschichtlichen Einrichtung bilden, wie GARLAND und JELLINEK vermutet haben, muß nach allem als recht wahrscheinlich bezeichnet werden.

Zusammenwirkung verschiedener Atemformen.

Frühgeburten sind nicht imstande, die gleiche Atemform ununterbrochen zu bewahren, vielmehr ist ein Wechsel in den Atemformen für sie durchaus kennzeichnend. Je schlechter es ihnen geht, desto mehr sind niedrige Atemformen zu erwarten.

Die Atmung klinisch gesunder Frühgeburten.

Die erste und niedrigste Atemform, die bei unreifen menschlichen Früchten nach der Herausnahme aus dem Uterus bereits im 4. Schwangerschaftsmonat anzutreffen ist, bildet die Schnappatmung, wie aus den Befunden MINKOWSKIS (S. 22) hervorgeht. Manche Frühgeburten kommen über die Stufe der Schnappatmung nicht hinaus, so daß man den Eindruck gewinnt, als ob sie an der Unreife

ihres Atemzentrums sterben. An sich ist aber das Atemzentrum des Menschen gelegentlich schon vor der Geburt tätig, wie AHLFELD gezeigt hat. Es treten nämlich bei Schwangeren in den letzten Monaten rhythmische Bewegungen in der Nabelgegend auf, die nicht mit Puls oder Atmung der Schwangeren zusammenhängen, sondern vom Rumpf der Frucht ausgehen. AHLFELD hat diese Bewegungen als intrauterine Atembewegungen der Frucht gedeutet, womit er zunächst fast allgemein auf Widerspruch stieß. Heute, nachdem seine Beobachtungen durch REIFFERSCHIED in vollem Umfange bestätigt wurden, werden seine Befunde ebenso allgemein anerkannt. Natürlich handelt es sich nicht um eine eigentliche Atmung in der Art, wie sie später nach der Geburt vor sich geht, da die Frucht von Flüssigkeit und nicht von Luft umgeben ist. Daß die Bewegungen aber vom Atemzentrum selbst gesteuert werden, wird heute wohl kaum noch bezweifelt. AHLFELD, der bei der intrauterinen Frucht auch periodische Atmung und Singultus beobachtet und graphisch dargestellt hat, ist der Ansicht, daß die Bewegungen gewissermaßen vor der Geburt eingeübt werden und für die Frucht sonst bedeutungslos sind. Nach WALZ soll dagegen durch die intrauterinen Atembewegungen sauerstoffhaltiges Blut von der Placenta in den Brustkorb gesaugt werden.

Wenn aber auch das Atemzentrum des Menschen schon lange vor der Geburt arbeitsfähig ist, so hat es doch zu dieser Zeit die Stufe der Reife und Arbeitsfähigkeit noch nicht erreicht, die es später besitzt. Infolgedessen sind Veränderungen des Atemrhythmus bei reifen Neugeborenen, besonders aber bei Frühgeburten durchaus nichts Seltenes. Wohl der erste, der die schon lange bekannten Atemstörungen dieser Kinder auf die Unreife ihres Atemzentrums zurückführte und zum Beweise die vergleichende Physiologie der Atembewegungen heranzog, war DEDEK, dessen wichtige Arbeit heute leider vergessen ist. BABAK und DEDEK hatten gemeinsam an Amphibien und Fischen in den aufeinanderfolgenden Entwicklungsstufen die allmähliche Ausbildung der Atembewegungen verfolgt. Sie fanden bei urodelen Amphibien zuerst isolierte Atembewegungen, die sich dann in unregelmäßige Perioden gruppieren, bis eine mehr oder minder regelmäßige, pausenlose Atemform entstanden war. Bei den Fischembryonen konnte eine ähnliche Entwicklung nachgewiesen werden. BABAK und DEDEK sehen die regelmäßige ununterbrochene Atemform als eine spätere, höhere Form der Tätigkeit des Atemzentrums an, dem ursprünglich eine periodische Tätigkeit zukomme.

Von dieser Anschauung ausgehend untersuchte DEDEK die Atmung menschlicher Frühgeburten und fand bei ihnen gleichfalls die verschiedenen Formen periodischer Atmung. Dieser Befund, der mit den erwähnten Tierversuchen gut übereinstimmt, wird von DEDEK, wie erwähnt, mit der Unreife des Atemzentrums erklärt.

ECKSTEIN und ROMINGER haben gleichfalls die periodische Atmung der Frühgeburten graphisch dargestellt. Sie betonen, daß gelegentlich selbst bei stundenlanger Beobachtung die Schwankungen völlig fehlen können, so daß sich dann die Atmung nicht wesentlich von der eines älteren Säuglings unterscheidet. Auch bei reifen Säuglingen des ersten Lebensvierteljahres fanden sich gelegentlich periodische Schwankungen.

Vor kurzem haben SALMI und VUORI aufs neue die Atmung der Frühgeburten graphisch untersucht. Sie betrachten die CHEYNE-STOKESSche Atemform, die

sie bei diesen Kindern abwechselnd mit der gewöhnlichen Atemform auftreten sahen, als physiologisch. Die Bedingungen, unter denen es dabei zur periodischen Atmung kommt, wurden bereits auf S. 15 geschildert.

Schon in den älteren kinderärztlichen Schriften wird häufig auf die unregelmäßige Atmung des jungen Säuglings aufmerksam gemacht. ECKERLEIN konnte sogar selten länger als $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ Stunde einen gleichmäßigen Atemrhythmus wahrnehmen; allerdings wurde bei seinen Untersuchungen der Neugeborene enthüllt, was den Atemrhythmus beeinflussen konnte.

Meine eigenen Beobachtungen führten mich zu dem Ergebnis, daß es überhaupt keine stärker untergewichtige Frühgeburt gibt, die imstande wäre, ständig die höchste Atemform aufrecht zu erhalten. In dieser Beziehung als untergewichtig betrachte ich Frühgeburten unter 1500 g. Bei manchen Kindern genügt allerdings nicht eine einmalige Beobachtung. Untersuchte ich sie aber mehrmals, am besten nach der Nahrungsaufnahme (Abb. 1), so zeigten auch Kinder, die im übrigen klinisch gesund waren, deutliche, manchmal recht erhebliche Störungen des regelmäßigen Atemrhythmus, und zwar vor allem Atemstillstände, weiter periodische Atmung, Seufzer oder andere Unregelmäßigkeiten.

Block im Atemzentrum.

Einen weiteren Beweis für den Aufbau des menschlichen Atemzentrums aus verschiedenen Bestandteilen bildet die Tatsache, daß manchmal einzelne Teilzentren sich gewissermaßen aus dem Gefüge herauslösen, so daß sie gleichzeitig und unabhängig voneinander die Atmung steuern. Ein derartiger Zustand ist nur möglich, wenn die Hemmungen fortfallen oder durchbrochen werden, die für gewöhnlich von den höheren Teilzentren auf die niederen ausstrahlen. Ich bezeichne den Zustand als *Block im Atemzentrum*, um seine Verwandtschaft mit dem Herzblock auszudrücken, der in ganz ähnlicher Weise zustande kommt. Wird nämlich das Reizleitungssystem des Herzens an einer Stelle unterbrochen, so schlagen jetzt ober- und unterhalb der Blockstelle die Herzabschnitte unabhängig voneinander in verschiedenem Rhythmus. Der grundsätzliche Unterschied zwischen dem Block im Atemzentrum und dem Herzblock besteht darin, daß im Atemzentrum die von den oberen Zentren ausstrahlenden *Hemmungen* unwirksam werden, während beim Herzblock der normale, vom Sinus herkommende *Kontraktionsreiz* unterbrochen wird. Ebenso wie im Reizleitungssystem des Herzens läßt sich auch im Atemzentrum ein vollständiger und ein unvollständiger Block erkennen.

Das Vorkommen eines Blocks im Atemzentrum ist schon mit Tierversuchen zu belegen, wenn man sich auch dieser Bezeichnung bisher nicht bedient hat. SWINDLE fand nämlich im Tierversuch nach Eingriffen im Hirnstamm überlagerte Atembewegungen (superimposed respiration), die er auf gleichzeitige Tätigkeit mehrerer Zentren bezieht. Ebenso beobachtete SCHÖN, gleichfalls im Tierversuch, daß bei unregelmäßiger, stark geschädigter Atmung durch Lobelin zwischen die langsame Atemform periodisch mehrere rasche Atemzüge eingeschaltet wurden. SCHÖN hatte den Eindruck, als ob dem führenden Rhythmus durch Erregung anderer Stellen ein zweiter Rhythmus dazwischen geschaltet wurde.

Bei Durchsicht der älteren Literatur findet man hin und wieder in den Kurven einen Block im Atemzentrum dargestellt, ohne daß von den betreffenden Verfassern eine derartige Deutung ausgesprochen würde (z. B. bei SIEFERT in Abb. 16 und 17, wo Eidechsen unter Äthereinwirkung beobachtet wurden). Frühgeburten bekommen einen Block im Atemzentrum bei den gleichen Gelegenheiten, bei denen es zu einem Zerfall des Atemzentrums kommt. Der Block bildet dabei nur eine Stufe, auf die die Tätigkeit des Atemzentrums vorübergehend hinuntersinkt. In meinen bisher vorliegenden Beobachtungen hat er höchstens eine Viertelstunde angehalten, häufiger noch dauerte er wesentlich kürzere Zeit.

Block zwischen Perioden- und Schnappzentrum.

Mehrmals beobachtete ich bei Frühgeburten, wenn sich ihr Sterben lange hinzog, einen Block zwischen Perioden- und Schnappzentrum. Der Block

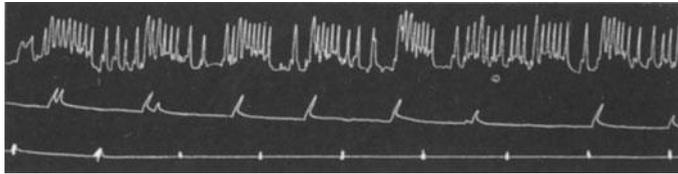


Abb. 16. Frühgeburt, 14 Tage. Oben: Atmung, vom Bauch aus geschrieben. Mitte: Mundbewegungen. Unten: Zeit in Minuten. Schnappende Atemzüge, sobald sich die Atmung verlangsamt.

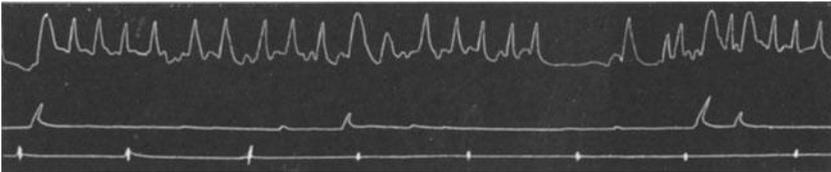


Abb. 17. Das gleiche Kind wie in Abb. 16, etwa $\frac{1}{4}$ Stunde später. Oben: Bauch. Mitte: Mund. Unten: Zeit in 15 Sekunden. Oberes Zentrum und Schnappzentrum arbeiten unabhängig voneinander: Block im Atemzentrum.

zwischen Periodenzentrum und Singultuszentrums, der bei gleicher Gelegenheit eintreten kann, soll im nächsten Abschnitt besprochen werden.

Wenn das Perioden- und das Schnappzentrum gleichzeitig die Atmung beeinflussen, so bedarf es, um den Zustand zu erkennen, gar keiner graphischen Darstellung, es genügt vielmehr der bloße Anblick des Kindes. Man sieht nämlich während der periodischen Atmung hin und wieder schnappende Atemzüge, die an dem Öffnen des Mundes und dem Rückwärtswerfen des Kopfes ohne weiteres von den Atemzügen der periodischen Atmung zu unterscheiden sind. Schreibt man die Bewegungen des Unterkiefers gesondert von den Atembewegungen des Bauches, so erhält man in der einen Kurve die Tätigkeit des Schnappzentrums rein dargestellt, während in der anderen Kurve Schnapp- und Periodenzentrum gleichzeitig zum Ausdruck kommen. So ist es leicht, das zeitliche Verhältnis beider Zentren zueinander zu beurteilen. Ein unvollständiger Block entsteht, wenn das Schnappzentrum noch in einer gewissen Abhängigkeit von dem Periodenzentrum, nämlich immer nach der Atempause, eingreift (Abb. 16). Bei vollständigem Block (Abb. 17) steuern dagegen beide Zentren unabhängig voneinander die Atmung.

Das Vorkommen eines derartigen Blockes gibt einen gewissen Anhalt für die Frage, auf welchem Wege die unteren Zentren von den höheren gehemmt werden. Am einfachsten wäre es, wenn sich die unteren Zentren durch Sauerstoffverarmung oder Kohlensäureanhäufung im Blute schwerer erregen ließen; so würde einfach ihre Reizschwelle durch die Tätigkeit der oberen Zentren, die das Blut genügend durchlüften, nicht erreicht. Diese Annahme erklärt jedoch nicht alles; denn während des vollständigen Blockes sind gleichzeitig, also bei gleichem Sauerstoff- und Kohlensäuregehalt des Blutes, beide Zentren tätig. Deshalb möchte ich nervöse Hemmungen annehmen, die für gewöhnlich von den oberen Zentren ausgehen, während des Blockes aber durchbrochen werden.

Singultus.

Der Singultus wird aus einer Gruppe unwillkürlicher, rascher und heftiger Zwerchfellbewegungen gebildet, die in kurzen, stets unregelmäßigen Abständen aufeinanderfolgen. Durch das plötzliche Eindringen der Luft in die Luftwege entsteht an den sich schließenden Stimmbändern das bekannte Geräusch.

Das Lebensalter, in dem beim Menschen der Singultus am häufigsten auftritt, ist fraglos die Säuglingszeit, und hier sind wieder die ersten Lebensmonate bevorzugt. Auch bei Frühgeburten ist der Singultus auffallend häufig zu beobachten. Das unreife Nervensystem begünstigt also in gleicher Weise das Auftreten von Atemstörungen und von Singultus. Beim gesunden Säugling ist der Singultus neben dem Seufzer wohl der einzige Laut, der gesetzmäßig bei der Einatmung entsteht, während sonst nur die Ausatmung von Lauten begleitet werden kann. Dagegen waren bei einem menschlichen anencephalen Neugeborenen, den CREUTZFELD und ich beobachteten, in der ersten Lebenswoche nur singultusartige Laute zu hören, die das Kind auf stärkere äußere Reize hin ausstieß. Daneben bekam es gelegentlich einen richtigen Singultusanfall ohne äußeren Reiz.

Die umfangreiche Singultusliteratur hat sich fast ausschließlich mit der Frage des äußeren Anlasses, den Beziehungen zur Encephalitis und der Behandlung beschäftigt, die Frage nach dem eigentlichen Wesen dieser Erscheinung aber meistens gar nicht berührt. Nur DUMPERT hat sich vor kurzem bemüht, den Vorgang zu erklären. Er sieht im Singultus den Rest einer stammesgeschichtlichen Einrichtung, in der die ursprüngliche Tätigkeit des Zwerchfells, nämlich die Blutbeförderung, noch in reiner Form zum Ausdruck komme. Bei niederen Wirbeltieren unterstützt nämlich das Zwerchfell den venösen Kreislauf und füllt das Herz mit Blut. Erst wenn sich während der embryonalen Entwicklung der Säuger die Lungen durch das Zwerchfell aus der Bauchhöhle hinausgestülpt haben, wird dem Zwerchfell seine Tätigkeit als Atemmuskel ermöglicht (A. KEITH).

DUMPERT glaubt also, daß durch den Singultus die Blutbewegung unterstützt werde, während z. B. HOFBAUER darin eine „abnormale Atembewegung“ sieht. Schon die einfache Beobachtung scheint mir dafür zu sprechen, daß es sich wirklich um eine Atembewegung handelt; über eine Förderung des Kreislaufes ist dagegen nichts bekannt. Außerdem tritt der Singultus nicht auf, wenn der Kreislauf notleidet.

Die vergleichende Physiologie hat sich bisher, soweit mir bekannt, nicht mit dem Singultus beschäftigt, so daß wir uns zunächst auf den Menschen beschränken müssen. Hier gibt es aber eine Beobachtung, die es wahrscheinlich macht, daß der Singultus wirklich eine Atembewegung darstellt, nämlich die *Singultusatmung*.

Es handelt sich dabei um eine Atemform, die nur aus Singultusstößen besteht, während die gewöhnlichen Atembewegungen vollkommen fortfallen. RECHNITZER beobachtete einen erwachsenen Kranken, dessen Atmung vollkommen aufgehört hatte und dessen Sauerstoffbedürfnis trotzdem viele Stunden lang durch einen unregelmäßigen Singultus gestillt wurde, so daß der Kranke den Zustand überlebte. Nach RECHNITZER sprang das Singultuszentrum gewissermaßen als Ersatz für das Atemzentrum ein; er nimmt also eine ganz ähnliche Notatmung an, wie sie bei den oben erwähnten Atemformen geschildert wurde. Ähnlich beobachtete schon vorher HINK einen Neugeborenen, dessen Atmung zunächst nicht in Gang kommen wollte, sondern eine Zeitlang durch einen Singultus ersetzt wurde. Daß schon vor der Geburt Singultusbewegungen (ebenso wie gewöhnliche Atembewegungen) möglich sind, haben MERMANN, IKEDA, AHLFELD, HINK und ROTHSCHILD angegeben. Es dürfte sich wirklich

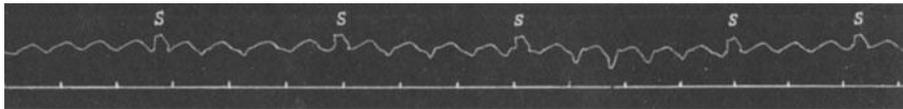


Abb. 18. Frühgeburten. Singultus und gewöhnliche Atmung. Die Singultuszacke erscheint immer in der gleichen Atemphase, nämlich in der Atempause. Der Atemrhythmus wird von dem Singultus beeinflusst. Die Zahl der Atemzüge zwischen 2 Singultuszacken schwankt. S Singultus. Zeit in 1 Sek.

um einen fetalen Singultus gehandelt haben, da ROTHSCHILD, der seine Hand in den Uterus eingeführt hatte, den thorakalen Ursprung der Bewegungen nachgewiesen hat. Von AHLFELD stammt eine Kurve des fetalen Singultus, die der Singultusatmung genau entspricht.

Schon diese Befunde zeigen die engen Beziehungen zwischen dem Singultuszentrum und dem Atemzentrum. RECHNITZER hat am Erwachsenen den gegenseitigen Einfluß der beiden Zentren näher untersucht, konnte aber mit Ausnahme der erwähnten Fälle nicht finden, daß der Singultus von der Atmung abhängig sei oder sie beeinflusse. Im Gegensatz dazu habe ich einen derartigen Einfluß im Säuglingsalter oft festgestellt.

Die Singultuszacke kann in jeder Phase der gewöhnlichen Atembewegung auftreten, also während der Einatmung, der Ausatmung und der Atempause. Am häufigsten beginnt sie in der Atempause. Das Erscheinen der Singultuszacke richtet sich also oft sehr deutlich nach den Atembewegungen. So tritt in Abb. 18 die Singultusbewegung regelmäßig in der Pause nach einer wechselnden Zahl voller Atemzüge ein, sie beeinflusst außerdem ihrerseits den Atemrhythmus, da der neue Atemzug immer erst nach Ablauf der Singultuszacke einsetzt. In diesem Falle ist also die Singultusbewegung zwischen die gewöhnliche Atembewegung dazwischengeschaltet.

Schon während des gleichen Anfalles pflegen die Beziehungen zwischen Singultus und gewöhnlicher Atmung zu schwanken, wie auf Abb. 19 deutlich

zu erkennen ist. Dort tritt nämlich der Atemzug, der auf die Singultuszacke folgt, manchmal rechtzeitig und manchmal stark verspätet auf. Bei einfacher klinischer Beobachtung, also ohne graphische Darstellung, ist diese Verspätung

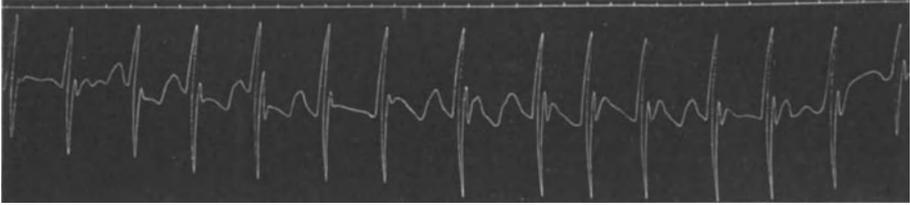


Abb. 19. Pylorospasmus, 6 Wochen, 2300 g. Zeit in 1 Sekunde. Singultus und gewöhnliche Atmung in wechselseitigem Einfluß. Der Singultus entsteht meistens in der Atempause. Nach der Singultuszacke bleibt die Atmung mehrmals (z. B. zwischen den beiden ersten Zacken) ganz aus.

gleichfalls häufig zu erkennen. Die einzelnen Singultusstöße folgen einander in unregelmäßigen Zwischenräumen; auch die Stärke der Zwerchfellkontraktion schwankt, und zwar meistens unregelmäßig, manchmal aber auch periodisch (Abb. 19).

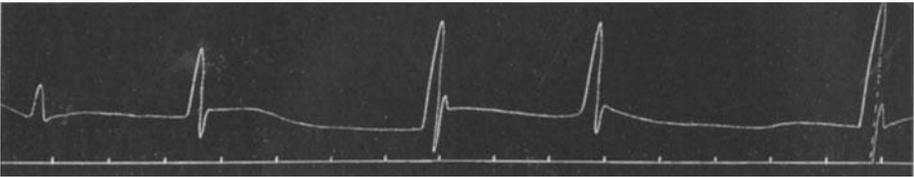


Abb. 20. Reine Singultusatmung bei rascher Schreibung. Zeit in 1 Sekunde.

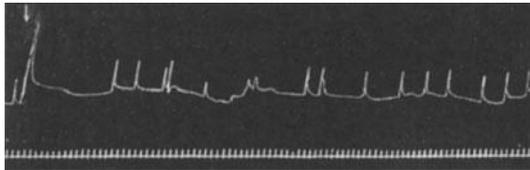


Abb. 21. Das gleiche wie in der vorhergehenden Abbildung bei langsamer Schreibung. Zeit in Sek.

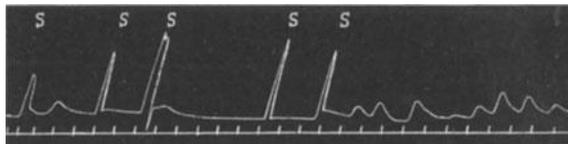


Abb. 22. Übergang der Singultusatmung in gewöhnliche Atmung. Zeit in Sekunden. S Singultus.

Ebenso wie RECHNITZER sah ich ein völliges Verschwinden der eigentlichen Atembewegungen während des Singultusanfalles. Dieser Zustand wurde allerdings im Vergleich zu dem sonst im Säuglingsalter so häufigen Singultus nur ganz selten beobachtet. In Abb. 20—22, die von einem 6 Wochen alten Säugling mit Pylorospasmus stammen, ist die reine „Singultusatmung“ deutlich zu

erkennen. Das Kind litt schon längere Zeit häufig an Singultus, der immer um die gleiche Tageszeit auftrat. Am 4. Beobachtungstage setzte um die gleiche Zeit wie sonst ein Singultusanfall ein, der ebenso wie die vorhergehenden begann, dann aber zu einem völligen Aussetzen der eigentlichen Atembewegungen führte und etwa eine Viertelstunde anhielt. Das Kind wurde dabei nicht cyanotisch und behielt, im Gegensatz zu den apnoischen Anfällen, seine gesamte Reflexerregbarkeit. Bei ihm wurde die Singultusatmung in der nächsten Zeit noch mehrmals beobachtet; diese wurde schließlich, allerdings nur für kürzere Zeit, auch bei Frühgeburten gefunden.

Da die Singultusatmung vollkommen die gewöhnliche Atmung ersetzen kann, muß dem Singultuszentrum die gleiche Fähigkeit zugeschrieben werden, wie dem Perioden- und dem Schnappzentrum: das Singultuszentrum vermag die Atmung und damit das Leben aufrecht zu erhalten, wenn die anderen Zentren nicht arbeiten. Ebenso wie die anderen Unterabteilungen des Atemzentrums wird das Singultuszentrum von dem höchsten Zentrum gehemmt. Wird die Hemmung durchbrochen, so entsteht ein unvollständiger Block (Atmung und Singultus sind voneinander abhängig) oder ein vollständiger Block (Atmung und Singultus sind voneinander unabhängig). Nach meinen Befunden ist der unvollständige Block im Säuglingsalter am häufigsten, während nach RECHNITZERS Befunden beim Erwachsenen ein vollständiger Block anzunehmen ist. Die Häufigkeit des Singultus im Säuglingsalter ist mit dem Zerfall des Atemzentrums, wie er dieser Entwicklungsstufe eigentümlich ist, gut vereinbar. Für das Auftreten des Singultus am Erwachsenen bei einer Reihe chirurgischer Erkrankungen dürfte eine Reizung des Singultuszentrums von der Peripherie aus in Frage kommen.

Am Erwachsenen haben MACKENZIE und CUSHNY sowie RECHNITZER bereits das Zusammentreffen von CHEYNE-STOKESScher Atmung und Singultus beschrieben und graphisch dargestellt. Ganz ähnlich fand ich bei einer Frühgeburt mit CHEYNE-STOKESScher Atmung auf der Höhe der Atemperioden Singultuszacken; in den aufeinanderfolgenden Atemperioden waren sie bald vorhanden, bald fehlten sie (Abb. 6). Es handelt sich hier also um einen unvollständigen Block zwischen Perioden- und Singultuszentrum.

FRUGONI hat bei einem sterbenden Erwachsenen, der an epidemischer Meningitis litt, einen bald rhythmischen, bald arhythmischen Singultus beobachtet. Wenn er von „Dissoziation der Atmung“ und „Bulbusagone“ spricht, so kommt er damit zu ganz ähnlichen Anschauungen wie wir.

Seufzeratmung.

Anhangsweise sei hier die Seufzeratmung angeführt, von der nicht bestimmt zu sagen ist, ob sie durch einen Block im Atemzentrum oder durch andere Vorgänge zustande kommt.

Der einzelne Seufzer liefert ein kennzeichnendes Kurvenbild. Er überragt beträchtlich die anderen Erhebungen; der Abfall, dem sich häufig noch eine kompensatorische Atempause anschließt, erfolgt langsam. Während der Einatmung ist das bekannte seufzende Geräusch zu hören. In der Regel erscheinen die Seufzer bei der höchsten Atemform, sie können aber auch, wie MOND und WASSERMANN gezeigt haben, die CHEYNE-STOKESSche Atmung periodisch begleiten.

Mit einem oft wiederkehrenden tiefen Aufseufzen kündigt sich nach MAYR und HENOCH nicht selten eine tuberkulöse Hirnhautentzündung an; ECKSTEIN und ROMINGER haben die Seufzeratmung bei dieser Krankheit graphisch dargestellt. Allein auf die Seufzer hin läßt sich aber doch nicht eine tuberkulöse Meningitis annehmen, da ich gelegentlich bei einfachem fieberhaftem Infekte der Luftwege genau die gleiche Seufzeratmung gefunden habe.

Bei Frühgeburten, die in ihrem nervösen Verhalten mehrfach mit dem von Kindern übereinstimmen, die an Meningitis leiden, sind Seufzer nicht gerade häufig, aber doch hin und wieder zu finden, während sie bei gesunden reifen Neugeborenen gar nicht selten sind. Bei der ständigen Unregelmäßigkeit der Atmung (Abb. 24) sah ich sie mehr oder weniger periodisch wiederkehren. Nach MOND und WASSERMANN treten die Seufzer am Erwachsenen meistens vereinzelt, gelegentlich aber auch zu zweit oder dritt auf. Doppelseufzer habe ich bei Frühgeburten gleichfalls gesehen. Eine nur aus Seufzern bestehende Atmung, wie sie etwa der Singultusatmung entsprochen hätte, wurde nicht beobachtet. Die Seufzer haben ein so eigentümliches Gepräge, daß wir wohl zu der Annahme eines besonderen „Seufzerzentrums“ berechtigt sind, wenn auch bei dem Fehlen von Tierversuchen über dessen Eigenschaften nichts bekannt ist. MOND und WASSERMANN, die am herzkranken Erwachsenen eine Seufzeratmung beschrieben haben, sehen in ihr den Ausdruck einer Atmungsinsuffizienz, die durch ungenügende Blutlüftung zustande kommt. Bei den Frühgeburten könnte es sich um einen ähnlichen Vorgang handeln.

Atmung unmittelbar nach der Geburt und während des Sterbens.

Die Gegensätze zwischen der Geburt und dem Sterben spiegeln sich in der Tätigkeit des Atemzentrums wieder, das in beiden Fällen die gleichen Stufen der Erregbarkeit, nur in entgegengesetzter Richtung, durchläuft.

Wir verdanken AHLFELD (1890) einige Kurven, in denen er — von anderer Fragestellung ausgehend — die ersten Atemzüge des neugeborenen Menschen unmittelbar nach der Geburt dargestellt hat. Gewiß sind einzelne dieser Kurven, die durch Allgemeinbewegungen entstellt sind, heute kaum zu deuten; aber auch jetzt noch ist unzweifelhaft auf 2 Kurven (Tafel 1, Kurve 3 und Tafel 2, Kurve 3) ein Block im Atemzentrum zu erkennen. Beide Male handelt es sich um regelmäßige, oberflächliche Atemzüge, die in Abständen durch tiefere unterbrochen werden. Ob es sich dabei um schnappende Atemzüge oder vielleicht um Singultusstöße handelt, ist allein nach der Kurve heute nicht mehr zu entscheiden. Ein derartiger Block im Atemzentrum scheint bei Neugeborenen nichts Seltenes zu sein, wie aus der folgenden Beschreibung v. JASCHKES hervorgeht. Dem ersten Schrei folgen mehrere tiefe Atemzüge. „Dann pflegt im allgemeinen die Atmung bald ruhiger zu werden, zeigt aber immer noch bedeutende Unregelmäßigkeiten derart, daß tiefe schnappende Inspirationen gefolgt sind von einer Reihe ganz oberflächlicher Atemzüge und selbst von längerer Atemlosigkeit.“

Jedenfalls sind noch weitere Forschungen am Neugeborenen erwünscht, die vor allem an apnoisch geborenen Kindern vorzunehmen wären. Der sog. erste Atemzug des Neugeborenen dürfte oft vom Schnappzentrum aus hervorgerufen werden. So gibt KRUKENBERG das Lichtbild eines Neugeborenen wieder, der

gerade seinen ersten Atemzug tut. Der zurückgeworfene Kopf und der weit aufgerissene Mund zeigen ganz unverkennbar die Schnappatmung an.

Während des Sterbens ist es gerade umgekehrt, wie schon aus dem volkstümlichen Ausdruck des „letzten Schnappers“ hervorgeht. Beim sterbenden Menschen sinkt nämlich oft die Arbeitsfähigkeit des Atemzentrums allmählich, so daß die einzelnen Atemformen aufeinanderfolgen. Z. B. sieht man in Abb. 23, die von einer sterbenden Frühgeburt stammt, nacheinander die höchste Atemform und die Schnappatmung. In Abb. 15, die gleichfalls die letzten Atemzüge einer sterbenden Frühgeburt wiedergibt, erscheinen zuletzt Schnappatmung und schließlich noch Kehlkopfbewegungen. Fraglos werden oft während des Sterbens einzelne Atemformen gewissermaßen übersprungen.

Ein entsprechender Zerfall kommt auch beim älteren Kinde und beim Erwachsenen vor. So beschreibt RAUTENBERG, wie erwähnt, eine scheinotote Frau, bei der 14 Stunden nach der Einsargung leichte Kehlkopfbewegungen gefunden

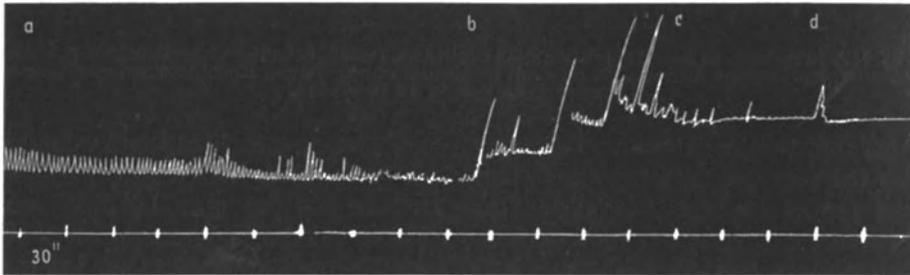


Abb. 23. Atmung während des Sterbens. Einatmung aufwärts. Geb. am 12. 6. 29. Ernährungsstörung. Gewicht am 20. 6. 29: 2000 g, Länge 46 cm, gest. am 2. 7. 29. a—b Unregelmäßige Atmung von gewöhnlichem Typus, b—c Schnappatmung, d letzter Atemzug. Der Mund wurde dabei nicht geöffnet. Bei c Pupillen eng, Cornealreflex auf Berührung +. Bei d Pupillen weit, Cornealreflex auf Berührung —. Kehlkopfbewegungen nicht nachweisbar. Die Fortdauer der Herztätigkeit über die letzte Atembewegung hinaus ist auf der Kurve gerade noch erkennbar. Die Atmung wurde von der linken Brustseite aus aufgenommen. Zeit in $\frac{1}{2}$ Minute.

wurden. Wiederbelebungsversuche führten zu kurzen, ruckweise auftretenden Einatmungen, die alle 2—3 Minuten erfolgten, also zur Schnappatmung. Im Anschluß daran trat eine unregelmäßige und schließlich wieder die gewöhnliche Atemform auf. Das Atemzentrum machte also die oben beschriebenen Stufen der Erregbarkeit nacheinander durch.

Während des Sterbens zerfällt nicht nur das Atemzentrum, es handelt sich vielmehr überhaupt um einen Zerfall der vorhandenen Hirntätigkeit, wie aus dem *allmählichen* Erlöschen der Reflexe hervorgeht.

Der Zerfall des Atemzentrums wurde in gleicher Weise am erstickenden Tiere beobachtet. SIEFERT beschreibt z. B. das Verhalten von Eidechsen, die in reinen Wasserstoff gebracht wurden. (Für Eidechsen ist periodische Atmung physiologisch.) Nach einem anfänglichen Erregungszustand äußerte sich die Atemnot ähnlich wie bei Fröschen *in weitem Aufsperrn des Maules und Zurückwerfen des Kopfes bei jeder neuen Einatmung*, wobei die Pausen in der Atmung fortwährend sich verlängerten. Die fortschreitende Atemnot zeigte sich dann in kräftigen Schluckatmungen und in Kehlkopfbewegungen, anfangs etwa 1—2 mal zwischen 2 Atemzügen, dann aber in steigender Anzahl, so daß sich immer 5—10 Kehlkopfbewegungen zwischen 2 Brustkorbbeugungen einschoben.

Ähnliche Beobachtungen an Salamandern sammelten BABAK und KÜHNOVA: bei Sauerstoffmangel unterbrach das Lungenatemzentrum seine Tätigkeit früher als das Kehlatemzentrum und erholte sich, wenn wieder Sauerstoff zugeführt wurde, deutlich später von seiner Lähmung.

Wir möchten aus diesen Beobachtungen schließen, daß trotz aller sonstigen Verschiedenheiten der Bauplan für das Atemzentrum bei den Menschen und bei den Reptilien der gleiche ist.

Ständige Unregelmäßigkeit.

Unregelmäßige Atemkurven kommen leicht dadurch zustande, daß die Atemkurve einfach durch Allgemeinbewegungen des Kindes entstellt wird.

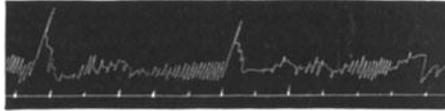


Abb. 24. Frühgeburt, 22 Tage. Das gleiche Kind wie in Abb. 7 und 8. Ständige Unregelmäßigkeit. Nacheinander: gewöhnliche Atmung, Seufzer mit kompensatorischer Pause, Keuchatmung, gewöhnliche Atmung usw. Zeit in 10 Sekunden.

Aber selbst wenn man diese Fehlerquelle vollkommen ausschaltet und während des Schlafes untersucht, gewinnt man doch gelegentlich Kurven, die sich der hier gegebenen Einteilung nicht fügen wollen. Bei den oben beschriebenen Atemformen kann man an jeder Stelle der Kurve mit einiger Wahrscheinlichkeit voraussagen, wie die nächsten Atemzüge ausfallen werden; dies ist bei der

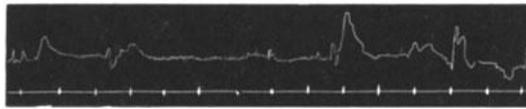


Abb. 25. Frühgeburt, 21 Tage. Ständige Unregelmäßigkeit der Atmung mit großen Pausen. Zeit in 10 Sekunden.

ständigen Unregelmäßigkeit unmöglich. Immerhin lassen sich selbst auf diesen Atemkurven gewisse Formen unterscheiden.

Es gibt eine Art der ständigen Unregelmäßigkeit, bei der immer wieder nach wenigen Sekunden andere Atemformen auftauchen, von denen aber doch jede einzelne durch ihr bekanntes Kurvenbild gut gekennzeichnet ist. So erscheinen in Abb. 24 im bunten Wechsel nacheinander die höchste Atemform, periodische Atmung, Keuchatmung und Seufzer neben langen Atempausen. Schnappatmung und Singultus habe ich dabei nicht gesehen.

Bei einem zweiten Bilde ständiger Unregelmäßigkeit mit langen Atempausen hatten die Atembewegungen so wenig Eigentümliches, daß es mir nicht gelang, sie unter den beschriebenen Atemformen einzureihen (Abb. 25). Ohne die Stütze von Tierversuchen scheint es verfrüht, auf Grund weniger Kurven neue Atemformen aufzustellen.

Die beschriebenen Arten der ständigen Unregelmäßigkeit fand ich nur selten, und zwar bei Frühgeburten, denen es bereits schlecht ging und die bald darauf starben. Ähnliche Bilder sah ich bei reifen Säuglingen während des epileptischen

Krampfanfalles sowie beim unbehandelten Myxödem. Die Kurven werden an anderer Stelle veröffentlicht.

Atemstörungen und Frühsterblichkeit.

Da beinahe 40 % der gesamten Säuglingssterblichkeit auf die erste Lebenswoche entfällt, ist die Frage nach der Ursache dieser Frühsterblichkeit zu einer der wichtigsten geworden, mit denen sich heute die Kinderheilkunde beschäftigt. Die Tatsache, daß es sich überwiegend um Frühgeburten handelt, wird allgemein zugegeben. Woran sterben nun diese Kinder ?

Es läßt sich unschwer beweisen, daß die Unreife des Atemzentrums allein den Tod herbeiführen kann. Unreife menschliche Früchte, wie sie gelegentlich durch Kaiserschnitt gewonnen werden, sterben nämlich unrettbar in kürzester Zeit; sie werden kaum eine halbe Stunde alt, sondern gehen meistens trotz aller Bemühungen schon nach wenigen Minuten zugrunde, weil sie trotz ausreichender Herztätigkeit nicht imstande sind, die Atmung auch nur in Form der Schnappatmung längere Zeit aufrecht zu erhalten.

Welch eine wichtige Rolle die Unreife des Atemzentrums noch bei den Frühgeburten spielt, wurde oben ausführlich geschildert. Ihr Atemzentrum zerfällt um so leichter, je jünger und untergewichtiger das Kind ist. Während beim sterbenden älteren Kinde und beim sterbenden Erwachsenen schließlich auch das Atemzentrum ergriffen wird, gehört eine gewisse Hinfälligkeit dieses Zentrums schon zum klinischen Bilde der gesunden Frühgeburt. Bei kranken, nicht nur bei sterbenden Frühgeburten ist ein stärkerer Zerfall unvermeidlich; denn das unreife Zentrum ist schon geringen Allgemeinschäden gegenüber äußerst empfindlich, während das reife nur bei den schwersten Schäden zerfällt. Im Einzelfall wird man allerdings oft nicht entscheiden können, wie weit der Zerfall durch die Unreife und wie weit durch andere Schäden herbeigeführt wird. Jedenfalls ist klinische Beobachtung und pathologisch-anatomische Untersuchung aller Organe nötig, ehe man als *einzig*e Todesursache die Unreife des Atemzentrums annehmen darf.

Krankheiten setzen die Erregbarkeit des unreifen Atemzentrums herab und führen so leicht den Tod herbei. Nach YLPPÖ kommen hauptsächlich Lungenentzündungen, Hirnblutungen, angeborene Herzfehler und andere Mißbildungen in Betracht. Ich möchte noch weiter nennen Ernährungsstörungen, Infekte aller Art, Gewichtsstürze und Auskühlungen, überhaupt alles, was den Allgemeinzustand schädigt. Schon ein so physiologischer Vorgang wie die Nahrungsaufnahme führt manchmal bei besonders empfindlichen Kindern den Zerfall des Atemzentrums und damit den Tod herbei.

Nach unserer Auffassung ist also die Frühsterblichkeit zum größten Teil damit zu erklären, daß das Atemzentrum der Frühgeburten unreif und damit unvollkommen arbeitsfähig ist, so daß es leicht bei Schäden der verschiedensten Art versagt.

Es ist noch nicht lange her, daß man ganz allgemein den Frühgeburten unreife Organe zuschrieb, ohne sich allerdings dabei Einzelheiten genauer vorzustellen: „die Organe der gesunden Frühgeburten befinden sich in einem

Zustände der Unreife; ihre Funktionen sind zunächst verlangsamt und quantitativ herabgesetzt“ (O. ROMMEL, 1906). Damals war das heute so verpönte Krankheitsbild der allgemeinen Lebensschwäche überall anerkannt, auf sie wurde die Frühsterblichkeit zurückgeführt.

Wenn wir die allgemeine Lebensschwäche durch den genaueren Begriff der Unreife und Schwäche des Atemzentrums ersetzen, so stimmen wir mit namhaften Klinikern überein, die ihren Standpunkt auch heute noch vertreten.

So können nach BESSAU ohne pathologisch-anatomisch greifbare Befunde schwere, ja tödliche apnoische Anfälle auftreten, wohl lediglich als Folge aussetzender Erregbarkeit des Atemzentrums. Ebenso werden durch FINKELSTEIN und v. JASCHKE Unfertigkeit und mangelhafte Erregbarkeit des Atemzentrums in den Vordergrund gestellt.

Demgegenüber hat heute eine Ansicht an Boden gewonnen, nach der die ganze Frühsterblichkeit auf geburtstraumatische Hirnblutungen zurückzuführen ist, während die Unreife des Atemzentrums nicht in Betracht komme. „Eine Schwäche der Funktionen (bei den Frühgeburten) besteht nicht“, schreiben MEYER und NASSAU. Sie stützen sich dabei auf die Arbeiten von YLPPÖ, SCHWARTZ und anderen, die in den Organen der Frühgeburten große und kleine Blutungen in einer Zahl gefunden haben, wie man sie vorher nicht vermutet hatte. Am wichtigsten für unsere Frage sind die Hirnblutungen, die SCHWARTZ (nach einer Bemerkung von FISCHER-WASELS) in 95 % der untersuchten Fälle aufgefunden hat. Mit diesen oft nur mikroskopisch nachweisbaren Hirnblutungen glaubt man die pathologisch-anatomische Grundlage für beinahe jede nervöse Besonderheit des Neugeborenen gefunden zu haben. Auch die Frühsterblichkeit scheint vielen mit diesen Befunden aufgeklärt zu sein, *kann doch nach SCHWARTZ das Problem der Sterblichkeit bei der Geburt und im ersten Lebensmonat ohne grobe Fehler mit dem Problem des Geburtstraumas gleichgesetzt werden.*

Die Atemstörungen der Frühgeburten werden ausdrücklich auf die Hirnblutungen zurückgeführt. So bevorzugen nach YLPPÖ die apnoischen Anfälle gerade die kleinsten Frühgeburten, die am häufigsten an Gehirn- und Rückenmarksblutungen leiden. Da die Hirnblutungen um das verlängerte Mark besonders ausgedehnt sind, müsse ein Zusammenhang zwischen ihnen und den apnoischen Anfällen oft bestehen. FISCHER-WASELS nennt als Folgen der geburtstraumatischen Hirnblutungen u. a. Anfälle von Asphyxie und Cyanose, Singultus, Gähnen und Aufschreien. Ebenso gehören nach v. REUSS Atemstörungen und Singultus zu den Folgen der Hirnblutungen.

Die einzigen mir bekannten histologischen Untersuchungen stammen von LUMSDEN, der bei 2 Neugeborenen, die im apnoischen Anfall gestorben waren, den Hirnstamm mikroskopisch untersuchte. Er fand kleinste Blutungen in der Brücke an der Stelle der Atemzentren und führte auf sie die tödliche Atemstörung zurück. Zweifellos, so sagen KIRKWOOD und MYERS daraufhin, bilden die Blutungen eine unbekannte Todesursache bei bestimmten Säuglingen. Diese Behauptung ist ungenügend gestützt. Blutungen sind nach SCHWARTZ gerade bei Frühgeburten ungemein häufig, so daß erst noch zu zeigen wäre, daß sie bei den apnoischen Anfällen immer und sonst nie in der Gegend der

Atemzentren zu finden sind. Da der erwähnten Arbeit Atemkurven und Abbildungen des histologischen Befundes fehlen, ist es nicht möglich zu einem Urteil zu kommen.

Ähnlich wie die erwähnten Forscher führt DOLLINGER die „Asphyxie“ auf eine traumatische Blutkreislaufstörung des Gehirns zurück. Nach ihm gibt es in der Atmung alle Übergänge von der verlangsamten zur beschleunigten und von der oberflächlichen zur vertieften; gelegentlich werden aussetzende, schnappende oder von Aufschreien und Seufzen begleitete Atemzüge beobachtet. Alle Atemformen, die überhaupt beim Neugeborenen zu finden sind, werden von DOLLINGER auf geburtstraumatische Hirnblutungen zurückgeführt. Dabei glaubt er selbst, daß die Angaben von LUMSDEN noch weiterer Klärung bedürfen.

Trotz dieser Schwierigkeiten ist die Annahme, daß die Atemstörungen der Frühgeburten durch Hirnblutungen zustande kommen, heute weit verbreitet. MEYER und NASSAU sagen z. B.: „selbst geringfügige Blutungen in die Medulla oblongata können zum Tode führen“. Ich glaube nicht, daß die bisher vorliegenden Befunde zu einem so weitgehenden Schluß berechtigen.

YLPPÖ bezeichnet den Begriff der „Lebensschwäche“ als leeres Schlagwort. WOHLWILL hält es dagegen für keinen Fortschritt, wenn nun die frühere Diagnose „Lebensschwäche“ oder „Frühgeburt“ einfach durch „Geburtstrauma“ ersetzt würde, etwa auf Grund einiger unbedeutender Blutaustritte in nicht lebenswichtige Teile. Die Angaben der amtlichen Todesursachenstatistik stützen sich nicht einmal auf Sektionen und können deshalb keinesfalls eine brauchbare Grundlage für die Ermittlung der Todesursachen geben. Bis heute ist trotz allem, was darüber geschrieben wurde, kein einziges Zeichen bekannt, an dem der Kliniker eine geburtstraumatische Hirnblutung erkennen könnte, wenn nicht gerade der Schädel selbst zertrümmert ist. Ich halte deshalb die Diagnose geburtstraumatische Hirnblutung als Todesursache nur für zulässig, wenn die Blutungen in lebenswichtige Hirnteile histologisch einwandfrei nachgewiesen sind und die anderen Organe als gesund befunden wurden. Genau das Gleiche gilt übrigens für den Befund von Fettkörnchenzellen im Gehirn, wie schon von HOOK betont wurde. Die vorliegenden Mitteilungen leiden aber zum großen Teile daran, daß uns zwar über die Gehirnbefunde ausführlich, *über die anderen Organe überhaupt nicht berichtet wird*. Pathologen, die umfassender untersucht haben, kommen zu ganz anderen Ergebnissen.

Während nach SCHWARTZ die Todesursache der Neugeborenen so gut wie stets in den Hirnblutungen zu finden ist, gibt uns KLIMKE eine völlig abweichende Todesursachenstatistik. Er fand nämlich unter 1031 Neugeborenen:

1. Mißbildungen	in 6,2%
2. Geburtsverletzungen	in 14,0%
3. Geburtshilfliche Operationen	in 6,5%
4. Komplikationen seitens des Kindes während der Geburt	in 20,0%
5. Komplikationen seitens der Mutter	in 9,6%
6. Allgemeine Atrophie (wozu auch Lebensunfähigkeit infolge anatomischen Baues gerechnet wird)	in 22,2%
7. Unbekannte Ursachen	in 21,5%

Unter 43 Frühgeburten, über die HOTTINGER berichtet, ergab die Sektion nur einmal eine intrakranielle Blutung als Todesursache, während z. B. Lungen-

entzündung 13 mal die Todesursache bildete. Ebenso fand HOOK unter 54 Neugeborenen in 26 Fällen Lungenerkrankungen.

Mit diesen Angaben stimmen meine klinischen Beobachtungen überein, nach denen bei Frühgeburten eine Allgemeinschädigung leicht zu bedrohlichen Atemstörungen führt. Die Annahmen von SCHWARTZ sind dagegen mit diesen pathologischen-anatomischen Befunden unvereinbar.

Wer die Unreife des Atemzentrums als Ursache für die Atemstörungen der Frühgeburten ablehnt und statt dessen eine geburtstraumatische Hirnblutung annimmt, setzt sich außerdem mit folgenden, oben näher ausgeführten Tatsachen in Gegensatz:

Auftreten von Schnappatmung bei unreifen Früchten, die durch Kaiserschnitt gewonnen wurden.

Auftreten von periodischer Atmung und von Singultus vor der Geburt.

Vorübergehendes Auftreten von periodischer Atmung bei gesunden Kindern nach der Nahrungsaufnahme und im Schläfe.

Auftreten von Schnappatmung während des Sterbens jenseits der Neugeborenenzeit.

Sehr häufiges Auftreten von Singultus bei gesunden Säuglingen.

Auftreten der gleichen niederen Atemformen im Tierversuch.

Die Vertreter der Lehre vom Geburtstrauma haben sich bisher mit diesen Schwierigkeiten, die ihrer Ansicht entgegenstehen, nicht auseinandergesetzt.

Zusammenfassung:

Der Aufbau des Atemzentrums beim Menschen.

Unser Wissen über das Atemzentrum stammt bisher fast ausschließlich aus Tierversuchen, da der Forschung am Menschen große Schwierigkeiten entgegenstehen. An menschlichen Frühgeburten bietet sich nun eine willkommene Gelegenheit, den Aufbau und die Tätigkeit des menschlichen Atemzentrums näher zu untersuchen und mit den Tierbefunden zu vergleichen. Dabei ergibt sich folgendes:

Das Atemzentrum des Menschen bildet eine physiologische, keine anatomische Einheit. Es setzt sich aus mehreren, physiologisch voneinander abgrenzbaren Bestandteilen zusammen, die sich entwicklungs- und stammesgeschichtlich in der Weise gebildet haben, daß die älteren den jüngeren untergeordnet sind und durch deren Tätigkeit gehemmt werden. Bei Frühgeburten zerfällt das unreife Atemzentrum leicht in seine Bestandteile, indem die jüngeren Teile vorübergehend aussetzen, so daß die älteren Teile enthemmt werden. So entsteht eine Notatmung, die nur von den älteren Bestandteilen gesteuert wird. Es ist dabei auch ein Block im Atemzentrum möglich, derart daß nach Fortfall der Hemmungen zwei Unterzentren gleichzeitig und mehr oder weniger unabhängig voneinander die Atmung beeinflussen.

Die wichtigsten Bestandteile des Atemzentrums sind neben dem jüngsten Zentrum, das die höchste Atemform regelt, das Periodenzentrum, das mit einem Zentrum für periodische Bewegungen eng verknüpft ist, weiter das Schnappzentrum, das Singultuszentrum und das Zentrum der Kehlkopfbewegungen. Die vergleichende Physiologie liefert Anhalte dafür, daß sich die

meisten dieser Zentren stammesgeschichtlich nacheinander gebildet haben. Auch beim Tier tauchen unter bestimmten Bedingungen als Notatmung niedere Atemformen wieder auf, um das Leben noch nach Aussetzen der höheren Zentren zu erhalten.

Das Selbständigwerden einzelner Bestandteile des Atemzentrums ist durchaus nichts Seltenes, dürfte vielmehr gelegentlich bei jedem Menschen vorkommen. Die häufigsten Gelegenheiten dafür sind Geburt und Sterben, Schlaf und Singultusanfall. Darüber hinaus begünstigen bestimmte Krankheiten den Zerfall des Atemzentrums, so beim Erwachsenen Herzkrankheiten, beim Kinde Hirnhautentzündungen und bei Frühgeburten, deren unreifes Atemzentrum am empfindlichsten ist, alle ernsteren Schäden, von denen das Kind betroffen wird.

Die Frühsterblichkeit wird in ihrem größten Teil auf die Empfindlichkeit des unreifen Atemzentrums zurückgeführt.

II. Der Turmschädel als Konstitutionsanomalie und als klinisches Symptom.

Von

HANS GÜNTHER - Leipzig.

Mit 8 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	41
Einleitung	50
A. Der Turmschädel als Konstitutionsanomalie	50
I. Der Turmschädel als intuitives Merkmal, Historik und Terminologie	51
II. Die metrischen Indizien des Turmschädels	53
III. Die Häufigkeit des Turmschädels	60
IV. Beziehungen zur Rassenkonstitution	61
V. Beziehungen zum Lebensalter und Geschlecht	62
VI. Frage der Erbllichkeit	63
VII. Die Entstehung des Turmschädels.	66
1. Allgemeine Ätiologie	66
2. Spezielle Ätiologie	71
a) Fehlerhafte Erbanlage (genetische Konstitutionsanomalie)	71
b) Embryonale Entwicklungsstörung	72
c) Postembryonale, exogen bedingte Deformationen	72
α) Geburtstrauma und andere Verletzungen	72
β) Deformierende Einflüsse im 1. Lebensjahr	72
γ) Artefizielle Deformationen	73
d) Pathogenetische Theorien	73
VIII. Zusammenfassung	75
B. Die klinische Bedeutung des Turmschädels	76
I. Der Turmschädel als singuläre Anomalie	76
1. Kraniodysplasie	77
2. Neuropathologie	82
3. Weitere Kombinationen	86
4. Spezielle Turmschädelformen und Kombinationsformen	89
5. Differentialdiagnose	93
II. Konstitutionelle Anomaliekomplexe	94
Gruppe 1. Dyskranio-Dysopie	94
1. Klasse Trigonokranio-Dysopie	95
2. „ Skaphokranio-Dysopie	95
3. „ Sphenokranio-Dysopie	95
4. „ Akrokranio-Dysopie	96
Gruppe 2. Akrokranio-Dyshämie	108
Gruppe 3. Dyskranio-Dysphalangie	112
1. Klasse. Akrokranio-Dysphalangie	113
2. „ Sphenakrokranio-syndaktylie	115
Gruppe 4. Dysplasia osteo-neuro-endocrina	125

Literatur.

- ADROGUÉ et BALADO: Hypertens. crânienne. *Annales d'Ocul.* **162**, 688 (1925).
- AICHEL, O.: Zur Frage der Entstehung abnormer Schädelformen. *Verh. Ges. phys. Anthrop. Stuttgart* **1926**, 16.
- ALEXANDER: Turmschädel. *Münch. med. Wschr.* **1903**, 1534.
- ALGYOGYI: (Ges. Ärzte Wien.) *Wien. med. Wschr.* **1908**, 1548; (Ges. inn. Med.) *Wien. med. Wschr.* **1908**, 1941.
- ALMOND: (Exophthalmic oxycephaly). *St. Louis alienist a. neur.* **31**, 487 (1910).
— *Brist. med.-chir. J.* **28**, 118 (1910).
- AMBIALET: Deformation cran.-cérébrale. *Annales d'Ocul.* **34**, 321 (1905).
- AMMON v.: Krankheit des menschlichen Auges, Bd. 3, S. 5, Abb. 2.
- ANTON, G.: Behandlung der Neuritis bei Turmschädel. *Münch. med. Wschr.* **1909**, 1725.
— Stauungspapille bei Turmschädel. *Mschr. Psychiatr.* **39**, 333 (1916).
- APERT, E.: Acrocéphalo-syndactylie. *Soc. méd. Hôp.*, 21. Okt. 1906. *Gaz. Hôp.* **1906**, 1758; *Bull. Soc. méd. Hôp.* **39**, 1669 (1923). (Ref. *Zbl. Neur.* **36**.)
— Acrocéph. assoc. à des malform. des coudes. *Presse méd.* **1926**, 1290.
— et Mlle E. BACH: Oxycéphalie; calotte crân. en réseau *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **52**, 970 (1928).
— et REGNAULT: *Bull. Soc. méd. Hôp.* 1929, **53**, 832, *Presse méd.* **1929**, 870.
- ARISTOPHANES: *Scholast. Thesmophor* 175.
- ARNDT: *Lehrbuch der Psychiatrie*, 1883, S. 573.
- ARNOLD, A.: Körperuntersuchungen an 1556 Leipziger Studenten. *Z. Konstit.lehre* **15**, 43 (1929).
- ASCHNER, BERTA: Zur Erbbiologie des Skelettsystems. *Z. Konstit.lehre* **14**, 129 (1928).
- ASSMANN, H.: *Röntgendiagnostik*, 2. Aufl., S. 677. 1922.
- ATGIER: Obs. d'oxycéphalie. *Bull. Soc. Anthrop.* **1901**, 75.
- BABÈS, V.: Sur certaines anomalies congén. de la tête, déterminant une transformation sym. des 4 extrém. (acrométagenèse). *C. r. Acad. Sci. Paris* **138**, 175 (1904).
— *Soc. méd. Bucarest* **1908**.
- BACKMAN: Skaphocephalie. *Anat. H.* **37**, 221 (1908).
- BAHRDT, H.: Turmschädel usw. *Münch. med. Wschr.* **1920**, 464.
- BALDENWECK et MOUZON: Malformat. multiples etc. *Rev. d'Oto-Neuro-Ocul.* **4** (1926); (*Zbl. Neur.* **44**.)
- BARDET, G.: Syndrome d'obésité infant. avec polydactylie et rétinite pigment. Thèse de Paris 1920.
- BARKAN, G.: Turmschädel und Resistenzverminderung der Erythrocyten. *Klin. Wschr.* **1923**, 929.
- BARRÉ, J. A., WENGER et ALFANDARY: L'oxycéphalie. *Rev. d'Otol. etc.* **7**, 493 (1929).
— et E. WORINGER: Oxycéphalie avec atrophie optique et troubles vestibulaires. *Rev. d'otol.* 1930, **8**, 465.
- BARTELS: Turmschädel. *Med. Klin.* **1921**, 670.
- BAUER, J.: *Konst. Disposition zu inneren Krankheiten*, 3. Aufl., S. 245 u. 473. Berlin 1924.
- BAUMGÄRTNER, K. H.: *Krankenphysiognomie*, S. 189. Stuttgart 1842.
- BEAUMONT, W. M.: Oxycephaly. *Trans. ophthalm. Soc. U. Kingd.* **30**, 44 (1910).
- BECK, H. G. (Baltimore): The Laurence-Biedl syndrome. *Endocrinology* **13**, 375 (1929).
- BEDELL, A. J.: Oxycephalus. *J. amer. med. Assoc.* **68**, 1979 (1917).
- BEHR, C.: Sehnervenveränderungen bei Turmschädel. *Neur. Zbl.* **1911**, 66.
- BENEDIKT, M.: Lokalisation der Gehirnfunktion. *Wien. Klin.* **1883**, H. 5.
— Schädelmessung. *Realencycl. (Eulenburg)*, Bd. 21. 1899.
- BÉNO: Syndact. congénit. Thèse de Nancy 1888. *Zit. BIGOT*.
- BERKHAN: Trigonocéphalie. *Arch. f. Anthrop.* **1909**.
- BERNHARDT, H.: Beiträge zur LAURENCE-BIEDLSchen Krankheit. *Z. klin. Med.* **107**, 488 (1928).
- BERTOLOTI: Etude du syndrome oxycéphalique. *Nouv. Iconogr. Salpêtr.* **25**, 1 (1912).
— Polydactylie etc. *Nouv. Iconogr. Salpêtr.* **27**, 11 (1914).
— Syndrome oxycéph. ou syndrome craniosynost. *pathol. Presse méd.* **1914**, 332.
— et BOIDI TROTTI: Acrocefalosindat. *Giorn. Acad. med. Torino* **1915**. *Zit. BIGOT*.

- BERTRAM: Verslg rhein.-westfäl. Augenärzte. Wien. med. Wschr. **1908**, 1555.
- BIANCHINI, A.: Caso di acrocef. sindatt. Radiol. med. **14**, 1 (1927).
- BIEDL, A.: Verh. Kongr. inn. Med. Wiesbaden **1922**.
— Physiologie und Pathologie der Hypophyse. Wiesbaden 1922.
- BIGOT: Acrocéph. syndactylie. Thèse de Paris **1922**.
- BOENHEIM, F.: Zur Kenntnis der LAURENCE-BIEDLSchen Krankheit. Endokrinol. **4**, 263 (1929).
- BOLK, L.: Prämatüre Obliteration der Nähte usw. Z. Morph. u. Anthrop. **21** (1919).
— Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1926**. (Ref. Zbl. Neur. **46**.)
- BONABA E BANZÁ: Rev. med. Rosario **3**, 419 (1928).
- BOSTOCK, J.: Acrocephaly with assoc. syndactylism. Med. Journ. Austral. **1**, 572 (1928).
- BUSSOLA: Riv. oto-neur.-oft. **5**, 503 (1928).
- BOURNEVILLE et BONCOURT: Oxytrigonocéphalie, épilepsie et atroph. opt. C. r. Bicêtre **1895**.
— et NOIRE: Progr. méd. **1896 II**, 20.
— Bull. Soc. Anthropol. **1902**, 32.
- BRAY, A.: Oxycephaly and optic atrophy. Ann. of Ophthalm. **21**, 1 (1912).
- BRONSON: Brit. J. Ophthalm. **2** (1918).
- DE BRUIN, J.: Acrocéphalosyndactylie. Acta paediatr. (Uppsala) **5**, 280 (1926).
- BULLINGER, Fr.: Über Sehnervenatrophie bei Turmschädel. Diss. München 1907.
- BUTTERWORTH: Oxycephaly. Amer. J. Obstetr. **1916**, 553.
- CALORI: Resoc. acad. med. Bologna **2** (1881). Zit. BERLOTTI **2**.
- CAMERON: Case of oxyceph. with sym. poly-syndact. Proc. roy. Soc. med. Lond. **12**, sect. stud. dis. child. **8** (1918).
- CAMUS: Bull. Soc. Biol. **1903**, 1555. Zit. BIGOT.
- CARPENTER, G.: Two sisters showing malformations of the skull etc. Rep. Soc. Childr. Dis. **1**, 110 (1901); Lancet **1901 I**, 863.
— Acrocephaly etc. Proc. roy. Soc. Med. **2**, sect. childr., 45 u. 199 (1909).
— Trans. ophthalm. Soc. Lond. **29**, 157 (1909).
- CARUS, C. G.: Symbolik der menschlichen Gestalt. 2. Aufl. Leipzig 1858.
- CASAZZA: Gazz. Osp. **42**, 988 (1926). Ref. Fortschr. Röntgenstr. **35**, 815 (1927).
- CAUSADE, L. et NICOLAS: Contribution à l'étude de l'acrocéph.-syndact. Paris méd. **1929 II**, 399.
- CHAILLOUS: Annales d'Ocul. **158**, 100 (1921).
- CHARON et COURBON: Oxycéphalie. Nouv. Iconogr. Salpêtr. **26**, 423 (1913).
- CHIASSERINI, A.: Contribution allo stud. dell'acrocefalo-sindattilia. Bull. e atti reale Accad. med. Roma **52** (1926). (Ref. Zbl. Neur. **45**.)
- CHVOSTEK, F.: Morbus Basedowii. Berlin 1917.
- COATS, G.: Case of oxycephaly. Trans. ophthalm. Soc. Lond. **27**, 211 (1907).
- COHEN, C.: Hochgradiger Exophthalmus usw. Klin. Mbl. Augenheilk. **44**, **II**, 517 (1906).
- COHEN, H.: Oxycephaly. Lancet **1923 I**, 544.
- COHEN, SOLIS u. WEISS: Dystroph. adiposo-genit. etc. Amer. J. med. Sci. **169**, 489, 1925.
- COLDSTREAM, J. A.: Case of oxycephaly. Edinburgh med. J. **34**, 357 (1927).
- COMBY: Acrocéphalo-syndactylie (Rev. gén.). Arch. Méd. Enf. **19**, 35 (1916).
— Acrocéphalie. Arch. Méd. Enf. **21**, 476 (1918).
— Dysostose cranio-fac. Arch. Méd. Enf. **30**, 283 (1927)
— Oxycéph. avec luxat. oeil droit. Arch. Méd. Enf. **30**, 285 (1927).
— Bull. Soc. méd. Hop. Paris **43**, 26 (1927).
- COPPOLA, A.: Acrocefalosindat. Riv. Pat. nerv. **24**, 283 (1919).
- CORDS, R.: Stauungspapille. Münch. med. Wschr. **1924**, 1678.
- COSMETTATOS, G. F.: Oxycéph. et atroph. nerv. opt. Rev. gén. Ophtalm. **38** (1924). (Zbl. Neur. **40**, 433).
- CYON, E. v.: Bull. Acad. Méd. Paris **40**, 444 (1898).
- DARIER: Obs. de rétinite pigm. etc. Arch. d'Ophtalm. **7**, 170 (1887).
- DAVIS, B.: Acrocephalo-syndact. J. nerv. Dis. **42**, 567 (1915).
— Amer. J. Dis. Childr. **9**, 446 (1915).
- DAVIS, F. A.: Tower skull. Amer. J. Ophthalm. **8**, 513 (1925).
- DEBRÉ, R. et PETOT: Dysost. cranfac. etc. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **42**, 1221 (1926).
— Arch. Méd. Infant. **30**, 274 (1927).
- DENK, W.: (Encephalographie.) Zbl. Chir. **1928**, H. 2.

- DENZLER, ED.: Über eine eigenartige Form der Dystrophia adip.-genit. Jb. Kinderheilk. **107**, 35 (1925).
- DEUSCH, G.: Cerebrale Fettsucht. Dtsch. Z. Nervenheilk. **87**, 117 (1925).
- DIZEUR, J.: Contribution à l'étude de la turricéphalie. Thèse de Lyon **1914**.
- DOCK, G.: Oxycephaly and exophth. Contrib. W. OSLER, 1919. Zit. GREIG.
- DODD and MC MULLEN: Congen. deform. of the skull. Lancet **1903 I**, 1665.
- DONAGGIO: Oxicefalia. Riv. otol. ecc. **1924**. (Ref. Zbl. Ophthalm. **14**.)
- DOLLINGER, A.: Beiträge zur Ätiologie des Schwachsinn. Monogr. neur. psychiatr. **H. 23**. Berlin 1921.
- DORFMANN: Arch. f. Ophthalm. **68** (1908).
- DORRELL, S. A.: Oxycephaly with optic atrophy. Trans. ophthalm. Soc. Lond. **30**, 158 (1910).
- DUBRISAY, L.: Bull. Soc. Obstétr. Paris **1898**. Zit. BIGOT.
- DUHL: Broge. Zit. BIGOT.
- DZIERZYNSKY: Dystroph. periost. hyperplast. famil. Z. Neur. Orig. **20**, 547 (1913).
- EDLING, L. (Lund): Acrocephalo-syndactylie. Communication 2. internat. Congr. Radiol. Stockholm **1928**, 70.
- EGTERMAYER: Turmschädel. Dtsch. med. Wschr. **1922**, 885.
- ELSCHNIG, A.: Resektion des Canal. opt. bei Turmschädel. Med. Klin. **1924**, 1283; Klin. Wschr. **1922**, 1862.
- ENGEL, JOS.: Schädelformen. Prag 1851. Nr. 35, Taf. 3, Abb. 7.
- ENSLIN, FR.: Augenveränderungen bei Turmschädel. Graefes Arch. Ophthalm. **58**, 151 (1904).
- Erwiderung auf die Arbeiten von KRAUSS. Z. Augenheilk. **18 II**, 542 (1907).
- ESKUCHEN: Zur Genese der Sehnervenatrophie bei Oxycephalen. Münch. med. Wschr. **1912**, 2722.
- EVANS, J.: Case of towerskull. Trans. ophthalm. Soc. U. Kingd. **43**, 631 (1923).
- FÄBER, H.: Import. of early diagn. in oxyceph. California Med. **1924**. (Ref. Zbl. Neur. **40**, 776.)
- and TOWNE: Early craniectomy as a prevent. meas. in oxyceph. Amer. J. med. Sci. **173**, 701 (1927).
- FABRY: Turmschädel. Med. Klin. **1921**, 1159.
- FALTA, W.: (Ges. inn. Med. Wien.) Wien. med. Wschr. **1908**, 310.
- Erkrankungen der Blutdrüsen, S. 249. Berlin 1913.
- FARNÉS, ROZ.: Tumor hipofisario etc. Rev. clin. Madrid **1913**. Zit. BERTELOTTI 2.
- FEER: Turmschädel usw. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1915**, 630.
- FINI: Caso di acrocefalosi. Bull. Sci. Méd. **1920**. Ref. Arch. Méd. Enf. **25**, 183 (1922).
- FINKELSTEIN: In PFAUNDLER-SCHLOSSMANN, Handbuch der Kinderkrankheiten, Bd. 3, S. 56. 1910.
- FISCHER u. MOLLISON: In „Anthropologie“, Schwalbe-Fischer S. 62. Leipzig 1923.
- FLETCHER, H. M.: 4 cases of oxycephaly. Quart. J. Med. **4**, 385 (1910).
- FLOURNOY: Paralysie gén. chez une oxycéphalique. Nouv. Iconogr. Salpêtr. **28**, 15 (1918).
- FOLINEA, G.: Arch. Ottalm. **19**, 667 (1912).
- FORESTI, G.: Caso di turricefalia. Pediatria **31**, 90 (1923); (Ref. Zbl. Ophthalm. **10**.)
- FORD, R.: Case of oxycephaly. Ophthalmoscope **5**, 199 (1907).
- FOURNIER, A.: Syph. héréd. tard. Paris 1886.
- FOURNIER, E.: Thèse de Paris **1898**. Zit. BIGOT.
- Malformat. cran. chez les hérédo-syph. N. Iconogr. Salpêtr. **11**, 238 (1898).
- FRANKE: Zit. J. BAUER.
- FRASSETTO: Atti Soc. roman Antrop. **11** (1905). Zit. BERTELOTTI 1914.
- FRENKEL et DIDE: Revue neur. **1913**.
- FREUD: Acrocephalosyndact. Klin. Wschr. **1925**, 1525.
- FREYMAN, GRETE: Hereditärer hämolytischer Ikterus usw. Klin. Wschr. **1922**, 2229.
- FRIEDENWALD, H.: Cranial deformity a. opt. nerv. atrophy. Amer. J. med. Sci. **105**, 529 (1893).
- FRIGERO: Ref. Zbl. Ophthalm. **1925**, 634.
- FUCHS: Lehrbuch der Augenheilkunde, 12. Aufl. 1910.
- GADELIUS: Acroceph. syndact. Nord. med. Ark. (schwed.) **15**, H. 6, 1 (1915). Zit. BIGOT.

- GÄNSSLEN: Hämolytischer Ikterus. Dtsch. Arch. klin. Med. **140**, 210 (1922).
 — Hämolytischer Ikterus und hämolytische Konstitution. Klin. Wschr. **1927**, 929.
 — ZIPPERLEIN u. SCHÜZ: Die hämolytische Konstitution. Dtsch. Arch. klin. Med. **146**, 1 (1925).
- GALENOS: Comment. I. Hippocratis lib. 6. Epidem. ED. KÜHN, Bd. 17, Teil I, S. 821.
- GANTER, R.: Körperlicher Befund bei 345 Geisteskranken. Allg. Z. Psychiatr. **55**, 495 (1898).
- GATTI, C. A.: Acrocefalosindat. Gaz. Osp. **47** (1926). Ref. Zbl. Neur. **46** 75.
- GENIS, L.: Arch. Oftalm. (russ.) **3** (1927). Ref. Zbl. Neur. **48**.
- GÖTT: Eigenartige Dysostose des Schädels. Arch. Kinderheilk. **78**, 216 (1926).
- GOLDHAMER u. SCHÜLLER: Vertikale und horizontale Ebene des Kopfes. Fortschr. Röntgenstr. **33**, 183 (1925).
 — — Variationen im Bereiche der hinteren Schädelgrube. Fortschr. Röntgenstr. **35**, 1163 (1927).
- GOLDSTEIN, L.: Radiogenic microcephaly. Arch. of Neur. **24**, 102 (1930).
- GORDON, A.: Optic nerv changes etc. N.-Y. med. J. **93**, 7 (1911).
- GRAEFE, A. v.: Über Neuroretinitis und gewisse Fälle fulmin. Erblindung. Arch. f. Ophthalm. **12**, 114 (1866).
- GREIG, D.: Hypertelorism. Edinburgh med. J. **31**, 560 (1924).
 — Oxycephaly. Edinburgh med. J. **33**, 189, 280 u. 357 (1926).
 — Skull of mongol. imbec. Edinburgh med. J. **34**, 253 (1927).
- GRIEBEN, TH.: Die Sehnervenveränderungen durch Turmschädel. Diss. Rostock 1908.
- GROENOW: In GRAEFE-SÄMISCH Handbuch der gesamten Augenheilkunde, 1901.
- GRUNMACH: s. HIRSCHBERG.
- GUARINI, C.: Consid. su 3 casi di oxicefalia. Radiol. med. **11**, 580 (1924). Ref. Zbl. Neur. **40**, 776.
- GUÉNIOT: Microcéphalie etc. Bull. Acad. méd. Paris **22**, 407 (1889).
- GÜNTHER, H.: 1. Grundlagen der biologischen Konstitutionslehre. Leipzig: Georg Thieme 1922.
 2. Normierung einiger Körpermaße. Z. Konstit.lehre **12**, 716 (1926). 3. Über die Grenzen des biologischen Normbereiches. Dtsch. med. Wschr. **1927**, 396. 4. Grundprobleme der Konstitutionsforschung. Würzburg. Abh. **6**, H. 3 (1929). 5. Die konstitutionellen Varianten der Schädelform usw. Virchows Arch. **278**, 309 (1930). 6. Beitrag zur Bionomie des Wachstums. Biol. Zbl. **44**, 300 (1924). 7. Die klinische Bedeutung der Größbestimmung usw. Dtsch. Arch. klin. Med. **161**, 18 (1928). 8. Die klinische Bedeutung der Ellipsenform der Erythrocyten. Dtsch. Arch. klin. Med. **162**, 215 (1928). 9. Bedeutung des nosologischen Sexualdualismus usw.. Mschr. Psychiatr. **61**, 1 (1926). 10. Bedeutung der Sexualdisposition bei Erkrankungen des Nervensystems. Dtsch. Z. Nervenheilk. **89**, 1 (1926). 11. Über Generationsrhythmen. Z. Konstit.lehre **9**, 60 (1923). 12. Die biologische Bedeutung der Inversionen. Biol. Zbl. **43**, 175 (1923).
- GUILDAL: Mitgeteilt von ASCHNER.
- HAARDT, W.: Turmschädel. Mschr. Ohrenheilk. **58**, 367 (1924).
- HAECKER, V.: Eigenschaftsanalyse. Jena 1918.
- HÄNEL, H.: Turmschädel und Sehnervenatrophie. Klin. Wschr. **1925**, 1569.
- HALLOWAY, T. B.: Towerskull. Trans. coll. phys. Philadelphia **36**, 305 (1914).
- HAMADA, S.: Klinische Beobachtungen über einen Fall von Turmschädel. Nagasaki Jgak. Zassi **8**, 624 (1930). Autoref. Zbl. Neur. **57**.
- HANHART: Dysostosis cran. facialis. Münch. Med. Wschr. **1925**, 619.
- HANOTTE: Anat. pathol. de l'oxycéphalie. Thèse de Paris **1898**.
- HANSELL: Amer. J. Ophthalm. **8**, 374 (1925).
- HANSEN: Hosp. tid. (dän.) **63**, 417 (1920).
- HARMAN, N. B.: Exophthalmos etc. Trans. ophthalm. Soc. Lond. **25**, 106 (1905).
- HAULTAIN: Transact. Edinburgh. obstetr. Soc. **20**, 13 (1895).
- HEIDENHAIN, M.: Formen und Kräfte in der lebenden Natur. Berlin 1923.
- HEINZ u. PAPE: Biologische Bedeutung der Impress. digit. Z. Konstit.lehre **11**, 327 (1925).
- HERZLINGER: Diss. Tübingen 1899.
- HERZOG, TH.: Zur Pathologie des Turmschädels. Beitr. klin. Chir. **90**, 464 (1914).
- HEUBNER, O.: Turmschädel. Charité-Ann. **34**, 259 (1910).
- HEUVEN VAN u. OLTMAANS: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1924**, 1958. (Kongreßzbl. inn. Med. **40**.)
- HILDEBRAND, O.: Arch. klin. Chir. **124**, 199 (1923).

- HIPPEL v.: (Diskuss.) Ber. 36. Verslg ophthalm. Ges. Heidelberg 1910, 161. — Zbl. f. Ophthalm. 6.
- HIPPOKRATES: Epidem. lib. 6. ED. KÜHN Bd. 3, S. 583).
- HIRSCHBERG: Sehnervenleiden bei Schädelmißbildungen. Zbl. Augenheilk. 1883 u. 1885. — u. GRUNMACH: Turmschädel. Berl. klin. Wschr. 1909, 191.
- HOCHGESCHURZ: Zbl. Ophthalm. 1, 26 (1914).
- HOCHSINGER, K.: Fall von angeborenem Turmschädel. Mschr. Kinderheilk. 12, 502 (1914).
- Prognose der angeborenen Syphilis. Erg. inn. Med. 5, 84 (1910).
- HOEVE VAN DER: Roentgenography etc. Amer. J. Ophthalm. 8, 101 (1925). Ref. Zbl. Neur. 41, 808.
- HOFFA, TH.: Mißbildungen des Skelettsystems. Jb. Kinderheilk. 101, 108 (1923).
- HOLL: Akrocephalie. Mitt. anthrop. Ges. Wien 13 (1883).
- HOLLOWAY: Towerskull. Trans. coll. phys. 36, 305 (1914).
- HULSIUS: 1616. Zit. GRIMM.
- HUNTER, D.: Osteogenes imperf. Lancet 1927 I, 9.
- HURLER, G.: Typ multipler Abartungen usw. Z. Kinderheilk. 24, 222 (1920).
- HUTCHINSON, J.: Trans. clin. Soc. Lond. 9, 15 (1876).
- HUTCHINSON, R.: R. soc. of med. Lancet 1910, I, 1202.
- HUXLEY, T. H.: J. Anat. a. Physiol. 1, 77 (1867).
- JAENICKE, W.: Die Augenveränderungen beim Turmschädel. Diss. Rostock 1911.
- JANSEN: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 2, 5864 (1928).
- JAKSCH, v. R.: Über Adipos. cerebralis und Adipos. cerebrogenitalis. Med. Klin. 1912, 1931.
- JENTSCH, E.: Degenerationszeichen bei Unfallnervenkrankheiten. Neur. Zbl. 1913, 1138.
- JEWESBURY and SPENCE: Oxycephaly. Lancet 1920 II, 1202.
- — Oxyceph. a. acrocephaly etc. Proc. roy. Soc. Med. 14, sect. child., 27 (1921).
- ISCHREY: Turmschädel. Klin. Mbl. Augenheilk. 60, 112 (1918).
- ISOLA, BUTTLER: Oxycéph. et nanisme. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1920, 1122.
- JÜTTERMANN, J. L.: Fall von Turmschädel. Diss. Göttingen 1920.
- JUNIU u. ARNDT: Progressive Paralyse. Arch. f. Psychiatr. 44 (1908).
- KEMÉNYFFI: Turmschädel mit Hydrocephalus. Gyógyázat (ung.) 1926 (Zbl. Neur. 44.)
- KLAUSNER, F.: Mißbildungen der menschlichen Gliedmaßen. Wiesbaden 1900.
- KLEINSCHMIDT: Turmschädel. Dtsch. med. Wschr. 1920, 643.
- KNECHT: Verbreitung phys. Degeneration usw. Allg. Z. Psychiatr. 40, 584 (1883).
- KOSCHIERS: Mitgeteilt von J. BAUER.
- KRAUS: Zur Kasuistik Sehnerv. usw. Diss. Gießen 1902.
- KRAUS, W.: Turmschädel und Sehnervenatrophie. Münch. med. Wschr. 1907, 101.
- Über Veränderungen am Sehorgan usw. Z. Augenheilk. 17, 432 u. 536 (1907) —.
- Bemerkungen. Ibid. 18 II, 547 (1907).
- KRETSCHMER, E.: Körperbau und Charakter, S. 33. Berlin 1922.
- KREYENBERG, G. u. SCHWISOW: Beziehung des Hutchinson-Zahnes usw. Z. Neur. 127, 188 (1930).
- KÜSTNER: Trigenocephalie. Virchows Arch. 83, 58 (1881).
- KÜTTNER, K.: Angeborener Turmschädel. Münch. med. Wschr. 1913, 2209.
- Handbuch der praktischen Chirurgie von GARRÉ, KÜTTNER, LEXER, 5. Aufl. 1920, I.
- LAGE et FREIRE (Lissabon): Turricefalia etc. Arqu. de Pediatr. 1921. Ref. Arch. Méd. Enf. 25, 183 (1922).
- LANDSBERGER, R.: Einfluß der Zähne auf die Entwicklung des Schädels. Arch. f. Physiol. 1911, 433.
- LANGMANN, A. G.: Acroceph. assoc. with. syndact. Arch. of Pediatr. 41, 699 (1924).
- LANGE, W.: Beitrag zur Dystrophia adipos.-genit. Allg. Z. Psychiatr. 86, 398 (1927).
- LANTÉJOUL et WALTER: Bull. Soc. Anat. Paris 17, 529 (1920).
- LARSEN, H.: Die Schädeldeformität mit Augensymptomen. Klin. Mbl. Augenheilk. 51, 145 (1913).
- LAURENCE and MOON: (Retinit. pigm.) Ophthalm. Rev. Lond. 2, 32 (1866).
- LEBER: Krankheiten der Netzhaut. Handbuch der gesamten Augenheilkunde. Bd. 7, II, 1916.
- LEHNDORFF: Turmschädel. Jb. Kinderheilk. 68, 92 (1908).
- Wien. med. Wschr. 1908, 766.
- LEMOs, M.: Gigantisme etc. N. Iconogr. Salpetr. 24, 1 (1911).

- LEHNOSSÉK: Nahtverknöcherung im Kindesalter. Arch f. Anthrop. **43** (1916).
- LENOBLE et AUBINEAU: Revue neur. **1901**, 393.
- LERNER, M. L.: Oxycephaly. Amer. J. Ophthalm. **8**, 543 (1925).
- LESNÉ, E.: R. CLÉMENT et GILBERT-DREYFUSS: Soc. pédiat. 1928. Arch. Méd. Enf. **32**, 126 (1929).
- LEWIN, PH.: Acrocephaly. Amer. J. Dis. Childr. **13**, 61 (1917).
- LISSER, H.: Dystrophia adipos.-genit. etc. Endocrinology **13**, 533 (1929); Ref. Endokrinol. **7**.
- LOMBROSO, C.: Der Verbrecher, 1887.
- LONDE, A. et H. MEIGE: Nouv. Iconogr. Salpêtr. **11**, 43 (1898).
- LOSSEN: Turmschädel. Münch. med. Wschr. **1911**, 1268.
- LUCAE, J. C. G.: Architektur des menschlich Schädels. Frankfurt 1857.
- LUNIER: Diction. Jaccoud. „crâne“.
- LUXEMBOURG: Turmschädel. Münch. med. Wschr. **1911**, 1268.
- MADIGAN and MOORE: J. amer. med. Assoc. **1918**, 669.
- — Endocrinology **2**, 332 (1918).
- MAGNAN et GALIPPE: Mém. Soc. Biol. **1892**, 277. Semaine méd. **1892**, 300.
- MANCHOT: Säugling mit Turmschädel. Berl. klin. Wschr. **1911**, 1617.
- MANOIA, R. A.: Contributo allo studio dell'acrocefalosindattilia. Riv. Antrop **28**, 165 (1927). Ref. Zbl. Neur. **58**.
- MANZ: Über Schädeldeformation mit Sehnervenatrophie. Ber. 19. ophthalm. Verslg Heidelberg 1887.
- MARCHAND: Arch. Entw.mechan. **26**.
- MARIE, P. et ONANOFF: Deform. de crâne etc. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1891**. (Schm. Jb. 232.)
- et LERI: Oxycéph. et syringomyélie. Bull. Soc. méd. Hôp. **43**, 762 (1919).
- MARIN, A.: Arch. Oftalm. hisp.-amer. **1921**; Zbl. Ophthalm. **6**, 459.
- MARQUE, A. M.: Oxycephalie. Arch. lat.-amer. Pediatr. **23**, 451 (1929).
- MARTIN, E.: Anthropométrie des dégénérés. Rev. Méd. **31 II**, 513 (1911).
- MARTIN, R.: Anthropologie, 2. Aufl. 1928.
- MARZIO, Q. DI: Oxicefalia e lesioni ocul. etc. Riv. otol. ecc. **1**, 69 (1923); Zbl. Neur. **36**, 435 (1924).
- MATERNA: Schädelveränderungen usw. Verh. path. Ges. **21**, 333 (1926).
- MATHERS, G.: Oxycephaly. Trans. Chic. path. Soc. **9**, 215 (1913/15).
- MATTAUSCHECK, E.: Enuresis. Wien. med. Wschr. **1909**, 2154.
- MAYGRIER: Proencephalie et syndact. Bull. Soc. Obstétr. Paris **1898**. (Zbl. Gynäk **22**, 571.)
- Acrosphénodactylie. Bull. Soc. méd. Hôp. **1905**.
- MC ALPINE, D.: Trans. roy. Soc. Med. London, neur. sect. **1925**.
- MEHNER, A.: Beitrag zur Augenveränderung usw. Klin. Mbl. Augenheilk. **67**, 204 (1921).
- MEISNER: Dystr. adipos.-genit. Klin. Wschr. **1922**, 497.
- MELTZER: Zur Pathologie der Opticusatrophie und des sog. Turmschädels. Neur. Zbl. **1908**, 562; Münch. med. Wschr. **1908**, 2060.
- MERKEL, FR.: Handbuch topographischen Anatomie. Bd. 1, S. 7. 1885—90.
- MERLE, P.: Deux cas d'oxycéphalie. Nouv. Iconogr. Salpêtr. **21**, 349 (1908).
- MERLINI, A.: Oxicefalia. Chir. Org. Movim. **1923**; Ref. Zbl. Neur. **36**, 213.
- Policlinico, sez. prat., **1926**. Fortschr. Röntgenstr. **35**, 136.
- MEYER-BETZ: Oxycephalie. Dtsch. med. Wschr. **1912**, 439.
- MEZZATESTA, F.: Lesion. del nervo VIII. etc. Riv. otol. ecc. **3** (1926). (Zbl. Neur. **45**.)
- MICHEL: Arch. Augenheilk. **14** (1873).
- MIKULOWSKI, WL.: Oxycéphalie dans l'ict. hémolyt. Arch. Méd. Enf. **31**, 31 (1928).
- MINKIN (Charkow): Beitrag zur Frage der Architektur usw. Z. Anat. **77**, 312 (1925).
- MILLIGAN: Brit. J. Childr. Dis. **10** (1913); Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **8**.
- MIRIMANOFF, A.: Deux sympt. ocul. dans l'oxycéphalie. Rev. gén. Ophtalm. **38**, 165 (1924).
- MITCHELL: Case of hered. polydact. Med. Tim. **1863 II**, 91.
- MORAWITZ, P.: Hämolytisch-konstitutionelle Anämie. Münch. med. Wschr. **1922**, 787.
- MORAX et PATRY: Annales d'Ocul. **132**, 120 (1904).
- MORO: Turmschädel. Med. Klin. **1921**, 1159.
- MOST: Meningocele cervic. und Turmschädel. Klin. Wschr. **1927**, 1779.

- MÜLLER: Atroph. nerv. opt. Klin. Mbl. Augenheilk. **31**, 26 (1893).
 — Ophthalm. Ges. Wien. Z. Augenheilk. **68**, 192 (1929).
- MYERS, B.: Oxycephaly. Brit. J. Childr. Dis. **18**, 113 (1921). Zit. HIPPEL.
- NAEGELI, O.: Allgemeine Konstitutionslehre, S. 4. Berlin 1927.
- NAGY, K. S.: Orv. Hetil. (ung.) **1929**. Ref. Zbl. Neur. **53**.
- NAITO, J.: Die Hyperostosen des Schädels. Wien: Safar 1924.
- NETTLESHIP, E.: Trans. ophthalm. Soc. Lond. **7**, 222 (1887); **25**, 383 (1905).
- NONNENBRUCH, W.: Chronisch hereditär-hämolytischer Ikterus. Münch. med. Wschr. **1922**, 1343.
- NORDMANN, J.: Sur la pathogénie de l'atrophie optique dans l'oxycéphalie. Rev. d'Otol. etc. **8**, 1 (1930).
- NØRWIG, J.: Zwei Fälle von Akrocephalosyndaktylie bei Geschwistern. Hosp.tid. (dän.) **1929 I**, 153 u. 165.
- OBERWARTH: Turmschädel. Arch. Kinderheilk. **42**, 79 (1905).
- OELLER: Atlas der Ophthalmoskopie 1897.
- Ogilvie, A. G. and POSEL: Scaphocephaly, oxycephaly and hypertelorism. Arch. Dis. Childh. **2**, 146 (1927).
- OLIVER, CH. A.: Clin. hist. deform. of the occiput. Amer. J. med. Sci. **123**, 4 (1902).
- OPPENHEIM: Lehrbuch der Nervenkrankheiten, 7. Aufl. S. 1518. 1923.
- ORIBASIVS: Opera, edit. BUSSEMAKER et DAREMBERG, Tome 3, 197.
- OSLER and Mc CRAE: Oxycephaly in Principl. a. pract. of med., p. 1138. New York 1920.
- OTSCHAPOWSKY: Westn. ophthalm. 1909. Zit. REYHER.
- OTTO, A. G.: Monstr. 600 descript. anat. Breslau 1841.
- PAGANI: Caso di craniosinost. patol. Arch. Antrop. crim. **46** (1926). Ref. Zbl. Neur. **46**.
- PALTRACCA, E.: Atrofia bilat. etc. Arch. Ottalm. **16**, 401 (1909).
- PARK and POWERS: Acrocephaly etc. Amer. J. Dis. Childr. **20**, 235 (1920).
- PATON, L.: Oxycephaly. Trans. ophthalm. Soc. Lond. **25**, 364 (1905); **27**, 215 (1907).
- PATRY, A.: Oxycéphalie. Thèse de Paris **1905**.
 — Annales d'Ocul. **135**, 314 (1906); Rec. d'Ophtalm. **28**, 20 u. 402 (1906).
- PATTON, J.: Ohama. Ocular sympt. ass. with oxycephalus. Ann. of Ophthalm. **23**, 267 (1914).
- PAULIAN, E.: Dystroph. cran. Revue neur. **28**, 353 (1921). Ref. Zbl. Ophthalm. **6**.
- PEARSON, K. and TIPPETT: Stability of the cephalic indices. Biometrika (Lond.) **16**, 118 (1924).
 — and DAVIN: Biometr. const. of human skull. Biometrika (Lond.) **16**, 355.
- PEIFER, A.: Über den Turmschädel. Mschr. Kinderheilk. **25**, 509 (1923).
- PELTESOHN, S.: Z. orthop. Chir. **43**, 585 (1924).
- PFAUNDLER: Asymmetrischer Turmschädel. Münch. med. Wschr. **1906**, 2557.
- PFEFFER, G.: Osteogenes imperf. tarda. Dtsch. Z. Nervenheilk. **83**, 63 (1925).
- PINEAS: Erkrankungen der Hypophysengegend. Klin. Wschr. **1928**, 1713.
- PONFICK: Schädelverbildungen mit Hirnentzündungen und angeborener Blindheit. Breslau. ärztl. Ztg **1886**, Nr 21.
- POPPI, A.: Sopra la terapia delle neuriti ottiche etc. Riv. otol. ecc. **1**, 103 (1923).
- POWER, H.: Trans. ophthalm. Soc. Lond. **14**, 212 (1892).
- RAAB, W.: Klinischer und röntgenologischer Beitrag zur hypophysären und cerebralen Fettsucht und Genitalatrophie. Wien. Arch. inn. Med. **7**, 443 (1924).
- RATNER, J.: Mschr. Psychiatr. **64**, 289 (1927).
- RAU: Berl. ophthalm. Ges. **1899**.
- REDSLOB: Exophthalmie bei Schädelmißbildungen. Klin. Mbl. Augenheilk. **47 II** (1909).
- RÉGIS: Précis de psych., 1914. Zit. BIGOT.
- REICHARDT, M.: Vjschr. gerichtl. Med. **61**, 25 (1921).
- RESCH, A.: Beitrag zur Frage des kongenitalen hämolytischen Ikterus. Jb. Kinderheilk. **105**, 301 (1924).
- REUBEN and CLEAVER: Oxycephaly. Arch. of Pediatr. **30**, 820 (1913); Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **9**, 573.
- REUSS: Akrocephalosyndactylie. (Med. Ges. Wien.) Klin. Wschr. **1927**, 1782.
- REYHER, P.: Prämat.-synost. Stenoceph. bei Kindern. Z. Kinderheilk. **37**, 283 (1924).
 — Turmschädel. Klin. Wschr. **1926**, 2424.
- RICALDONI, A. et ISOLA: Bull. Soc. méd. Hop. Paris **52**, 1131 (1928).

- RIEGER, H. u. R. TRAUNER: Über einen Fall von BIEDL-BARDETSchem Syndrom usw. Z. Augenheilk. **68**, 235 (1929).
- RIEPING, A.: Zur Pathogenese des Turmschädels. Dtsch. Z. Chir. **148**, 1 (1919).
- RIVERO, F.: Oxycephalia. Rev. cub. Oftalm. **1**, 358 (1929).
- ROKITANSKY, C.: Handbuch der pathologischen Anatomie.
- ROSENBAUM: Mschr. Kinderheilk. **38**, 473 (1928).
- ROSENSTEIN: Klin. Mbl. Augenheilk. **68**, 204 (1922).
- ROVIDA, F.: Gazz. med. Lomb. **87**, 49 (1928).
- RUDDER DE u. WESENER: Beitrag zur Kenntnis der kindlichen Anämie. Z. Kinderheilk. **41**, 479 (1926).
- RUH: Akrocephalosyndakt. Amer. J. Dis. Childr. **11**, 281 (1916).
- RUTTIN: Cochlearis und Vestibularisbefunde bei Turricephalie. Arch. Ohren- usw. Heilk. **115**, 105 (1926).
- SALTERAIN, DE: Caso di oxicephalia. Arch. lat.-amer. Pediatr. **1917**. Ref. Arch. Méd. Enf. **21**, 557.
- SATTLER, H.: Basedowsche Krankheit I. Teil, S. 392. Leipzig 1909.
- SCHÄFER: Fall von hämolytischem Ikterus. (Ges. Königsberg). Med. Klin. **1926**, 393.
- SCHEVENSTEEN, VAN: Oxycephalie. Ann. Soc. méd. Anvers **73**, 103 (1911).
- SCHLOFFER: Klin. Mbl. Augenheilk. **51**, 1 (1913).
- SCHMIDT, H.: Über Turmschädelbildung infolge prämaturer Nahtsynostose. Ein Fall, beobachtet an Mutter und Kind. Chir. Klin. Marburg. Dtsch. Z. Chir. **224**, 331—339 (1930).
- SCHMINCKE: (Demonstr.) Jb. Kinderheilk. **79**, 344 (1914).
- SCHOB: In Handbuch KRAUS-BRUGSCH, Bd. 10, III.
- SCHÖLLER u. ZINI: Sitzgsber. Ärzte Steiermark **1869/70**. Schmidt Jb. **152**.
- SCHOLZ, W.: Kretinismus und Mongolismus. Erg. inn. Med. **3**, 536 (1909).
- SCHÜLLER: Beitrag zur Pathologie der Sehnerven. Z. Augenheilk. **1881**.
- Sehnervenatrophie bei Schädelmißbildungen. Klin. Mbl. Augenheilk. **1884**.
- SCHÜLLER, A.: Röntgendiagnostik der Erkrankung des Kopfes. NOTHNAGELS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Suppl., 1912 4.
- Lehrbuch der Röntgendiagnostik von SCHITTENHELM, Bd. 1. S. 136. 1924.
- Kraniostenosis. Radiology **13**, 377 (1929).
- SCHÜPBACH, A.: Chronischer hereditär-hämolytischer Ikterus. Erg. inn. Med. **25**, 881 (1924).
- SCHUMACHER: Schweiz. Korresp.bl. **1912**, 505.
- SCHWEINITZ, DE: Trans. ophthalm. Soc. U. Kingd. **43**, 90 (1923).
- SEISSIGER, J.: Arch. Augenheilk. **97**, 375 (1926).
- SEREJSKI: M. J.: BIEDLsche Krankheit. Med. Klin. **1929**, 1620.
- SHARPE, W.: The cranial deformity of oxycephaly. Amer. J. med. Sci. **151**, 840 (1916).
- SIEGERT, F.: Mongolismus. Erg. inn. Med. **6**, 565 (1910).
- SIEMENS, H. W.: Zur Ätiologie des Turmschädels. Virchows Arch. **253**, 746 (1924).
- Leistungsfähigkeit usw. zur Diagnose der Eineiigkeit. Virchows Arch. **263**, 666 (1927).
- SPEER, E.: 4 Geschwister mit FRIEDREICHscher Krankheit. Dtsch. Z. Nervenheilk. **67**, 141 (1921).
- STAHL: Schädeldiform usw. Allg. Z. Psychiatr. **11**, 545 (1851).
- STEFKO, W. H.: Z. Morph. u. Anthrop. **25**, 141 (1925).
- STEIN, IRV.: Case of oxycephaly. J. amer. med. Assoc. **62**, 202 (1914).
- STENVERS: Arch. f. Ophthalm. **95**, 94 (1918).
- STEPHENSON: (Diskuss.). Trans. ophthalm. Soc. Lond. **25**, 365 (1905).
- S.: Case of oxycephaly. Proc. roy. Soc. Med. **2**, sect. childr., 229 (1909).
- STERLING, W.: Referat. Zbl. ges. Neur. **9**, 138 (1914).
- STOOD: 2 Fälle von Amaurose bei Schädelmißbildung. Klin. Mbl. Augenheilk. **1884**, 248.
- STREBEL, J.: Turmschädel usw. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1915**, 512.
- SURKOFF u. TSCHUGUNOFF: Fall von Oxycephalie mit adiposogenitaler Dystrophie. Moskau 1924. Ref. Zbl. Neur. **38**, 173.
- SUTHERLAND, CH.: Oxycephali. J. of Radiol. **1922**.
- SZONDI, L.: Akrocephalosyndaktylie. Klin. Wschr. **1924**, 1244.
- TAYLOR, J.: Rep. Soc. stud. Dis. Childr. Lond. **4**, 176 (1904).
- TERRIAN, F.: Oxycephalie avec atroph. opt. Bull. Soc. Pédiatr. **12**, 170 (1910).

- THIENPONT: Cas d'oxycéphalie. J. belge Radiol. 15. Zbl. Neur. 45 (1926).
- THOMA, R.: Untersuchungen über das Schädelwachstum und seine Störungen VI. Virchows Arch. 225, 97 (1918).
- THOMAS, ERW.: Akrocephalosyndaktylie mit Brachy- und abortiver Polydaktylie. (Ärztl. Ver. Köln.) Münch. med. Wschr. 1924, 1701.
- THOMPSON, T.: Case of cxycephaly. Proc. roy Soc. med. Lond. 13, sect. childr., 136 (1920).
- THOMSON: (Edinburgh med.-chir. Soc.) Lancet 1913 I, 35.
- DE TONI: Supra un caso di acrocefalindattilia. Pediatria 34, 1305 (1926). Ref. Arch. méd. Enf. 31, 49.
- TRAVAGLINO: Die Konstitutionsfrage bei der javanischen Rasse. Z. Neur. 110, 437 (1927).
- TROUART: Soc. chir. Bordeaux 1886. Zit. BIGOT.
- TUCKER, G. E. F.: Case of ocular defect etc. Lancet 1904 II, 88.
- UHTHOFF, W.: Hochgradiger Exophthalmus bei Schädeldeformation. Klin. Mbl. Augenheilk. 1905.
- Zur Pathologie der Sehstörungen bei Schädeldeformationen. Ber. 36. Verslg ophthalm. Ges. Heidelberg 1910, 140.
- VARIOT et BOUQUIER: Dysostos. crân. congén. Gaz. Hop. 93, 613 (1920).
- VATERNAHM, TH.: Zur Differenzialdiagnose des Turmschädels. Med. Klin. 1919, 870.
- VELHAGEN, K.: Über Turmschädel und Sehnervenatrophie. Münch. med. Wschr. 1904, 1389.
- VERSCHUER, v.: Arch. Rassenbiol. 17, 149 (1925).
- Vererbungsbiologische Zwillingforschung. Erg. inn. Med. 31, 35 (1926).
- VIDÉKY: Blindheit infolge Schädeldeformation. Z. Augenheilk. 18, 94 (1907).
- VIRCHOW, R.: Kretinismus. Verh. physik.-med. Ges. Würzburg 2, 230 (1851); Ges. Abh. 1856, 891.
- VOISIN: Lec. clin. mal. nerv. 1883, obs. 138. Zit. BIGOT.
- VORSCHÜTZ: Turmschädel. Münch. med. Wschr. 1911, 1268.
- VORTISCH: Über Sehnervenkrankungen bei Turmschädel. Diss. Tübingen 1901.
- VOSSIUS: Fall von neuritischer Sehnervenatrophie. Klin. Mbl. Augenheilk. 1884, 172.
- WATTS, ST.: Oxycephaly. Ann. Surg. 71, 113 (1920). Ref. Zbl. Ophthalm. 3, 126.
- WEBER: Fall von Turmschädel. Z. Psychother. 1897.
- WEBER, PARKES: Retinit. pigm. etc. Proc. roy. Soc. Med. Lond. 6, 52 (1912).
- Brit. J. Childr. Dis. 10 (1913).
- Med. press. a. circular 170, 416 (1925).
- WECH, A.: Combined acroceph. and syndactylie. J. Hopkins Hosp. Bull. 40, 73 (1927).
- WEINNOLDT, HEDDA: Untersuchungen über das Wachstum des Schädels usw. II. Beitr. path. Anat. 70, 311 u. 345 (1922).
- WEISS-BRUEGGER: Zur Kasuistik des Sehnervenleidens bei Turmschädel. Arch. Augenheilk. 1894.
- WELCKER, H.: Wachstum und Bau des menschlichen Schädels. Leipzig 1862.
- Arch. f. Anthrop. 1866 I.
- WESTEDT, A.: Anthropometrische Untersuchungen an Akromegalen. Z. Konstit.lehre 14, 356 (1929).
- WEYGANDT, W.: Erkennung der Geistesstörungen. München 1920.
- Geistesstörungen bei Turmschädel. Dtsch. Z. Nervenheilk. 69, 494 (1921).
- Mongoloide Degeneration. Med. Klin. 1927, 747.
- WHEATON, S. W.: Congen. cran. deformity etc. Trans. path. Soc. Lond. 45, 238 (1894).
- WIGERT: Akrocephalosyndaktylie. Sv. Läk. sällsk. Hdl. 53, 91 (1927). Ref. Endokrinologie 1, 309 (1928).
- WINKLER: Kraniostenose. Fortschr. Röntgenstr. 38, 101 (1928).
- WISCHNEWSKI (Irkutsk): Venae diploicae etc. Z. Anat. I, 77, 381 (1925).
- WÖFLER: Arch. klin. Chir. 40.
- WRIGHT, R. E.: Oxycephaly. Trans. ophthalm. Soc. U. Kingd. 43, 631 (1923).
- XILO, N.: Caso di craniosinost. etc. Giorn. Ocul. 1922. Zit. POPPI.
- YOUNG: Acrocephaly. Arch. of Pediatr. 39, 629 (1922). (Kongreßzbl. inn. Med. 28, 334.)
- ZANNONI, C.: Raro caso di idiozia amaurotica. Boll. Ocul. 2, 535 (1923).
- ZUCKERKANDL: Über oxycephale und akrocephale Cranien. Mitt. anthrop. Ges. Wien. 4, 153 (1874).

Die Formanomalien des Hirnschädels, welche als „Turmschädel“ bezeichnet werden, haben in verschiedenen Epochen des Menschengeschlechtes in mehrfachem Sinne Bedeutung gewonnen. Hier interessieren nur die biologischen und klinischen Betrachtungen des Turmschädels als Konstitutionsanomalie und als pathologisches Symptom. Als Gegenstand der Konstitutionsforschung ist dieses intuitiv erkennbare Merkmal hinsichtlich seiner objektiven Feststellung, seiner Bedeutung als Konstitutionsanomalie, seiner Häufigkeit und Ätiologie zu untersuchen. Diese Untersuchungen berühren auch die schwierige allgemeine Frage der Bedeutung und Bewertung intuitiver Merkmale in der Wissenschaft.

Als singuläre Anomalie erfordert der Turmschädel besonders wegen des Zusammenhanges mit wichtigen klinischen Nebensymptomen die Aufmerksamkeit des Arztes. Besondere Bedeutung aber sowohl für die Konstitutionsforschung als für die klinische Symptomatologie und Krankheitsforschung hat das Vorkommen des Turmschädels in konstitutionellen Bindungen mit anderen Konstitutionsanomalien (*Anomaliekomplexe*).

Der ärztliche Beobachter muß bei der Feststellung des anormalen Merkmales „Turmschädel“ an die Möglichkeit eines Anomaliekomplexes (z. B. einer konstitutionellen Kombination mit hämolytischem Ikterus oder Amblyopie oder Liquorstauung) denken. Hiermit gewinnt der Turmschädel als klinisches Leitsymptom in verschiedener Richtung praktische Bedeutung. Die tiefere Kenntnis der konstitutionellen Zusammenhänge gewisser Symptome fördert auch die Grundlage für therapeutische Entscheidungen. Hiermit habe ich nur einige Gründe skizziert, welche mich zu einer umfassenden Bearbeitung des Turmschädelproblems veranlaßten.

A. Der Turmschädel als Konstitutionsanomalie.

Unter Konstitution verstehen wir den Ordnungskomplex biologischer Faktoren, welche den evolutiven und involutiven Entwicklungsgang der körperlichen und geistigen Funktionen eines Lebewesens gesetzmäßig bestimmen. Das Ordnungsgefüge dieser *Wesenkonstitution* ist größtenteils durch bestimmte Erbfaktoren festgelegt (Erbkonstitution). Jedoch darf man die Bedeutung von Störungen, welche eine primär normale Erbkonstitution erleiden kann, nicht unterschätzen. Es können dadurch oft singuläre Anomalien und sehr selten erblich fixierte Varianten (Mutationen) entstehen. Die Wesenkonstitution als hochkompliziertes Ordnungsgefüge ist in ihrer „Ganzheit“ unserer Vorstellung nicht zugänglich. Die erkennbaren konstitutionellen Eigenschaften eines Organismus fassen wir unter der Bezeichnung „Phänotypus“ zusammen; der der Erbkonstitution angehörige Teil dieser Eigenschaften wird als Genotypus bezeichnet (vgl. GÜNTHER, I. c. 1).

Die Ausbildung der Schädelform wird bestimmt durch konstitutionelle Faktoren, die sowohl im Stützgewebe selbst als Entwicklungsanlagen lokalisiert, als auch sekundär durch das Wachstum des Schädelinhaltes gegeben sind. Außerdem haben aber auch exogene, meist mechanische Faktoren einen Einfluß auf die Schädelform. Formvarianten des Schädels sind daher meist mehrfach bedingt und oft schwer deutbar. Manche Formen sind als Abweichungen im Rahmen der normalen Variabilität erkennbar; andere sind nach gewissen

Regeln der Konstitutionslehre (GÜNTHER, l. c. 1) als Anomalien zu bewerten. Der Turmschädel ist eine anormale Formvariante des Schädels, eine Konstitutionsanomalie.

I. Der Turmschädel als intuitives Merkmal, Historik und Terminologie.

Die besondere Gestaltqualität des Turmschädels wird auf den ersten Blick intuitiv erfaßt. Sowohl im Profil als frontal fällt die anormale Höhenentwicklung des Schädels mit steiler oder schräger, hoher Stirn und steilem, flachem Hinterhaupt auf, ohne daß die individuelle Besonderheit der Gestalt exakt und eindeutig bestimmt werden kann. Nach GÜNTHERS Untersuchungen (5) ist dieses Merkmal nur durch Intuition erkennbar. Diese Tatsache kann einiges Mißbehagen erregen, da die exakte Forschung intuitive Urteile nach Möglichkeit zu vermeiden sucht. Ich habe a. a. O. (4) die Bedeutung der Intuition in der Wissenschaft kurz erörtert und darauf hingewiesen, daß wir auf die Anwendung intuitiver Urteile in manchen Fällen nicht verzichten können und nur erstlich bedacht sein müssen auf eine kritische, vorsichtige Anwendung solcher Urteile. Die sog. exakte Forschung sucht sich gern über die Tatsache hinwegzutäuschen, daß sie stillschweigend manche intuitiven Erkenntnisse benutzt, welche aus einer hochkomplizierten, unbewußten Geistestätigkeit entspringen und weit höhere psychische Leistungen als manche bewußten Gedankenoperationen darstellen können. Im folgenden wird sich ergeben, daß die klinische Forschung mit Vorteil von dieser intuitiven Erkenntnis Gebrauch machen kann.

Erwähnungen und besondere Wertungen des Turmschädels finden sich schon in den ältesten Zeiten. Bekannt ist die Beschreibung des Thersites in HOMERS Ilias, welcher einen Spitzkopf mit dünnem, wolligem Haar hatte. Bei HOMER und auch bei HIPPOKRATES findet sich der vulgäre Ausdruck *φοξός* (= spitz) mit der Bedeutung „spitzköpfig“. HIPPOKRATES beachtete bereits den Spitzkopf als Konstitutionsanomalie. Die betreffende Stelle des HIPPOKRATES (Epidem. VI) findet sich im Kommentar des GALENOS und des ORIBASIOS wieder (*φοξότης ὄξεια καὶ ἀσχήμων*). Bei ARISTOPHANES findet sich die Bezeichnung *ὄξυκέφαλος*.

Während bei den Griechen der ästhetische Standpunkt dominierte und das Merkmal als Zeichen der Häßlichkeit erwähnt wurde, spielen bei anderen Völkern wohl besonders mystisch-religiöse Vorstellungen eine Rolle, welche sogar zu künstlichen Deformationen des Schädels Anlaß gaben.

Hoher Kopf und hohe Kopfbedeckung waren Zeichen besonderer Fähigkeiten und Achtung. Die Göttin Cybele wurde mit einer Turmkrone dargestellt. Ob die olympische Stirn der griechischen Mythologie eine Beziehung zum Turmkopf hat, vermag ich nicht zu entscheiden. — Der chinesische Glücksgott Fukurokuju wird mit hochgradigem Turmkopf dargestellt, welcher durch intensives Nachdenken entstanden sein soll (WEYGANDT). Ebenso hat der chinesische Gott Shou Lao (Abb. bei GREIG) einen phantastischen Turmkopf. In China kommt bei religiösen Sekten (meist Männer) die künstliche Deformation des „tête allongé en cône“ vor (LUNIER).

Eine wissenschaftliche Kranilogie ist noch sehr jungen Datums; es sind daher auch erst seit Mitte des 19. Jahrhunderts entsprechende Fachausdrücke

zu vermuten. Doch ist auch in dieser Zeit ein wissenschaftlicher Terminus für die Turmschädelbildung noch nicht geläufig.

ENGEL bildet in seinem Buche über Schädelformen (1851) einen Turmschädel (Fall Nr. 35) ab mit der Bemerkung: „die Stirngegend erscheint sehr aufgetürmt“ —, ohne einen Fachausdruck dafür zu geben. Auch CARUS erwähnt 1858 den „turmartig aufgebauten Schädel“ in einer Abbildung bei GALL und aus eigener Beobachtung ohne einen bestimmten Terminus.

Die Anfänge einer wissenschaftlichen, kraniologischen *Terminologie* gehen wohl auf VIRCHOW zurück (1851), welcher den Ausdruck *Oxycephalus* = Spitzkopf vorschlug. LUCAE (1857) stellte daneben die Bezeichnung „*Akrocephalus*“ und „*Turmkopf*“. Beide Bezeichnungen sind heute noch in der Literatur gebräuchlich, wie sich aus folgender Tabelle ergibt.

Tabelle 1.

Terminus	Oxykephalie	Akrokephalie	Turrikephalus	Turrikephalie	Andere Bezeichnung
deutsch . .	(Spitzkopf)	(Gipfelkopf)	Turmschädel		(Zuckerhutkopf)
englisch . .	oxycephaly	acrocephaly	tower-skull	turriccephaly	steeple head flat-head
französisch .	oxycéphalie	acrocéphalie	crâne en tour		crâne en dôme tête pointue
italienisch . .	ossicefalia	acrocefalia	cranio a torre	turriccefalia	cranio a punta
spanisch . .			craneo em torre		craneo azteca

Leider hat die Anthropologie später die Bezeichnung „Akrokephalie“ auch für eine Größenklasse des Breiten-Ohrhöhenindex eingeführt, so daß Verwechslungen möglich sind. Aus welcher Zeit die Bezeichnung „Turmschädel“ stammt, konnte auch ENSLIN nicht feststellen.

Für „Turriccephalus“ (*Turritum caput*) wurde auch die sprachlich bessere Bezeichnung „Pyrgocephalus“ vorgeschlagen. Eigenartige Benennungen, wie „Thyrsocephalus“ (*θύρσοος* = Stab mit Fichtenzapfen) wurden nicht gebräuchlich. VIRCHOWs Ausdruck „Zuckerhutkopf“ kann man wohl nur für ganz exzessive Grade verwenden, welche bei artefiziellen Deformationen vorkommen. Die englische Bezeichnung *steeple skull* oder *steeple head* bezieht sich auf einen Spitzturm oder spitzen Frauenkopfputz (*Steeple*). Der Name „Thersiteskopf“ oder *tête à la Thersite* (Hamy) geht auf HOMERs Ilias zurück. Einen Vergleich mit den künstlichen Deformationen der alten Mexikaner bringt der Ausdruck „Aztekenkopf“ (ARNDT, MARIMON).

Die speziellere Verwendung dieser Worte, welche im Vergleich ähnliche Formen, aber keine einheitliche Gestaltqualität ausdrücken, war bisher ganz der Willkür preisgegeben. Die verschiedenen Bezeichnungen wurden von manchen Autoren gleichbedeutend, von anderen unterschiedlich gebraucht. Da sie alle Formbeschreibungen darstellen, sollten sie auch zu diesem Zwecke verwendet werden.

Die Bezeichnung „Turmschädel“ ist mehrdeutig, da es prismatische oder zylindrische und konische oder pyramidale Türme gibt. Da auch die Schädeldeformation mehr konisch oder mehr zylindrisch gestaltet sein kann, ist die Bezeichnung als Oberbegriff brauchbar. In dieser Formengruppe kann man

mit ZUCKERKANDL die spitze, konische Form (Oxykephalus) von der hohen zylindrischen Form unterscheiden, die er Akrokephalus nannte.

GÜNTHER (5) wählte für die ganze Gruppe unter Beibehaltung der populären Bezeichnung „Turmschädel“ den Terminus *Akrokranium* oder Gipfelkopf, und für die Untergruppe des konischen Schädels die Bezeichnung *Oxykranium*, für die Gruppe des hohen, zylindrischen Schädels im Sinne des antiken, zylindrischen turris die Bezeichnung *Turrikranium*. Für die Anomalie gelten in entsprechender Weise die Ausdrücke Akrokephalie, Oxykephalie und Turrikephalie.

Der Ausdruck „*Oxycephalie*“ sollte daher nur für wirklich konische Schädelformen gebraucht werden. ENSLIN und ebenso RIEPING meinen, daß VIRCHOWS Oxycephalie keine Turmschädel waren. WATTS will nur hochgradige Turmschädel mit starker Prominenz der Fontanellen Oxycephalie nennen.

Eine Zuordnung des Begriffes zur Form geht völlig verloren, wenn BERTOLLOTTI (1914) die Akro-, Skapho- und Trigonocephalie unter dem Oberbegriff der Oxycephalie vereint. Ein Skaphokephalus erscheint zwar in der Frontansicht zugespitzt, kann aber keineswegs als Spitzkopf beschrieben werden. Auch MELTZER rechnete in die Gruppe des Turmschädels sowohl Oxykephalie als auch manche Fälle von Skaphokephalie und Sphenocephalie.

Unrichtig ist ferner der Versuch, den Begriff der Oxykephalie auf einen ganz bestimmten Anomaliekomplex, der sich nicht nur auf die Schädelform bezieht, zu begrenzen. GRUNMACH meint, man solle nur den mit Opticusatrophie und „typischem“ Röntgenbefund des Schädels verbundenen Oxykephalus als Turmschädel bezeichnen. Auch BERTOLOTTI begrenzt die Bezeichnung auf einen ihm bekannten klinischen Typus, indem er schreibt, die Oxykephalie sei durch die 2 Kardinalsymptome der Opticusatrophie und Schädeldeformation charakterisiert.

II. Die metrischen Indizien des Turmschädels.

Neben die eben beschriebene Tatsache, daß das für Biologie und Klinik bedeutsame Merkmal des Turmschädels durch ein intuitives Urteil über eine reale Gestaltqualität nachgewiesen wird, müssen wir die weitere Tatsache stellen, daß das intuitive Urteil mancher Beobachter vom Boden der Realität abweicht und auf falsche Bahnen gerät.

Es ist daher besonders wichtig, daß die Möglichkeit einer Kontrolle der Richtigkeit der Behauptung durch objektive Messung besteht. H. GÜNTHER (5) hat nachgewiesen, daß als objektiver Beleg für die Richtigkeit des intuitiven Urteiles das Vorhandensein mehrerer *metrischer Indizien* gefordert werden muß. Je geringer die Zahl der positiven Indizien ist, um so geringer ist die Wahrscheinlichkeit der Realität des intuitiv behaupteten Merkmales.

Die metrischen Indizien beziehen sich auf Kopfumfang, Kopfindex, Ohrhöhe, Kalottenhöhe und deren Kombinationen. Sie werden im folgenden einzeln besprochen. Als Richtwerte gelten die für deutsche Populationen geltenden Mittelwerte und Werte der Normierung.

§ 1. Der *Kopfumfang* beträgt bei normalen männlichen und weiblichen Erwachsenen vieler menschlicher Rassen 55—56cm (Mittelwert). Doch gibt es auch kleinköpfige Rassen, für welche die folgenden Betrachtungen nur in beschränktem Maße gelten. Die abweichenden Verhältnisse beim Turmschädel sind aus Tabelle 2 zu ersehen, in welcher ein Auszug aus GÜNTHERS (5) Material

der solitären Turmschädel gegeben ist. Es ergibt sich, daß in keinem dieser Fälle der normale Mittelwert des Umfangs (u) erreicht und nicht einmal der Wert von 53 cm überschritten wird.

In *Tabelle 3* sind die nach der Methode der Standardierung gewonnenen Normgrenzen für ein von BACH untersuchtes Material (weibliche Studenten) angegeben, bei welchem Umfangswerte unter 52 und über 58 cm als anormal bezeichnet werden müssen. Die entsprechenden Werte für das männliche Geschlecht sind nur um einen unbedeutenden Betrag größer.

Tabelle 2.

Nr.	S. A.	l	b	h	d	u	J _b	J _h	J _{h₁}	ξ	J _{hb}	455 h/u.	K
1	m 51	160	150	146	33	493	94	91,5	70,7	0,86	97,5	135	1400
2	m 26	160	150	137	27	500	94	86	69	0,81	91,5	125	1320
3	m 26	165	148	136	37	510	90	82,5	60	0,74	92	121	1330
4	m 46	175	145	138	—	512	83	79	—	0,65	95	122	1400
5	m 28	174	148	144	42	525	85	83	59	0,70	97,5	125	1480
7	m 20	170	155	145	25	530	91	85	71	0,77	93,5	124	1530
M	m	167	150	141	33	512	90	84,5	66	0,76	94,5	125	1410
8	m 15	160	147	133	30	490	92	83	64,5	0,76	90,5	124	1250
9	m 43	185	170	146	39	580	92	79	58	0,73	86	115	1830
10	w 20	145	135	120	24	450	93	83	66	0,77	89	122	940
11	w 34	167	140	137	34	500	84	82	62	0,69	98	125	1280
12	w 26	165	140	132	30	500	85	80	62	0,68	94	120	1220
13	w 39	160	152	128	28	500	95	80	62,5	0,76	84	116	1250
14	w 25	160	140	126	32	500	87,5	79	59	0,69	90	115	1120
14a	w 20	175	145	140	27	510	83	80	64,5	0,66	96,5	125	1420
15	w 34	167	148	138	30	510	89	82,5	65	0,73	93	123	1370
16	w 30	165	150	156	42	515	91	94,5	69	0,86	104	138	1540
M	w	163	144	135	31	500	88,5	82,6	64	0,73	94	123	1270
18	w 17	155	135	130	25	470	87	84	68	0,73	96,5	126	1090
19	w 17	167	150	143	43	520	91	85,5	60	0,78	95,5	125	1430

Tabelle 3.

Messungen von		BACH	ARNOLD
an Studenten		323 ♀	1556 ♂
Kopfumfang	Mittelwert	55,1	
	innere Normgrenzen	53,7—56,5	
	äußere Normgrenzen	52,3—57,9	
Kopfindex	Mittelwert	83,5	84,5
	innere Normgrenzen	79,9—87,1	80,9—88,1
	äußere Normgrenzen	76,3—90,7	77,3—91,7
Längen-Ohrhöhenindex	Mittelwert	66,0	68,4
	innere Normgrenzen	62,6—69,4	63,9—72,9
	äußere Normgrenzen	59,2—72,8	59,4—77,3

Die Variationskurve des Schädelumfangs zeigt nur eine geringe Streuung. Die Zunahme der Umfangswerte in der Fetalzeit und nach der Geburt erfolgt in gesetzmäßiger Weise nach bestimmten Exponentialformeln (GÜNTHER 6).

Die bei Turmschädeln gefundenen Umfangswerte müssen im Vergleiche mit der normalen Variabilität in 12 von 14 Fällen erwachsener Personen (Tabelle 2), also in 86% der Fälle als anormal klein bezeichnet werden. In keinem Fall wird der Hauptbereich der Norm (53,7—56,5) erreicht.

Dieser Verminderung des Kopfumfanges bei Turmschädeln entspricht aber nicht eine Verminderung der *Schädelkapazität*, welche in grober Annäherung berechnet werden kann durch das Produkt aus größter Kopflänge (l), größter Kopfbreite (b), Ohrhöhe (h) und einer Konstanten 0,4; also $K = 0,4 \cdot l \cdot b \cdot h$.

Die Korrektur nach LEE-PEARSON halte ich für keine wesentliche Verbesserung. Als Normbereich der Werte der Schädelkapazität kann man nach älteren anthropologischen Ansichten etwa setzen: Männer 1300—1450, Frauen 1150—1300. Wie sich aus Tabelle 2 ergibt, fallen bei Turmschädeln alle Werte (K) mit Ausnahme eines Falles in diesen Normbereich. Auch der Durchschnittswert muß als normal bezeichnet werden.

§ 2. Der *Kopfindex* oder Längenbreitenindex (100 b:l) zeigt bekanntlich beträchtliche Rassenunterschiede. Für unsere Verhältnisse sind die Werte brachykephaler und mesokephaler Populationen maßgeblich. Die anthropologische Einteilung nach Größenklassen der Indices findet sich in Tabelle 4.

Tabelle 4.

Indices des Kopfes	Minus-ultraklasse	Minus-außenklasse	Unterklasse	Mittelklasse	Oberklasse	Plus-außenklasse	Plus-ultraklasse
Längenbreitenindex	Ultra-dolichokephalie —65,9	Hyper-dolichokephalie 66—70,9	Dolichokephalie 71—75,9	Mesokephalie 76—80,9	Brachykephalie 81—85,9	Hyper-brachykephalie 86—90,9	Ultra-brachykephalie 91—
Längenohrhöhenindex			Chamäkephalie —57,9	Orthokephalie 58—62,9	Hypsi-kephalie 63—		
Breitenohrhöhenindex			Tapeino-kephalie —79,9	Metriokephalie 80—85,9	Akro-kephalie 86—		

An den in Tabelle 5 (nach GÜNTHER 3) angeführten Beispielen sehen wir, daß die nach der Methode der Normierung (GÜNTHER 3) bestimmten Grenzwerte der Normbereiche, nämlich die Werte α und β des inneren Normbereiches und die Werte γ und δ des äußeren Normbereiches in der brachykephalen Gruppe (Sachsen, Umbrien) andere sind als in der mesokephalen Gruppe (Schweden, England). In der einen Gruppe sind Werte über 93, in der anderen Werte über 86 als anormal hoch zu bezeichnen.

Wenn wir die Normwerte der brachykephalen Gruppe zugrunde legen, so ergibt sich, daß das Turmschädelmaterial der Tabelle 2 nur in einem geringen Prozentsatz (19%) anormal hohe Werte des Kopfindex (J_b über 93) aufweist. Etwa 70% der Turmschädelfälle gehören der anthropologischen Gruppe der *Hyperbrachykephalie* (Index über 86) an. Als Durchschnittswert ergibt sich für die männlichen Fälle 90, die weiblichen 88,5.

Tabelle 5.

Kopf-Längenbreitenindex	n	φ	ψ	σ	0,674 σ	ϱ	v	γ	α	β	δ
Sächs. Rekruten (RÖSE) ..	4171	84,7	85,3	3,56	2,4	2,10	4,2	79,0	83,1	87,3	91,5
Umbrische Rekruten (GINI)	6209	84,1	83,7	4,16	2,8	2,72	4,95	76,1	81,2	86,6	92,5
Schwed. Soldaten (RÖSE) ..	1814	78,3	77,8	3,16	2,1	2,1	4,0	72,3	76,0	80,1	84,5
Engländer ♂ (GALTON) ..	3377	78,5	78,1	3,04	2,1	2,4	3,87	73,2	75,6	80,4	84,9
Engländer ♂ (PEARSON) ..	2313	78,87	78,9	3,30	2,22	2,1	4,18	72,4	76,8	81,0	85,4
Engländer ♀ (PEARSON) ..	2189	78,38	78,9	3,92	2,64	2,25	5,00	69,8	76,4	80,9	85,6
<i>Kopf-Längenhöhenindex</i>											
Deutsche (KRUSE).....	1240	64,48	63,6	4,52	3,04	3,0	7,03	55,3	61,1	67,1	72,9
Sachsen-Thüring. (KRUSE)	289	65,65	65,8	4,20	2,83	2,8	6,40	57,9	63,0	68,6	73,2
Engländer ♂ (PEARSON) ..	2313	69,49	69,3	3,76	2,55	2,4	5,4	62,2	66,8	71,6	77,0
Engländer ♀ (PEARSON) ..	2189	69,21	68,4	3,96	2,67	2,5	5,72	61,5	66,1	71,1	77,1

Zeichenerklärung: n Zahl der untersuchten Personen, φ Mittelwert, ψ Höchstwert, σ Standardabweichung, ϱ Quartilwert, v Variationskoeffizient, α bis δ Normgrenzen.

§ 3. Der *Höhenindex* oder Längenohrhöhenindex ($J_h = 100 h:l$) des Kopfes zeigt eine ebenso große Variabilität innerhalb einer Population und bei verschiedenen Rassen, wie der Längenbreitenindex.

Die anthropologische Definition der „Orthocephalie“ und das allgemeine Prinzip der Klassenbreite von 5 Einheiten scheint mir aber sehr unzweckmäßig zu sein. Unter 41 von MARTIN angeführten Rassen sind 90% „hypsikephal“ ($J_h > 63$) und 24% haben Mittelwerte des Index über 73. Die meisten Menschen würden demnach nicht „ortho“kephal sein. Nach allgemeinen biologischen Grundsätzen muß man eine derartige Definition ablehnen.

Für konstitutionspathologische Untersuchungen innerhalb einer Population haben wieder die hier geltenden Normgrenzen als Richtwerte zu dienen. Von GÜNTHER (3) sind derartige Bestimmungen nach der Methode der Normierung ausgeführt worden. In Tabelle 5 sind Beispiele zusammengestellt. Es ergeben sich hiernach für die brachykephale Gruppe etwa die äußeren Normgrenzen 55—73 und für die mesocephale Gruppe 61—77. Doch haben die angegebenen Werte für brachykephale Populationen keine feststehende Gültigkeit. In *Tabelle 6* sind einige Werte angegeben, die sich allerdings auf Schädel oder auf eine Auslese von Studierenden beziehen, und nach denen für die äußeren Normgrenzen teilweise höhere Werte angenommen werden müssen.

Tabelle 6.

Autor	Untersuchte	z	Männer				Frauen				J_{hb}		J_b
			L.-Ohrhöhenindex			J_{hb}	J_b	L.-Ohrhöhenindex			J_{hb}	J_b	
			φ	Var.-Br.	σ			φ	Var.-Br.	σ			
HÄCKER	Württemb. Schädel	150	63,6	—	—	77,5	82,6	64,5	—	—	77,7	—	82,7
RIED	Oberbayer. Schädel	150	66,2	61—73	—	78,5	84,4	66,5	60—78	—	78,5	—	84,8
BACH-ROTT	Münch. Stud.	323	—	—	—	—	—	66,0	59—76	3,4	79,1	4,1	83,5
ARNOLD	Leipz. Stud.	1556	68,4	51—96	4,5	80,5	84,5	—	—	—	—	—	—

ARNOLD weist darauf hin, daß die Höhenindices seines Materiales höhere Werte als bei Ungebildeten ergaben und glaubt Beziehungen zu dem ebenfalls

vermehrten Längenwachstum des Körpers annehmen zu können; doch ist eine Korrelation zur Körperlänge nicht sicher feststellbar (wie auch aus Tabelle 34b in ARNOLDS Arbeit hervorgeht).

Während sich aus Tabelle 7 (S. 59) eine indirekte Korrelation der größten Kopflänge zum Höhenindex ergibt, da bei zunehmender Kopflänge die Ohrhöhe in weit geringerem Grade ansteigt, ist aus ARNOLDS Statistik (l. c. Tab. 34b) ersichtlich, daß bei Ordnung nach Körpergrößenklassen der Höhenindex ziemlich konstant bleibt.

Wenn auch bei manchen brachykephalen Populationen schon Werte des Höhenindex über 73 als „anormaler Hypsikephalus“ bezeichnet werden müssen, können wir jedenfalls ganz allgemein, bei brachykephalen Populationen ebenso wie bei mesokephalen, Werte über 77 mit Sicherheit als *anormale* ansehen

Bei Turmschädeln wird, wie sich aus Tabelle 2 ergibt, dieser Grenzwert 77 ohne Ausnahme überschritten. Es besteht also stets ein anormaler Hypsikephalus. In 80% der Fälle beträgt der Wert sogar über 80 (Mittel bei Männern 84,5, Frauen 82,6).

Die Gestaltanomalie des Turmschädels besteht aber nicht allein in einer anormalen Höhenentwicklung des Schädels im Sinne des Hypsikephalus. Ein Hypsikephalus kann trotz anormaler Höhenentwicklung wohlgestaltete Umrisse aufweisen. GÜNTHER (5) hat daher besonders darauf hingewiesen, daß das Wesentliche bei der Turmgestalt des Schädels in der „Deformation“ liegt.

§ 3a. Der *Breitenohrhöhenindex* hat im allgemeinen bei dolichokephalen Rassen höhere Werte als bei brachykephalen. In Mitteldeutschland schwankt der Mittelwert um 77. Bei Dolichokephalen beträgt er oft über 100.

Bei typischen Turmschädeln der Tabelle 2 schwankt der Index zwischen 84 und 104 und beträgt im Mittel 94. Ein Wert über 100 wird nur einmal erreicht. Nach dem anthropologischen Schema sind diese Werte als „akrokephal“ zu bezeichnen (vgl. Tabelle 4). Es besteht hier ein gewisser Gegensatz zu normalen Kopfformen, indem dolichocephale Köpfe oft „akrokephal“ und brachycephale (z. B. alpine Völkergruppen) meist tapeinokephal sind. Ein brachycephaler Bayer oder Schweizer erscheint im Profil hoch, in der Norma occipitalis aber niedrig.

§ 4. Der *Kalottenhöhenindex* steht in einer gewissen Beziehung zum Längenohrhöhenindex; doch besteht kein direkter Parallelismus. Die Kalottenhöhe h_1 entspricht dem Lote des höchsten Punktes des Mediansagittalbogens auf die Linie Nasion-Inion. Bei normalen Schädeln beträgt der Wert des Kalottenhöhenindex $J_{h_1} = 100 h_1 : l$ nach ENSLIN etwa 50—58, der Mittelwert etwa 55.

ENSLIN fand bereits, daß der Kalottenhöhenindex bei Turmschädeln in der Regel über 58 beträgt. Er fand in seinen Fällen Werte zwischen 58 und 62, im Mittel 59,6. Diese Erfahrung wird durch GÜNTHERS Beobachtungen bestätigt, der bei typischen Fällen stets Werte über 58 fand.

Bei normalen Schädeln fand ENSLIN ferner, daß der Fußpunkt des Lotes h_1 auf der Linie Nasion-Inion meist hinter deren Mittelpunkt nach dem Inion zu liegt. Während die Länge Nasion bis Schnittpunkt bei Normalen durchschnittlich 58% der ganzen Linie Nasion-Inion betrug, fand ENSLIN bei Turmschädeln Werte zwischen 47,8 und 59,3 (Mittel 52). GREIG glaubt, daß beim kongenitalen Turmschädel der Apex sich an oder nahe dem Bregma befindet,

während beim nicht kongenitalen Turmschädel größere Abweichungen vorkommen sollen.

§ 5. Die *Differenz* d der Ohrhöhe und Kalottenhöhe ($d = h - h_1$) weist bei Turmschädeln sehr verschiedene Werte auf und steht in Beziehung zu gewissen Kompensationserscheinungen.

Die bisherigen Erörterungen ergaben, daß die Schädelkapazität des Turmschädels — außer bei Mikrocephalie — stets normale Werte aufweist. Da aber stets eine Verminderung des Schädelumfangs besteht, welche auf eine *Hypoplasie* der *Schädelbasis* zurückzuführen ist, muß eine Kompensation der Schädelkapazität in der vertikalen Richtung erfolgen. Dieser Ausgleich geschieht einerseits in der Richtung *nach oben* und wird durch das stets vorhandene Kriterium des anormalen Hypsikephalus bestätigt.

Wenn aber der Ausgleich lediglich in dieser Richtung erfolgen würde, so müßte ein direkter Parallelismus zwischen Ohrhöhenindex und Kalottenhöhenindex bestehen. Dies ist aber nach GÜNTHERS Untersuchungen nicht oder nur in beschränktem Maße der Fall (wie sich aus Arbeit I. c. 5, Tabelle 4 ergibt). Die Abweichung von diesem Parallelismus kommt dadurch zustande, daß außer der Kompensation nach oben durch Erhöhung der Schädelwölbung auch eine Kompensation nach unten durch Depression der Schädelbasis, besonders der mittleren Teile des Schädelgrundes erfolgt („basilare Lordose“).

Der Grad der *Depression* der *Schädelbasis* steht in keiner direkten, aber einer gewissen Beziehung zur Größe der Differenz d . Eine stärkere Depression der Schädelbasis kann man besonders in den Fällen der Tabelle 2 annehmen, bei denen die Differenz d über 3,5 beträgt. Eine starke Depression ist schon äußerlich durch eine tiefe Lage des Ohrloches ausgezeichnet.

Turmschädel mit gleicher Ohrhöhe und gleichem Höhenindex können daher ein sehr verschiedenes Verhalten der Schädelbasis zeigen (vgl. GÜNTHER I. c. 5, Tabelle 3). Die Fälle mit stark erhöhtem Kalottenhöhenindex werden in stärkerem Grade als Turmschädel imponieren als diejenigen Fälle, bei denen durch Ausgleich nach unten die Höhenkompensation (nach oben) in geringerem Grade ausgeprägt ist.

§ 6. Das *Indexprodukt* $\xi = b \cdot h : l^2$ ist als metrisches Indizium des Turmschädels von Bedeutung. Es wird gewonnen, indem man den durch 100 dividierten Längenbreitenindex und Längenhöhenindex multipliziert. Das Produkt der zugehörigen Mittelwerte europäischer Populationen schwankt nur wenig um den Mittelwert 0,55.

Ferner habe ich (I. c. 2, S. 725) darauf hingewiesen, daß auch die entsprechenden Produkte der Normgrenzen einer brachykephalen Population fast die gleichen Werte haben wie bei mesokephalen Populationen. Man kann daher allgemein sagen, daß eine geringe relative Breite durch eine größere relative Höhe kompensiert wird“ (GÜNTHER 3).

Dieses Verhalten ist in der Anthropologie lange bekannt. Nach WELCKER ist bei Dolichocephalie die Höhe 5% größer als die Breite, bei Brachycephalie etwa 6% kleiner. Nach TSCHUGUNOW haben alle eigentlich langen Schädel einen Breitenhöhenindex über 100, kurzen Schädel dagegen unter 100. Bei Schädeln vom gleichen Typus wird nach BOAS eine Breite über Mittel kompensiert durch Länge und Höhe unter Mittel. Diese Beziehung geht auch aus einer Tabelle bei MARTIN (I. c. S. 805) hervor.

Innerhalb einer Population fanden PEARSON und DAVIN folgende Korrelationen.

Korrelation	$J_b \times J_h$	$J_b \times J_{bh}$	$J_h \times J_{bh}$
r	+ 0,42	+ 0,44	— 0,63

Bei Indexproduktwerten über 0,67 kann man nach GÜNTHER (3) anormale Verhältnisse annehmen.

Bei Turmschädeln findet man meist anormal hohe Werte des Indexproduktes. In GÜNTHERS Material betragen 88% der Werte des Indexproduktes über 0,67. Die Werte schwankten zwischen 0,65 und 0,86.

§ 7. Das *Verhältnis der Ohrhöhe zum Kopfumfang* (h: u) zeichnet sich durch die Unabhängigkeit von der relativen Länge des Schädels aus. In *Tabelle 7* sind diese Werte (nach Messungen von BACH an Münchener weiblichen Studenten) nach Größenklassen der Körperlänge geordnet. Es ergibt sich, daß der Quotient h: u in allen Größenklassen nur unbedeutend von dem Mittelwert 0,220 abweicht.

Tabelle 7.

z	1+1,5	h	u	100 b:l	100 h:l	h:u	455 h:u	Autor	Population
12	171	116	527	87,2	67,7	0,220	100	R. MARTIN	Bayern ♀
28	174	117	533	86,2	67,2	0,220	100		
62	177	117	542	85,7	67,4	0,216	98,4		
58	180	118	547	84,0	66,8	0,216	98,4		
61	183	122	552	83,4	66,4	0,221	100,5		
48	186	121	557	81,9	65,2	0,218	99		
30	189	120	562	81,0	63,8	0,214	97,5		
16	192	122	566	79,7	63,9	0,216	98,4		
8	195	124	571	78,3	63,5	0,217	98,7		
323	182	121	551	83,5	66,0	0,220	100		
292		112	511			0,220	100	MINKIN	Russen ♂
		124	554			0,224	102	KOGANEI	Chinesen ♂
		119	528			0,225	102	CZEKANOWSKI	Pygmäen ♂
		115	524			0,220	100	„	„ ♀
		131	556			0,235	107	BARONAS	Littauer ♂
		125	539			0,232	105	„	„ ♀
		127	550			0,231	105	JOCHALSON	Jakuten ♀
		125	519			0,241	109	MONDIÈRE	Cambodscha ♀
		140	520			0,270	122	„	Annamiten ♀

Nach GÜNTHER weicht der *Höhenumfangsindex* 455 h: u bei Normalen nur wenig vom Durchschnittswert 100 ab. Aus *Tabelle 7* ergibt sich, daß diese Regel auch für andere Völker (Chinesen) und selbst für kleinköpfige Populationen (Kleinrussen, Pygmäen) gilt. Doch gibt es auch Rassen mit stärkeren Abweichungen (vgl. S. 62).

Der Höhenumfangsindex ist bei Turmschädeln stets über den normalen Durchschnittswert erhöht. In GÜNTHERS Material (*Tabelle 2*) beträgt der Durchschnittswert für die männlichen Fälle 125, für die weiblichen 123. Vier Fünftel der Fälle haben einen Indexwert über 120.

Die Werte der aus Kalottenhöhe und Umfang gebildeten Quotienten gehen den Ohrhöhen-Umfangsquotienten bei Turmschädeln nicht genau parallel aus den in § 4 angegebenen Gründen.

§ 8. *Zusammenfassung.* Die Richtigkeit des intuitiven Urteiles über das Vorhandensein des Merkmales „Turmschädel“ wird gestützt durch folgenden Komplex metrischer Indizien.

1. Kopfumfang stets verkleinert (unter 53,5).
2. Ohrhöhenindex stets anormal vergrößert (über 77).
3. Kalottenhöhenindex stets größer als 58.
4. Indexprodukt ξ meist anormal erhöht (über 0,67).
5. Höhenumfangsindex meist erhöht (über 120).
6. Kopfindex meist über 86 (Hyperbrachykephalie).

GÜNTHER (5) stellt die Forderung auf, daß als Beleg für die Richtigkeit der intuitiven Diagnose des typischen Turmschädels mindestens 5 positive metrische Indizien vorhanden sein müssen. Die Diagnose ist also an eine objektiv nachweisbare Bedingung geknüpft; doch ist die Erfüllung dieser Bedingung allein noch nicht für die Existenz des Turmschädels beweisend.

Von GÜNTHER (5) wurde der Nachweis gebracht, daß es auch Schädel gibt, bei denen die metrischen Indizien positiv sind, ohne daß die typische Gestalt des Turmschädels intuitiv nachweisbar ist. Der praktische Wert der metrischen Indizien liegt also nur darin, daß ihr Fehlen die Richtigkeit der intuitiven Behauptung eines Turmschädels bezweifeln läßt.

In einem besonderen Falle ist die Kontrolle der metrischen Indizien nicht ohne weiteres anwendbar. Die Kopfmaße beziehen sich im allgemeinen auf gleichsinnige Krümmungen der Schädelwölbung mit nach außen gerichteter Konvexität. Bei ungleichsinnigen Krümmungen mit Auswölbungen und Eindellungen ergeben sich andere Verhältnisse. Wenn ein Hinterhauptswulst (Torus occipitalis) mit darüberliegender Eindellung besteht, so wird das Hauptmaß der größten Schädelgröße und auch das Umfangsmaß vergrößert, ohne daß eine entsprechende Zunahme der Schädelkapazität erfolgt. Das Längenmaß und alle darauf bezogenen Werte erleiden durch diese Anomalie eine Verschiebung. Daher wird auch die Bedeutung der metrischen Indizien verschoben.

GÜNTHER (l. c. 5, Fall 37) beschrieb einen Fall, welcher mit Sicherheit als Turmschädel und Mikrocephalus angesprochen werden mußte, obwohl er nur 3 positive Indizien aufwies. Auf dem Wege der Zeichnung gelang mit Wahrscheinlichkeit der Nachweis, daß nach Ausgleich des Torus occipitalis 5 bis 6 Indizien positiv waren. In solchen Fällen ist also eine Kontrolle nur nach Vornahme dieser Korrektur möglich.

Auf besondere Kombinationsformen soll erst später eingegangen werden.

III. Die Häufigkeit des Turmschädels.

Exakte statistische Untersuchungen über die Häufigkeit des Turmschädels liegen nicht vor. Wir sind nur auf grobe Schätzungen angewiesen. Nach GÜNTHER (1) kann man im allgemeinen annehmen, daß die Häufigkeit einer Anomalie in einer Bevölkerung meist viel weniger als 5% beträgt; ferner schlug GÜNTHER (12) vor, bei einer Häufigkeit von weniger als 1:2000 von seltener

Anomalie (An. rara) und bei weniger als 1:100 000 von sehr seltener Anomalie (An. rariss.) zu sprechen.

Aus der alltäglichen Erfahrung im Umgang mit Menschen heraus kann man sagen, daß man bei europäischen Populationen nur selten Turmschädeln begegnet. Wenn man aber besonders auf das Merkmal achtet, wird man im Laufe der Jahre doch mehrere Fälle finden.

Es liegt daher wohl an der Enge des Beobachtungskreises, wenn GREIG, der sich sehr eingehend mit dem Thema beschäftigt hat, sagt: „oxycephaly is so uncommon that no observer can record from personal experience many cases of it.“

Ich habe im Laufe mehrerer Jahre unter einem sehr großen Krankenhausmaterial doch eine größere Zahl von Turmschädeln beobachtet. In Röntgeninstituten, denen solche Fälle zur Spezialuntersuchung überwiesen werden, findet in dieser Hinsicht eine Auslese statt. So ist es erklärlich, daß das „klinische Turmschädelmaterial“ SCHÜLLERS die stattliche Zahl von 67 Fällen erreicht.

Es gibt einige ältere Statistiken über die Häufigkeit des Turmschädels; da diese sich aber auf Geistesranke oder Verbrecher — also ein anormales Material mit Häufung verschiedener anormaler Merkmale — erstrecken, sind sie als Auslesematerial nicht maßgeblich für die Häufigkeit dieses Merkmales in einer ganzen Population.

KNECHT fand unter 1214 Verbrechern 12,4%, LOMBROSO unter 383 Verbrecherschädeln 4,9%, GANTER unter 345 Geisteskranken 2,3% Turmschädel. Vielleicht enthalten diese sehr hohen Zahlen auch andere Schädeldeformationen.

JENTSCH fand unter 194 Unfallneurotikern drei Turmschädel (= 1,5%) und eine große Zahl anderer Anomalien (6,7% Klinokephalie, 3,6% Carina metopica); auch hier handelt es sich noch um eine besondere Auslese. Andererseits konnte MELTZER in einer Schwachsinnigenanstalt unter etwa 1000 Individuen nur einen „Hochkopf“ feststellen.

JUNIUS und ARNDT achteten bei Sektionen von 1342 Paralytikern auf das Vorkommen von Turmschädeln; sie fanden unter 917 Männern zwei und unter 425 Frauen keinen Turmschädel. Hiernach ergibt sich eine Häufigkeit von 0,1—0,2%. Doch kann man auch hier eine gewisse Auslese vermuten.

Wenn man von der Tatsache ausgeht, daß der Durchschnittswert der Höhenindizes des Turmschädels nach meiner Tabelle 2 etwa 83 beträgt und daß in 80% der Fälle der Wert 80 überschritten wird, so ergibt ein Vergleich mit der bei GÜNTHER (l. c. 2, Tabelle 12) angeführten Kollektivreihe der Höhenindices von 1240 Deutschen, daß dort ein Wert über 80,5 nur einmal erreicht wird; dieser Fall braucht aber kein Turmschädel zu sein.

Vorläufig möchte ich eine Frequenz des Turmschädels von weniger als 0,1% in einer Bevölkerung und demnach etwa eine Anomalia rara annehmen. Dabei muß aber auf die Möglichkeit von Rassenunterschieden hingewiesen werden.

IV. Beziehungen zur Rassenkonstitution.

Als Rassenmerkmal kommt der Turmschädel beim Menschen nicht vor. Bereits 1851 wies ENGEL darauf hin, daß es wohl keine Rasse gibt, bei welcher diese Form den gewöhnlichen Typus darstellt.

Über die Häufigkeit des Turmschädels bei verschiedenen Rassen liegen keine exakten statistischen Beobachtungen vor. Trotzdem kann man als sichere Tatsache hinstellen, daß Rassenunterschiede dieser Häufigkeit existieren.

Es ist wahrscheinlich, daß bei Völkern, welche relativ hohe Mittelwerte des Kopfindex, Ohrhöhenindex oder Kalottenhöhenindex haben — besonders bei relativ geringen Mittelwerten des Kopfumfanges —, der Turmschädel als eine extreme Variante etwas häufiger vorkommt.

Von Völkern mit höheren Graden der Hypsikephalie (über 73) und „Akrocephalie“ (Breiten-Ohrhöhenindex über 86) sind zu nennen Eskimos, Kirgisen, Baschkiren, M'Baka, Batua, Colorado-Indianer.

Man kann annehmen, daß unter hyperbrachykephalen Populationen der vorderasiatischen (hethitischen) Rasse, wie Armeniern, Persern, Juden und der dinarischen Rasse Europas Turmschädel relativ häufiger beobachtet werden. Das gleiche kann man bei den Annamiten vermuten, die einen sehr hohen Höhenumfangsindex haben (vgl. Tabelle 7). — Bei Javanern, die sich durch Kleinköpfigkeit (Umfang ♂ 52,6, ♀ 51,2) und Hyperbrachykephalie (61% ♂, 70% ♀) auszeichnen, kommen nach TRAVAGLINO häufiger Turmschädel und steile Hinterhauptform vor.

Beachtenswert ist die Feststellung, daß die Rassenvariabilität innerhalb des Menschengeschlechts hinsichtlich der Mittelwerte eines Merkmales etwa die gleiche Variationsbreite oder Streuung aufweist, wie die Variabilität dieses Merkmales in einer Population (vgl. Tabelle 8).

Tabelle 8.

Indices des Kopfes	Rassenvariation der Mittelwerte	Rassen-Var.-Breite	Normbereich Mitteldeutschland	Normbreite
Kopfindex	72—90	18	77—92	15
Höhenindex	60—77,5	17,5	55—73	18
Kalottenhöhenindex	56—65	9	50—58 (?)	8

V. Beziehungen zum Lebensalter und Geschlecht.

Die Anomalie des Turmschädels ist meist schon beim Neugeborenen deutlich ausgeprägt und erfährt im Laufe des Wachstums nur geringe Veränderungen. Wenn der Turmschädel sich erst im Verlaufe des extrauterinen Wachstums ausbilden sollte, müßte auch der Längenhöhenindex eine physiologische Altersprogression aufweisen. Es gibt aber sichere statistische Unterlagen, daß dieser Index vom Alter unabhängig ist. PEARSON bestimmte bei 2313 männlichen Personen im Alter von 5—20 Jahren den Längenhöhenindex in den verschiedenen Altersklassen und fand einen Korrelationsindex $r = + 0,008 \pm 0,01$, also keine Korrelation.

Das Bestehen des Turmschädels beim Neugeborenen wurde mehrmals sicher bezeugt (POWER, MELTZER, ESKUCHEN, HOCHSINGER, KÜTTNER, SIEMENS), während exakte Feststellungen über die Ausbildung eines Turmschädels in späteren Lebensjahren nicht vorliegen. Nach GREIG ist der „echte“ Turmschädel stets kongenital ausgebildet und zu unterscheiden von den nicht kongenitalen, unechten Formen.

Über die Beziehungen zum *Geschlecht* sind vorläufig keine sicheren Unterlagen vorhanden. Auf Grund der Literatur und eigenen Beobachtung nehmen

manche Autoren eine männliche Prävalenz an. So betrafen 67 eigene Fälle SCHÜLLERS „größtenteils“ männliche Individuen. VATERNAHM schätzt 60% ♂. Im klinischen Teil wird auf diese statistische Frage näher eingegangen.

Diese Prävalenz ist aber nur eine scheinbare, weil diese Formanomalie beim männlichen Geschlecht deutlicher in Erscheinung tritt, während sie beim weiblichen Geschlecht durch die Haartracht mehr oder weniger verdeckt wird, so daß sie der unbefangenen Beobachtung entgeht. BENEDIKT behauptete sogar, daß Oxykephalie bei Frauen „sehr gewöhnlich“ ist.

Wenn der Beobachter auf dieses Merkmal besonders eingestellt ist, so wird natürlich diese Täuschung durch die Haartracht fortfallen. In meinem eigenen Material ist eine Prävalenz des männlichen Geschlechtes bei solitären Turmschädeln nicht feststellbar. Ich publizierte als solitäre Fälle 9 ♂ und 12 ♀. SIEMENS achtete bei eineiigen Zwillingen (EZ) besonders auf Turmschädelbildung. In seinem Materiale fanden sich 3 weibliche und 2 männliche EZ-Paare (vgl. S. 64).

Wenn wir die Bedeutung der metrischen Indizien berücksichtigen, so kann man eher eine weibliche Prädisposition vermuten. Denn der weibliche Geschlechtsdimorphismus weist formale Tendenzen auf, welche in der Richtung der für Turmschädel gültigen metrischen Indizien liegen.

1. Der Kopfumfang ist bei Frauen etwas kleiner.

2. Der Längenhöhenindex zeigt beim weiblichen Geschlecht oft höhere Mittelwerte. Nach MARTINS Tabelle (l. c. S. 805) weist dieser Index bei 13 unter 18 verschiedenen Rassen eine weibliche Prävalenz auf. Diese allerdings geringe weibliche Prävalenz ist auch aus Tabelle 6 ersichtlich. Allerdings haben andere von MARTIN erwähnte Messungen (WELCKER, ECKER, GIUFFRIDA) das Gegenteil ergeben, so daß eine allgemein gültige Regel nicht vorzuliegen scheint.

3. Der Kopfindex (Längenbreitenindex) ist ebenfalls beim weiblichen Geschlecht zuweilen etwas größer (vgl. Tabelle 6).

VI. Frage der Erbllichkeit.

Der Turmschädel als isolierte Konstitutionsanomalie ist in der Regel nicht erblich bedingt; er ist also keine genetische Konstitutionsanomalie.

In GÜNTHERS Materiale isolierter Turmschädel ließ sich in keinem Falle der sichere Nachweis der Erbllichkeit bringen. Auch GREIG weist auf die Seltenheit solcher Fälle hin, bei denen Erbllichkeit in Frage kommt.

Das Vorkommen in *mehreren Generationen* wird äußerst selten berichtet. MANCHOT teilte 4 Fälle in 3 Generationen mit, STEPHENSON das Vorkommen bei Mutter und 2 von 5 Kindern, OGILVIE und ebenso SCHMIDT bei Mutter und Kind. Es schalten für diese Betrachtungen diejenigen Fälle aus, welche in Kombination mit einer erblichen Anomalie, wie hämolytischem Ikterus oder Syndaktylie, vorkommen, sowie die Dysostosis craniofacialis.

Geschwisterfälle wurden von einigen Autoren mitgeteilt (BUTTERWORTH, PEIPER, VELHAGEN, HARMAN). Die Blutsverwandtschaft der Eltern (KLEIN-SCHMIDT, STREBEL) hat bei solitären Fällen keine besondere Bedeutung.

Von großer Wichtigkeit für unser Problem ist die *Zwillingsforschung*, besonders die Untersuchungen von SIEMENS und v. VERSCHUER.

Turmschädelbildung *bei beiden Zwillingen* kommt zuweilen vor; ÖLLER beobachtete 1 Fall, v. VERSCHUER 2 Fälle, SIEMENS 1 Fall, MARQUE 1 Fall.

HANHART sah 2 identische Drillinge mit Turmschädel, während der 3. Drilling normale Kopfform hatte.

Öfter dagegen wurden Zwillingspaare beobachtet, bei denen nur der eine Zwilling mit Turmschädel behaftet war (ESKUCHEN, MIRIMANOFF, v. VERSCHUER, SIEMENS).

Über die Häufigkeit des Turmschädels bei Zwillingen und zwar bei eineiigen (EZ) und zweieiigen (ZZ) gibt *Tabelle 9* Aufschluß.

Tabelle 9.

Autor	Zwillinge	Zahl der Paare	Turmschädel in Prozenten			
			beide Zwillinge	ein Zwilling	angedeutet bei 1 Zwilling	kein Zwilling
v. VERSCHUER	EZ	57	3,5 ± 2,5	3,5 ± 2,5	14,0 ± 4,6	79,0 ± 5,4
v. VERSCHUER	ZZ	47	—	4,2 ± 3,0	—	95,8 ± 3,0
SIEMENS . . .	EZ	50	2,0 ± 2,0	8,0 ± 3,8	—	90,0 ± 4,2
SIEMENS . . .	ZZ	36	—	5,5 ± 3,8	—	94,5 ± 3,8

Man sieht aus diesen Werten, daß der Turmschädel bei eineiigen und zweieiigen Zwillingen viel häufiger vorkommt als bei Nichtzwillingen (vgl. S. 61). Ein Unterschied in der Häufigkeit bei EZ und ZZ läßt sich aus diesen Zahlen nicht erschließen und ist auch nicht wahrscheinlich.

Ferner ergibt sich aus diesen Untersuchungen, daß beim Turmschädel auch gewisse Erbfaktoren eine Rolle spielen können, denn Turmschädelbildung beider Zwillinge kommt bei 2—3% der EZ, nicht aber bei ZZ vor.

Häufiger wird aber bei Zwillingen Diskordanz dieses Merkmales beobachtet. Sowohl bei EZ als bei ZZ ist in etwa 5% der Fälle nur ein Zwilling mit Turmschädel behaftet. Da die kranio-metrischen Verhältnisse dieser diskordanten EZ-Paare besonderes Interesse beanspruchen können, sind in *Tabelle 10* einige Beispiele nach v. VERSCHUER und SIEMENS zusammengestellt.

Tabelle 10.

Autor	v. VERSCHUER				SIEMENS							
	18				15		10		8		9	
EZ. Alter	♀	♂	○	●	♀	♂	♀	♂	♂	♂	♀	♂
Geschlecht	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
K.-Länge	169	157	182	173	170	158	163	144	166	160	172	157
Breite	153	147	161	158	151	148	144	130	143	144	150	145
Höhe (Ohr)	119	122	131	136	123	122	107	124	113	126	114	124
Kapazität	1230	1130	1540	1490	1260	1140	1010	930	1070	1160	1180	1130
u	530	504	565	538	538	511	488	447	509	480	516	490
J _b	905	93,6	88,4	91,3	88,8	93,7	88,3	90,3	86,1	90,0	87,2	92,4
J _h	70,4	77,7	72,0	78,6	72,4	77,3	65,7	86,0	68,2	78,8	66,2	79,0
J _{bh}	77,8	82,9	81,4	86,1	81,5	82,6	74,4	95,5	79,0	87,5	76,0	85,5
ξ	0,63	0,73	0,63	0,72	0,64	0,72	0,58	0,78	0,59	0,71	0,57	0,73
455 h: u	102	110	105	115	104	109	100	126	101	120	100	115
Morphologische Gesichtshöhe					119	116	105	109	104	109	114	110
Kleine Stirnbreite					114	113	91	88	99	100	99	100
Jochbogenbreite					132	128	115	113	114	116	126	132
Unterkieferwinkelbreite					96	96	89	85	87	86	93	94
Ganze Kopfhöhe					198	209	188	197	205	204	190	200

Die Zahlen der in *Tabelle 10* enthaltenen 6 Zwillingspaare lehren, daß von den angegebenen 5 metrischen Indizien bei allen Turmschädelzwillingen die Werte des Kopfindex (J_b), Höhenindex (J_h) und Indexproduktes (ξ) stets positiv sind. Der Breitenhöhenindex erweist sich als wenig brauchbar für die Turmschädel diagnose. Der Kopfumfang ist stets verkleinert; die Werte können mit Rücksicht auf das Alter in allen Fällen außer bei Nr. 4 als positiv bezeichnet werden. Auch der Höhenumfangsindex ist bei allen Turmschädelfällen gegenüber den anderen Zwillingen beträchtlich erhöht; doch kann er nur einmal (Nr. 8) entsprechend den Forderungen GÜNTHERS als positives Indizium bewertet werden. Es handelt sich daher meist um geringe Grade des Turmschädels. Der Höhenumfangsindex der normalköpfigen Zwillinge weicht nur wenig von 100 ab. Die Werte der Gesichtsmasse haben keine unterschiedliche Bedeutung.

Aus den kranziologischen Untersuchungen von SIEMENS hat sich aber weiterhin ergeben, daß auch dann, wenn keine Turmschädelbildung des einen Zwilling vorliegt, einer der beiden Zwillinge fast immer einen geringeren Kopfumfang und höhere Werte aller übrigen Indizien, also eine in der Richtung des Akrokranium liegende Formveränderung des Schädels aufweist. Man kann die biologische Regel vermuten, daß das Kopfwachstum des einen Zwilling infolge Raumbeugung gehemmt wird; die gegenseitige Lagerung der Feten hat dabei zweifellos Bedeutung.

In *Tabelle 11* sind nach Messungen von SIEMENS Werte für drei EZ-Paare ohne Turmschädel zusammengestellt (Nr. 13—18), von denen nur Nr. 18 der angegebenen Regel nicht völlig entspricht. Bei Nr. 16 sprechen sogar die metrischen Indizien für die Diagnose „Turmschädel“. Zwilling Nr. 20 wurde als Turmschädel diagnostiziert; doch läßt der Mangel an positiven metrischen Indizien vermuten, daß der hier bestehende Torus occipitalis die metrischen Werte verschoben hat. Schließlich enthält die *Tabelle 11* noch ein Beispiel von geringer Turmschädelbildung beider EZ.

Tabelle 11.

Alter	11		15		9		7		13	
	♀	♀	♂	♂	♀	♀	♂	♂	♀	♀
Geschlecht	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Nr.	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
K.-Länge	174	165	175	169	168	156	179	174	150	157
Breite	148	144	145	145	143	137	154	152	139	141
Höhe (Ohr)	114	112	134	134	128	111	124	126	117	116
Kapazität	1175	1070	1360	1320	1230	950	1365	1335	980	1030
Umfang	528	514	519	502	511	480	537	512	486	484
J_b	85,1	87,3	82,9	85,8	85,1	87,8	86,0	87,4	92,7	89,8
J_h	65,5	68,0	76,5	79,2	76,0	71,2	69,2	72,5	78,0	74,0
J_{bh}	77,0	77,8	92,5	92,5	89,5	81,0	80,5	83,0	84,2	82,3
ξ	0,56	0,58	0,64	0,68	0,65	0,62	0,59	0,63	0,72	0,67
455 h : u	99	100	117	121	108	105	105	112	110	109

Die Schädelkapazität ist, wie sich aus *Tabelle 10* und *11* ergibt, trotz dem kleineren Kopfumfang des einen Zwilling nicht oder in nur unbedeutendem Grade vermindert und daher durch Höhenkompensation in genügendem Maße ausgeglichen.

Als auffällige Tatsache ist noch mitzuteilen, daß der Turmschädelzwilling oder der mit geringerem Kopfumfang und größerem Höhenindex versehene Zwilling stets der Zweitgeborene ist. Diese scheinbare Regel trifft in 7 Fällen der Beobachtungen v. VERSCHUERS zu und entspricht wohl der gynäkologischen Erfahrung (STRASSMANN, 04), daß bei EZ das leichtere und daher im Wachstum gehemmte Kind fast immer als zweites geboren wird.

Die Zwillingsforschung liefert also den Beweis, daß der Turmschädel in der Mehrzahl der Fälle eine nicht erblich bedingte Konstitutionsanomalie ist, welche vermutlich durch mechanische Hemmungen, resp. Keimschädigungen des einen Zwilling zustande kommt. Man kann daher annehmen, daß auch bei Nichtzwillingen besondere, intrauterine Druckverhältnisse, resp. Keimeschädigungen für die Turmschädelgenese eine entscheidende Bedeutung haben. Alle klinischen Erfahrungen bekräftigen die Auffassung, daß nur bei einem geringen Teile der Turmschädelfälle anormale Erbfaktoren eine genetische Bedeutung haben können.

VII. Die Entstehung des Turmschädels.

Der Turmschädel ist eine Konstitutionsanomalie, welche sich nur in frühen Perioden des Schädelwachstums ausbilden kann. Ehe auf die Frage der speziellen, ursächlichen Faktoren eingegangen wird, muß zunächst erörtert werden, welche Faktoren vom allgemeinen, physiologischen Standpunkte des Knochenwachstums aus betrachtet eine entsprechende Schädelform bewirken können.

1. Allgemeine Ätiologie.

Für das Verständnis des Schädelwachstums ist von geringerer Wichtigkeit das allgemeine Längen- und Flächenwachstum bestimmter Knochen, sondern vielmehr das harmonische Zusammenwirken verschiedener Wachstumszentren. Ein biologisches Verstehen dieser Vorgänge ist nur mit fortschreitender Entwicklung der Konstitutionslehre möglich. Wir gehen von dem Kardinalpunkt der Konstitutionslehre — dem Begriff der Konstitution als hochkompliziertem Ordnungskomplex — aus. Störungen dieser Ordnung können Abweichungen in der ontogenetischen Entfaltung bedingen. Das Wesen der äußerst komplizierten Wachstumsvorgänge im Gewebe, speziell im Knochen, können wir nicht enträtseln. Unsere Forschung kann nur auf sehr engen Pfaden in diesen Urwald des Lebens eindringen, ohne ihn jemals in seiner Totalität erfassen zu können.

Ausgehend von dem Wachstum der knorpelig präformierten Teile des Schädels sei daran erinnert, daß die Histologie einen groben Einblick in die Ordnung dieses Gewebes gewährt, indem sie z. B. an den Epiphysenknorpeln die Säulenordnung der Knorpelzellen erkennen läßt. Die Knorpelmasse bildet — um mit HEIDENHAIN zu sprechen — ein „bestimmt qualifiziertes Histosystem“, dessen Verfassung in der äußeren Gestalt doch nur sehr begrenzt in Erscheinung tritt. „Nun schweben aber die Knorpelzellen in der umgebenden Intercellularsubstanz wie die Gestirne im Weltenraume.“ Das Wesentliche bei diesem Vergleich ist die räumliche Ordnung. Die entwicklungsphysiologische Kooperation von Zelle zu Zelle muß nach HEIDENHAIN durch Kräfteeinwirkungen vermittelt werden, welche durch die Intercellularsubstanz hindurch sich verbreiten. Die *Harmonie* dieser und anderer unbekannter Kräfte bedeutet HEIDENHAINs

Ausdruck „Syntonie“, welcher also einen Teil der vom physiologischen Standpunkte aus betrachteten Konstitution umfaßt.

Eine bestimmte konstitutionelle Anlage bildet das Wesentliche im biologischen Geschehen des Knochenwachstums sowohl der knorpelig präformierten Teile als der Belegknochen des Schädels. Der Wachstums„keim“ liegt gewissermaßen im Gewebe selbst, wenn es auch zur Realisierung der Wachstumsvergrößerung äußerer Reize allgemeiner physikalischer oder spezieller chemischer Art bedarf. Das Wachstum des Gehirns hat sicherlich einen bestimmenden Einfluß auf die Schädelkapazität, aber nicht auf die besondere Gestaltung des Gewölbes im Sinne *ARCHELS*, welcher eine primäre „Hypsenkephalie“ oder „Oxyenkephalie“ beim Turmschädel annimmt.

Eine besondere Bedeutung wird von *THOMA* den histomechanischen *Materialspannungen* im Verlaufe der Entstehung der definitiven Schädelform beigegeben, also mechanischen Einwirkungen, „unter denen für das normale Wachstum der Schädelwand die von dem wachsenden Gehirn ausgehenden Druckwirkungen im Vordergrund stehen“, welche zu einer in der ersten Embryonalzeit zunehmenden, vom 3. Fetalmonat bis zur Geburt abnehmenden und dann wieder zunehmenden Knickung der Schädelbasis und dadurch bedingten Spannungsänderungen in der ganzen Schädelkapsel führen. Diese Spannungen teilen sich dem ganzen Knochengewebe mit örtlichen Intensitätsunterschieden mit; die alte Anschauung von dem alleinigen Wachstum in den Nähten muß fallen gelassen werden.

Die Lehre von der Entstehung von Schädeldeformationen durch vorzeitige Nahtobliterationen stammt von *SÖMMERING* (1839). *BEDNAR* (1851) betonte die intrauterine Entstehung. Gegen diese später besonders von *ENGEL*, *VIRCHOW*, *WELCKER*, *TOPINARD* u. a. vertretene Ansicht äußerten sich seit *HUXLEYS* (1866) kritischen Ausführungen zahlreiche Autoren (vgl. *ARCHÈL*). v. *LENHOSSEK* und auch *BOLK* fanden viele normal geformten Kinderschädel mit prämaturnen Synostosen. Die klinische Forschung steht aber auch heute noch teilweise unter *VIRCHOWS* Einfluß und Lehre, daß die Schädelform hauptsächlich von dem zeitlichen Ablauf der Nahtverknöcherungen abhängt, welche ein weiteres Wachstum an diesen Stellen verhindern. Bei normaler Ontogenese schreitet nach der anthropologischen Lehre diese Synostosierung in bestimmter Reihenfolge fort; man sollte daher meinen, daß diese Reihenfolge phylogenetisch festgelegt sei. Das ist aber nach Angaben von *GRATIOLET* nicht der Fall, da angeblich bei Affen und niederen Menschenrassen dieses „Verstreichen“ der Suturen von vorn nach hinten fortschreitet, während bei höheren Rassen zuerst die *Sutura parietooccipitalis* und dann die *Sutura frontoparietalis* verknöchert. Bei „niederer“ Rassen soll die Obliteration früher eintreten (*GRATIOLET*, *RIEBBE*).

Prämaturne Synostosen erfolgen nach *BOLK* am häufigsten an der *Sutura occipitomastoidea*. Die vorzeitigen Verknöcherungen anderer Nähte, besonders der Pfeil- und Kranznaht, genügen seit *VIRCHOW* zur Erklärung der verschiedenen Schädeldeformitäten. *LENHOSSEK* machte dann die Einschränkung, daß nur die vor dem 2. Lebensjahre erfolgten Synostosen für Formanomalien in Frage kommen, während in späteren Jahren das Wachstum der Nähte ohne Bedeutung sei. Diese willkürlich umschaltende Bestimmung ist etwas verwunderlich, zeigt aber deutlich, daß die Anschauung *VIRCHOWS* nicht mehr genügen kann.

Die anthropologischen Ansichten über das Verhalten der Schädelnähte bedürfen noch sehr der Revision. Zunächst muß hervorgehoben werden, daß der Vorgang der Nahtverknöcherung an keine konstitutionelle, physiologische Altersprogression gebunden ist. HUXLEY wies bereits 1867 darauf hin, daß man bei Befunden von Nahtobliterationen an Schädeln nichts darüber aussagen kann, wie alt diese sind und ob sie einen Einfluß auf die Schädelform gehabt haben.

Die Lehre, daß die normale Nahtverknöcherung zuerst an der Tabula interna erfolge (ROKITANSKY, RIBBE, DWIGHT), wurde durch genaue Untersuchungen von GREIG widerlegt. Auch die Angabe, daß die Verknöcherung meist am Obelion beginnt (RIBBE, TOPINARD), konnte GREIG nicht bestätigen. Er fand bei 143 unter 172 Schädeln von normalen Erwachsenen Zeichen von Nahtsynostose, darunter 106 Synostosen der äußeren Sutura coronaria zwischen Pterion und Stephanion, dagegen nur 11mal Synostosen allein am Obelion.

Bei physiologischen Erörterungen der Schädelnähte sollte vielmehr die Frage in den Vordergrund gestellt werden, warum die Obliteration normalerweise nicht erfolgt. Das Versagen dieses noch ungeklärten Mechanismus, der in eine gewisse Parallele zur Gelenkfunktion gestellt werden darf, kann als Konstitutionsanomalie gedeutet werden. Doch kann man auch einen Parallelismus zur Gelenkpathologie in dem Sinne vermuten, daß in manchen Fällen die Nahtobliterationen eine gewisse Ähnlichkeit mit der Arthritis deformans oder Verknöcherung der Bandscheiben haben.

BOLK bezeichnet als Ursache der Persistenz der Schädelnähte beim Menschen (und auch bei *Chrysothrix sciura*) eineausbleibende Differenzierung des Bindegewebes in Knochengewebe. Er spricht von einer „Fetalisierung“ wohl im Sinne des partiellen Infantilismus auf fetaler Stufe. In dieser Hinsicht sei der Neger weniger fetalisiert, während Metopismus beim Europäer häufiger und bei der nordischen Rasse häufiger als bei der alpinen gefunden werde.

GREIG vermutet hinsichtlich der Nahtobliterationen verschiedene Formen des Turmschädels. Beim „echten“ Turmschädel tritt im Embryonalstadium dann Nahtsynostose ein, sobald die Knochen in Berührung kommen; bei einem macerierten Schädel (45 jähr. ♂) waren *alle* Nähte des Hirn- und Gesichtschädels synostosiert. Bei dem echten Turmschädel komme es daher gar nicht zur Nahtbildung, während bei unechtem, nicht kongenitalem Turmschädel zunächst Nähte bestehen und erst im späteren Leben vorzeitige Synostosen auftreten.

THOMA drehte dann das Kausalverhältnis um, indem die prämaturen Nahtsynostosen die Folge veränderter Wachstumsvorgänge im Knochen seien, welche ihrerseits durch besondere Materialspannungen bedingt sind. Der Ausgleich der Spannungsänderungen erfolgt durch Änderung der Krümmungsradien oder mehr durch Änderung der Wanddicke des Schädels. Es kommt nach THOMA immer diejenige Form des Ausgleiches zustande, „durch welche die Materialspannungen der Binde- und Stützsubstanzen der Schädelswand in kürzester Zeit wieder auf ihre kritischen Werte eingestellt werden“. Dabei ist hervorzuheben, daß die Schädelkapsel, obwohl sie teils aus Bindegewebe, teils aus Knorpel oder Knochen besteht, sich doch in ihrer Gesamtheit nach THOMA beim Wachstum wie eine durchaus homogene Gewebsmasse verhält.

Die mechanische Beanspruchung der Nahtsubstanz, welche in genau nachweisbaren, gesetzmäßigen Beziehungen zur Gestalt der Schädelkapsel steht, sei für das Eintreten oder Ausbleiben der Nahtsynostose maßgebend. VIRCHOWS Beobachtung, daß zwischen Schädelform und Art der Nahtsynostosen gewisse Beziehungen bestehen, ist richtig. Die Nahtsynostosen selbst haben aber keinen nachweisbaren Einfluß auf die Schädelformung. Vielmehr wird umgekehrt das Eintreten der Nahtsynostose beschleunigt durch die hier auftretende Zunahme der Materialspannung, sie ist also eine Folge besonderer Formgestaltungen. Prämatüre Synostose ergibt sich daher vornehmlich an in der Richtung gesteigerten Flächenwachstums liegenden Nähten, indem in der dazu senkrechten Richtung stärkere Spannungen auftreten müssen.

Die individuellen Besonderheiten und pathologischen Störungen der Schädelform stammen nach THOMA größtenteils aus der Fetalzeit, mögen sie nun durch Stoffwechselstörungen in Bindegewebe, Knorpel, Knochen oder abnorme äußere Druckwirkungen auf die Schädelwand oder Spannungsänderungen infolge des Wachstums anderer Gewebe oder sonstwie bedingt gedacht werden.

Aber auch aus anderen Gründen ist ein Einfluß prämaturer Nahtsynostosen auf die Schädelform nicht nur im späteren Leben, sondern schon beim Neugeborenen auszuschließen. Die Nahtlinien bilden hier nach THOMA so schmale Bindegewebsstreifen, daß ein anormal gesteigertes Flächenwachstum einzelner Nahtstrecken zu keinen nachweisbaren Änderungen der Schädeldimensionen führen kann. Da vom 2. Lebensjahre ab auch das appositionelle Randwachstum der Schädeldachknochen nicht mehr in Betracht komme, sei im wesentlichen das interstitielle Wachstum des übrigen Knochengewebes maßgebend, „welches den bei weitem überwiegenden Teil der Schädelkapsel bildet“.

Ferner konnte THOMA trotz einer asymmetrischen Nahtsynostose an einem hypostotischen, hydrocephalen, fetalen Turmschädel doch eine ziemlich symmetrische Gesamtform beobachten, die „durch die weitgehende Abhängigkeit des Schädelwachstums von dem Wachstum des Gehirns und von den Räumlichkeitsverhältnissen der Uterushöhle“ erklärt wird. Die eintretenden Kompensationen entspringen eben nicht allein aus der Konstitution eines lokalen Gewebes, sondern sind eine *Funktion der Gesamtkonstitution*.

WEINNOLDT glaubt, daß vorzeitige Synostose der Nähte eine Hemmung des interstitiellen Flächenwachstums bedinge und weist andererseits darauf hin, daß bei verminderter oder fehlender Flächenspannung (Mikro- und Anencephalus) eine massive und dicke Ausbildung der Schädelknochen erfolgt. REICHARDT behauptet, daß die Schädelknochen bei offenen Nähten ein relativ hohes spezifisches Gewicht haben (1800—1950) und daß mit dem Grade und der Ausdehnung der Verknöcherung das spezifische Gewicht abnehme.

Die *klinischen Befunde über Nahtsynostosen*, welche zur „Kraniostenose“ und folglich zur Turmschädelbildung führen sollen, sind keineswegs übereinstimmend.

VIRCHOW fand bei einem von ihm beschriebenen Turmschädel Verknöcherung mehrerer Nähte besonders in den Seitenteilen des Schädels, während die Kranz- und Pfeilnaht im Gebiete des oberen Schädeldaches offen waren. STAHL beschrieb im gleichen Jahre einen Turmschädel mit Synostose der seitlichen Nähte. Nach BERTOLOTTI soll die pathologische Synostose am häufigsten die Sagittalnaht, dann die Kreuznaht, die Sutura temporo-sphenoidalis, Sutura sphenoparietalis

und am seltensten die Sutura parieto-occipitalis betreffen. Teils wird nur Verknöcherung der Kranznaht (FISCHER), der Kranz- und Pfeilnaht (MERLINI) oder Kranz- und Lambdanaht (YOUNG) berichtet. GREIG beobachtete bei einem kongenitalen Turmschädel Verknöcherung aller Nähte. Am Turmschädel eines 3 Monate alten Kindes fanden APERT und REGNAULT Obliteration der Sutura frontalis, sphenoidalis, parieto-temporalis und der seitlichen Teile der Kranznaht, während der obere Teil der Kranznaht, Pfeil- und Lambdanaht offen waren.

Andererseits wurde aber auch der gegenteilige Befund *weit offener Nähte* berichtet.

SCHÜLLER fand unter 67 Fällen röntgenologisch meist offene Lambda- und Schuppennaht. HOCHSINGER beschrieb einen 5 Wochen alten Säugling mit Turmschädel, der weit klaffende Sagittalnaht, offene Occipitalnaht und symmetrische Hemmungsbildung an den Scheitelbeinen zeigte. BAHRDT beobachtete einen Turmschädelsäugling mit weit offener Sagittalnaht. HURLER fand bei einem fast 5jährigen Knaben offene große Fontanelle und medianen Sulcus metopicus.

Es ergibt sich aus diesen Beobachtungen, daß die prämatüre Nahtverknöcherung als (alleinige) Ursache der Turmschädelbildung nicht in Betracht kommt. Als sicheres Resultat der Turmschädelforschung ist die Tatsache an erste Stelle zu setzen, daß *stets eine Hypoplasie der Schädelbasis* besteht, welche sich durch eine oft beträchtliche Verminderung des Kopfumfanges kundgibt. Auf diese Hypoplasie weist schon eine Beobachtung VIRCHOWS hin, daß beim Turmschädel die Entfernung zwischen Foramen magnum und Nasion im Vergleich mit anderen Schädelformen relativ am kürzesten ist. GREIG betont besonders die Schmalheit des Processus basilaris und der occipitalen Kondylen.

Wir haben bereits festgestellt, daß die Schädelkapazität nicht in entsprechendem Maße vermindert ist. Hieraus kann man schließen, daß der Raumverlust, welcher durch die anormale Kleinheit der Schädelbasis bedingt wird, durch stärkere Höhenentwicklung des Schädels ausgeglichen wird. Es hat sich aus GÜNTHERS Untersuchungen ergeben, daß der typische Turmschädel auf Grund einer Hypoplasie der Schädelbasis durch eine kompensatorische, unharmonische Höhenentwicklung des Schädels entsteht.

Die *Ursache der Hypoplasie der Schädelbasis* ist in einer mangelhaften genetischen Anlage oder einer epigenetischen Wachstumsstörung zu suchen. Es ist nicht wahrscheinlich, daß diese Störung indirekt durch Bildungsanomalien entfernterer Teile des Gesichtsskeletes verursacht wird.

LANDSBERGER vermutet Zusammenhänge mit der Zahnentwicklung. Die Zahnbildung wirkt als Wachstumsreiz auf den Kiefer; beim Fehlen dieses Wachstumsreizes tritt eine Hypoplasie des Oberkiefers ein, welche sekundär eine Hypoplasie im Gebiete der Schädelbasis bedingen könne. LANDSBERGER sucht diese Ansicht durch Tierexperimente an jungen Hunden zu stützen, deren Ergebnis vorausszusehen ist, aber diese Theorie nicht stützen kann. Nach Entfernung aller Zahnkeime (der I. und II. Dentition) in einer Oberkieferhälfte bildeten sich keine Alveolarfortsätze auf dieser Seite. Es erfolgte eine Hypoplasie des ganzen Oberkiefers und infolge des disharmonischen Wachstums eine Verbiegung des Septums nach dieser Seite und Asymmetrie des ganzen Kopfes (Plagiocephalus), wobei die Schädelbasis der betreffenden Seite verkleinert und die Schädelhöhe kompensatorisch vergrößert war. Als Ursache dieser Deformation war der Ausfall des von den sich bildenden Zähnen ausgehenden Wachstumsreizes, resp. Gewebsdruckes anzusehen, nicht aber der

Ausfall des Kaudruckes, da nach Entfernung der Zähne einer Unterkieferhälfte der Kaudruck dieser Seite auch fehlte, ohne daß eine Hypoplasie des Oberkiefers eintrat.

Es ist selbstverständlich, daß dieser asymmetrische Eingriff eine entsprechende Disharmonie des Wachstums des Kopfskeletes bedingen muß. Doch würde bei doppelseitiger Entfernung der oberen Zahnkeime keine Deformation im Sinne des Turmschädels zu erwarten sein. Die klinische Erfahrung lehrt, daß eine sehr verzögerte Dentition bei Myxödem oder Kretinismus, sowie die sehr seltene Anomalie der kongenitalen Anodontie, welche mit anderen Entwicklungsstörungen verbunden ist, nicht regelmäßig zu einer Hypoplasie der Schädelbasis oder Turmschädelbildung führt.

Es sei ferner erwähnt, daß OGILVIE die Entstehung des Turmschädels auf eine primäre abnorme Vergrößerung der großen Keilbeinflügel zurückzuführen sucht, welche die Schläfenbeine seitlich verschieben und als Folgeerscheinung ein Vorwärtsrücken des Hinterhauptbeines und daher Verkürzung des Längsdurchmessers bedingen.

Die durch die Hypoplasie der Basis notwendig werdende Raumkompensation braucht aber — rein biologisch betrachtet — nicht nur in der Richtung nach oben erfolgen, sondern könnte auch durch seitliche Ausladung oder blasenförmige Erweiterung (wie z. B. beim Hydrocephalus) herbeigeführt werden. Für die besondere Gestaltung kommen also noch weitere ursächliche Momente in Frage.

Die Hypoplasie der Schädelbasis ist mit Deformationen ihrer einzelnen Knochen verbunden, die bereits teilweise erwähnt wurden. Besonders hervorzuheben ist eine *Verkleinerung* verschiedener *basaler Foramina*, welche den Durchtritt von Blutgefäßen und somit die Blutzirkulation beeinträchtigen kann. Beim Turmschädel sind sehr oft Zeichen venöser Stauung oder Venektasien (Retinalvenen, Kopfvnen) erkennbar, welche GREIG mit Recht auf Hemmung des venösen Rückflusses durch die basalen Foramina bezieht. Diese Veränderung der Blutzirkulation muß vermutlich einen Einfluß auf das Knochenwachstum und somit die Schädelgestaltung haben.

Übrigens stellte WISCHNEWSKI eine Beziehung des Verlaufes der Diploëvenen zum Kopfindex fest. Er fand 3 verschiedene Typen des Verlaufes, welche 1. mesokephale, 2. brachykephale und 3. hyperbrachy-hypsikephale Schädel betreffen. Der 3. Typus würde auch für Turmschädel in Frage kommen. Ob diese Unterschiede des Gefäßverlaufes eine primäre oder sekundäre Bedeutung bei der Gestaltung des Schädeldaches haben, ist unbestimmt.

Es ist ferner noch die Möglichkeit zu erwähnen, daß die Hypoplasie gewisser Knochen der Schädelbasis durch primäre Anomalie der versorgenden Gefäße bedingt sein kann, so daß im Grunde eine primäre „Dysangie“ vorliegen würde, welche erst sekundär zur „Dyskranie“ führt.

Für die Deformation des Turmschädels kommen demnach als allgemeine ursächliche Faktoren die Hypoplasie der Schädelbasis und Anomalien der Blutversorgung der Schädelknochen in Frage, während die Nahtobliterationen nur sekundäre Bedeutung haben.

2. Spezielle Ätiologie.

a) Fehlerhafte Erbanlage (genetische Konstitutionsanomalie).

Gewisse Gestaltsmerkmale des Kopfes können erblich bedingt sein. Wir wissen, daß manche Besonderheiten des Gesichtsskeletes, welche als Rassentypen oder als familiäre Ähnlichkeit erkannt werden, erblich fixiert sind. „In ähnlicher Weise ist auch die Gestaltung des Hirnschädels zu einem beträchtlichen

Teile genotypisch bedingt. Wir werden uns dieser erblichen Einflüsse nicht so bewußt, weil wir meist nur die individuelle Form des Gesichtes und nicht diejenige des übrigen Kopfes zu beachten gewohnt sind, zumal dieser durch Haartracht und Kopfbedeckung meist der Beobachtung entzogen ist“ (GÜNTHER 5).

Es bleibt der künftigen Konstitutionsforschung die Feststellung überlassen, welche besonderen Gestaltqualitäten des Schädels vererbt werden können. Wie aus dem vorigen Kapitel VI hervorgeht, ergeben sich hinsichtlich Vererbung des Turmschädels meist negative Resultate. Man könnte geneigt sein, die Hypoplasie und Deformation der Schädelbasis auf ein mangelhaftes Anlagematerial zurückzuführen. In einzelnen Fällen besonderer, erblicher Anomaliekomplexe mag dies der Fall sein. Doch steht im allgemeinen dieser Erklärung die klinische Erfahrung und besonders diejenige der Zwillingsforschung entgegen, daß die Turmschädelbildung meist nicht erblich bedingt ist.

b) Entwicklungsstörung durch Keimesschädigung.

Dieser Modus der Entstehung des Turmschädels ist in den meisten Fällen anzunehmen. Die Erfahrungen der Zwillingsforschung weisen darauf hin, daß meist mechanische Entwicklungshemmungen während der embryonalen Evolution infolge Raumbegrenzung im Uterus maßgeblich sind. Typische Turmschädel sind daher meist eine kongenitale, epigenetische Konstitutionsanomalie.

c) Exogen (postembryonal) bedingte Deformationen.

Wenn die Turmschädeldeformation nicht im embryonalen Stadium manifest wurde (kongenitale Anomalie), so ist die Möglichkeit einer späteren Ausbildung sehr gering. Doch muß auf entsprechende Erklärungsversuche eingegangen werden.

a) Geburtstrauma und andere Verletzungen. Diese Genese wurde bereits 1858 von CARUS vermutet („so sieht man den mit dem Scheitel vorausgeborenen Kopf zuweilen turmartig in die Höhe getrieben“), später von OPPENHEIM (1 Fall „zweifello“ Folge eines Geburtstraumas bei Beckenenge), KÜSTNER (Trigonocephalus). Ferner waren die Fälle von KÜTTNER, WEISS-BRUGGER (mit Opticusatrophie) und JEWESBURY-SPENCE Zangengeburt.

Gewisse Kopftraumen erfolgen bei jeder Geburt. Es ist aber nicht ersichtlich, warum diese gerade zu einem Turmschädel führen sollen.

Wenn auch die primäre ätiologische Bedeutung der Nahtsynostosen durch obige Erwägungen in Frage gestellt ist, so muß doch erwähnt werden, daß nach WEINNOLDT Schädeltraumen für die Entstehung der vorzeitigen Synostosen Bedeutung haben. Unter 13 Autopsien mit prämaturnen Synostosen wurden 9mal alte Schädeltraumata festgestellt. Unter diesen Fällen wurden fünf als Turmschädel bezeichnet (bei 3 Fällen positive metrische Indizien); und alle 5 Fälle hatten eine Narbe am Stirnbein.

β) Exogene Schädigung in den ersten Lebensjahren. Bekanntlich hat die Art der Lagerung des Säuglings einen Einfluß auf den Kopindex. Doch dürfte die Ohrhöhe dabei kaum verändert werden. Mit fortschreitendem Alter findet keine Änderung des Höhenindex statt (vgl. S. 62).

Auch die Ernährung hat keinen entsprechenden Einfluß. STEFKO fand bei Großrussen während einer Hungerperiode und Anwesenheit von Hungersymptomen Verminderung der Schädelhöhe und Schädelhöhe (Kümmerwuchs).

γ) *Artefizielle Deformationen des Schädels* sind bei manchen primitiven Völkern üblich. Durch Kopfbinde, Aufbinden von Holzbrettern usw. werden sehr mannigfaltige und oft bizarre Gestalten erzeugt.

LUNIER fand in Bolivia zylinderförmig verlängerte Schädel. MARTIN bildet den artifiziellen Zuckerhutkopf einer Koskimo-Indianerin (Abb. 281) ab.

An den ultrabrachykephalen argentinischen Calchaqui-Schädeln (J_b 92—115) finden sich Verkleinerung der vorderen und mittleren Schädelgrube, Abflachung des Occipitallappens, Verkürzung der Orbita, Verengung der Fissura orbit. sup. und inf., Defekte des äußeren Gehörganges (60⁰/₀) immer an der Fossa mandib. zugekehrten Wand der Pars tympanica und Exostosen (43⁰/₀) an der hinteren Wand des äußeren Gehörganges, der bis zu einer 0,5 mm engen, halb-kreisförmigen Spalte verengt sein kann.

d) *Pathogenetische Theorien.*

Die ätiologische Einstellung der klinischen Forschung ist meist mehr auf Krankheitsfaktoren, als auf rein konstitutionelle Momente gerichtet. VIRCHOW nahm schon als Ursache des Turmschädels einen entzündlichen Zustand der Knochenkapsel des Schädels an.

α) *Rachitis* der Schädelknochen (Kraniotabes), resp. Meningitis serosa auf Grund rachitischer Diathese wurde von mehreren Forschern (MELTZER, BERTOLLOTTI, MERLINI) als Ursache der Turmschädelbildung vermutet. Dieser Faktor dürfte aber nur bei dem sehr kleinen Teil der nicht kongenitalen Fälle in Frage kommen.

MELTZER glaubt, daß mäßiger Druck eines Hydrocephalus gegen die rachitischen Knochen als Ossificationsreiz auf die Nahtränder wirken und so zu prämaternen Synostosen und Turmschädelbildung führen könne, während starker Druck eher nahttrennend und knochenrarifizierend wirkt, so daß der typische rachitische Blasenschädel entsteht.

GÜNTHER (5) lehnt auf Grund eigener Beobachtung eine ätiologische Bedeutung der Rachitis im allgemeinen ab.

β) *Lues congenita* hat eine ähnliche zweifelhafte ursächliche Bedeutung. Daß verschiedene Schädeldeformationen bei luetischen Säuglingen vorkommen, ist allgemein bekannt. Oft sieht man das Caput natiforme oder quadratum mit stark hervortretenden Stirn- und Parietalhöckern, auch sah ich mehrmals in der Sagittalrichtung gewissermaßen breitgequetschte Schädel, die aber doch nicht den Eindruck eines Turmschädels machten. Da bei Turmschädel öfters Ektasien der Kopfvenen beobachtet werden, sei erwähnt, daß auch bei Lues congenita oft starke Venektasien am Schädel beschrieben werden, die eventuell in der Temporalgegend tiefe, gewundene Knochenfurchen verursachen und von FOURNIER als „Dystrophie“, von HOCHSINGER als Folge des Hydrocephalus gedeutet werden. Ein luetischer Säugling kann auch einmal Turmschädel haben; das Vorkommen wurde auch von E. FOURNIER erwähnt. KREYENBERG und SCHWISOW fanden unter 50 Fällen kongenitaler Lues 27 mal Stirnhöcker, 4mal olympische Stirn und nur 1mal Turmschädel (mit Opticusatrophie). Eine Opticusatrophie kann in solchen Fällen eine Folge sowohl der Lues als

der Turmschädelanomalie sein. Auch Kopfschmerzen können sowohl auf letztere als auf luetische Periostitis bezogen werden.

Jedoch ergibt die klinische Beobachtung des typischen Turmschädelmaterialies daß Lues im allgemeinen keine ätiologische Bedeutung hat. Die Wassermann-Reaktion des Blutes wurde bei Turmschädeln häufig untersucht und war meist negativ.

γ) *Hyperplasie des lymphatischen Rachenringes*. Das häufige Vorkommen von adenoiden Wucherungen bei Turmschädelkindern wurde von mehreren Autoren hervorgehoben. Daß hierbei durch Behinderung der nasalen Atmung Umformungen des Gesichtsskeletes auftreten können, ist bekannt. (PAVIOT führt sogar das Pectus carinatum auf Verengung der Nasenwege durch Adenoidismus zurück.) Doch ist ein wesentlicher Einfluß auf das Schädelwachstum unwahrscheinlich. BERLOTTI hebt die Häufigkeit des Vorkommens adenoider Wucherungen besonders hervor und sucht einen ätiologischen Zusammenhang zu konstruieren. Er beobachtete einen Fall, bei dem nach der operativen Entfernung von Rachenadenoiden nicht nur der Exophthalmus geringer wurde, sondern auch bezüglich der anormalen Konfiguration des Schädels eine „Regression der Symptome“ eingetreten sei (?). Auch POPPI behauptet, durch Adenotomie Rückgang der Hirndruckerscheinungen und des Exophthalmus erzielt zu haben.

Aus meinem Material — allerdings meist Erwachsene — ergibt sich keine besondere Häufigkeit adenoider Wucherungen.

Eine Beschränkung der nasalen Respiration kann nach GREIG bei Turmschädel auch ohne Adenoide eintreten durch Deformation und Verengung des Pharynx. Übrigens erwähnt FINKELSTEIN das Syndrom Exophthalmus + adenoide Wucherung ohne Hervorhebung einer Schädeldeformation.

δ) *Endokrine Störungen* haben ebensowenig eine ursächliche Bedeutung. BERLOTTI hebt die Häufigkeit der Kombination mit endokrinen Anomalien hervor. Er fand fast immer Anomalien der Schilddrüse, zuweilen Hypoplasie der Sexualdrüsen und stets Hyperplasie des lymphatischen Rachenringes. Er glaubt daher den ursächlichen Zusammenhang mit einer polyglandulären Endokrinopathie annehmen zu können und bezeichnet die Turmschädelaffektion als „dystrophie lymphatique polyglandulaire“.

Nach meinen Erfahrungen ist eine Beziehung des Turmschädels zu Erkrankungen bestimmter endokriner Organe nicht erkennbar.

Die *Schilddrüse* hat zwar als Stoffwechselregulator auch einen indirekten Einfluß auf das Knochenwachstum, ohne aber die Gestalt des Schädels wesentlich zu beeinflussen. Bei allen Anomalien, auch bei Anomalien endokriner Organe, kommen Kombinationen mit anderen Anomalien vor. Es kann daher auch einmal eine Dysfunktion der Schilddrüse mit Turmschädel verbunden sein.

Speziell bei *Morbus Basedow* können unter einer großen Zahl von Fällen auch einige wenige Turmschädel gefunden werden. CHVOSTEK zählt in seiner umfassenden Bearbeitung fast alle Konstitutionsanomalien auf, unter anderem auch Turmschädel, hohen Gaumen, Syndaktylie. Die Kombination Turmschädel + Morbus Basedow zeigt je ein Fall von BERLOTTI und GÜNTHER.

Aber auch bei *Kretinismus* wurde Turmschädel schon von VIRCHOW beobachtet. In KÜTTNERS Fall ist besonders die dicke, prominente Zunge verdächtig

STREBEL beobachtete einen Turmschädelfall mit Gaumenspalte, Struma, doppelter Zahnreihe, dessen Schwester Athyreose und Mikrocephalus hatte.

Die *Hypophyse* steht in enger Beziehung zum Knochenwachstum. Bei gesteigerter Funktion im Jugendalter wird Riesenwuchs beobachtet, der aber ohne Turmschädelbildung verläuft; in späterem Alter ist vorwiegend das Wachstum der Akra und des Kopfes gesteigert. Die Kombination mit Turmschädel dürfte aber auch hier selten sein.

Ich habe Messungen an einem echten Riesenwuchs, einer Akromegalie und 4 Fällen von akromegaloidem Habitus, resp. Hochwuchs vorgenommen (l. c. 5, Tabelle 7).

Die Schädelkapazität ist in allen Fällen erhöht. In einigen Fällen sind sogar 5 metrische Indizien des Turmschädels positiv. Doch fehlt das wichtige Symptom der Hypoplasie der Schädelbasis; außerdem erweckten diese Schädel nicht den intuitiven Eindruck des Turmschädels.

MARIMON erwähnt einen Turmschädel bei einem „akromegaloiden“ Mädchen.

In Tabelle 12 sind die kranio-metrischen Werte von 4 Akromegaliefällen verzeichnet; Fall 1—3 von WESTEDT, 4 von BALLMANN und HOCK. Die Fälle 3 und 4 betreffen akromegalen Gigantismus. Außerdem Fall 5 Gigantismus (LEMONS).

Tabelle 12.

Fall	1	2	3	4	5
l	189	193	205	197	198
b	147	151	144	164	154
h	137	127	145	127	147
K	1530	1480	1700	1650	1800
u	550	580	585	590	590
455 h : u	113	100	113	98	113
J _b	77,7	78,2	70,2	83,2	79
J _h	69,3	65,8	70,7	64,6	74
J _{hb}	89,8	84,1	100,7	77,4	96
ξ	0,54	0,51	0,50	0,54	0,58

Aus den Zahlen der Tabelle 12 ergibt sich, daß in keinem Falle Veränderungen im Sinne des Turmschädels vorliegen.

Dystrophia adiposogenitalis in Verbindung mit Turmschädel spielt nur in besonderen Anomaliekomplexen eine Rolle, die noch genauer geschildert werden (vgl. S. 104 u. 126).

FALTA beschrieb einen hydrocephalen Turmschädel bei einer hypophysären Dystrophie (l. c. Fall 44): 15jähriger Knabe, 121 cm, Kopfumfang 61,5 etwas prominente Bulbi, Schlingelung der retinalen Venen, blasse Papillen, Persistenz von Milchzähnen, Schmelzhypoplasie, normale Sella, Leistenhoden mit Genitalhypoplasie, Hypotrichie, Polyurie, ohne Adipositas.

VIII. Zusammenfassung.

Der Turmschädel (*Akrokranium*) ist eine intuitiv erfaßbare Formvariante des Hirnschädels, dessen anormale Gipfelbildung oder „Deformation nach oben“ unmittelbar ins Bewußtsein tritt. Er erscheint in den 2 Hauptformen des

zylindrisch getürmten (*Turrikranium*) und konisch getürmten (*Oxykranium*) Schädels.

Als objektive Kontrollen dieser intuitiv feststellbaren Gestaltanomalie dienen eine Reihe von *metrischen Indizien*, welche aber die Existenz dieser besonderen Gestaltqualität nicht beweisen.

Die allgemeine Häufigkeit des Turmschädels beträgt bei europäischen Rassen vermutlich weniger als 0,1%. Bei gewissen Rassen scheint die Anomalie häufiger zu sein. Eine Geschlechtsdisposition ist nicht sicher nachweisbar.

Als Ursache der echten Turmschädelbildung ist eine *Hypoplasie* der *Schädelbasis* anzusehen, welche durch eine anormale Höhenentwicklung des Schädeldaches und teilweise auch durch eine Depression des mittleren Schädelgrundes kompensiert wird. Es liegt eine Störung des Knochenwachstums des primordialen Schädels und vielleicht auch der Gefäßversorgung vor. Die Frage der Nahtobliterationen hat nur sekundäre Bedeutung.

Diese Entwicklungsanomalie ist nach der allgemeinen Erfahrung nicht genotypisch (durch anormale Erbfaktoren) bedingt, sondern durch eine sekundäre Keimesschädigung in früher Embryonalzeit. Neben gewissen mechanischen oder toxischen Einflüssen haben andere pathogenetische Faktoren (Lues, Rachitis, endokrine Störungen) keine wesentliche Bedeutung.

Der Turmschädel ist eine meist kongenitale und nicht erbliche Konstitutionsanomalie.

B. Die klinische Bedeutung des Turmschädels.

Die klinische Feststellung des Turmschädels dient zunächst als Hinweis, daß vermutlich die embryonale Entwicklung des Beobachtungsfalles eine Störung erlitten hat. Eine Schädigung des Keimes wirkt sich aber oft nicht nur in der Manifestation eines einzelnen anormalen Merkmales aus. Besonders wenn ein größerer konstitutioneller Anlagekomplex von der Schädigung betroffen wurde, ist eine Kombination mehrerer Entwicklungsfehler zu erwarten. Ehe aber auf diese besonders interessanten *Anomaliekomplexe* eingegangen wird, sollen die Fälle besprochen werden, welche lediglich eine Entwicklungsstörung im Bereiche des Hirnschädels aufweisen. Auch diese *singuläre Anomalie* beansprucht die besondere Aufmerksamkeit des Arztes, da sie oft mit mehreren pathologischen Nebensymptomen verbunden ist, deren richtige Deutung für die Beurteilung eines Krankheitszustandes von größter Wichtigkeit sein kann.

I. Der Turmschädel als singuläre Anomalie.

Die klinische Symptomatologie des Turmschädels umfaßt erstens eine Gruppe von Symptomen, welche sich auf die speziellere Morphologie des deformierten Schädels (*Kraniodyplasie*) beziehen. Sehr oft ist gleichzeitig ein pathologischer Zustand des angrenzenden Nervensystems nachweisbar. Die Kombination mit Veränderungen des Sehnerven wird als besonderer Anomaliekomplex in Teil II beschrieben. Neben einer Reihe weiterer Nebensymptome sind fernerhin die nicht seltenen Kombinationsformen des Turmschädels mit anderen Deformationen des Schädels, sowie die Differentialdiagnose gegen andere Formanomalien des Schädels zu besprechen.

1. Kraniodysplasie.

Das intuitive Erkennen des Turmschädels stützt sich auf die charakteristischen, partiellen Merkmale der hohen, vertikal oder schräg nach oben hinten aufsteigenden Stirn und des abgeflachten, steil aufsteigenden Hinterhauptbeines. Ferner fällt bei der äußeren Betrachtung oft ein Exophthalmus und eine besondere Konfiguration des Gesichtsskeletes auf. Zunächst ist noch auf einige Besonderheiten des Schädels einzugehen, die sich durch pathologische und röntgenologische Untersuchungen ergeben.

Die *Schädelbasis* ist hypoplastisch und deformiert. Die sagittale Verkürzung der Basis bemerkte schon VIRCHOW. STAHL (1851) beschrieb einen Oxykephalus, bei dem das Os basilare schmaler und kürzer als gewöhnlich war. Neuerdings bezeichnet GREIG als charakteristisches Symptom des Turmschädels die anormale Schmalheit des Processus basilaris.

Die Raumkompensation findet nicht nur durch gesteigerte Höhenentwicklung der Schädelkapsel statt, sondern auch durch eine *Depression* der *Basis*, die in verschiedenem Grade ausgeprägt sein kann und schon äußerlich durch tiefere Lage des Ohrloches erkennbar wird. Der Grad der Depression läßt sich nach GÜNTHER (5) ungefähr ausdrücken durch die Differenz d zwischen Ohrhöhe und Kalottenhöhe. In einzelnen Fällen ist diese Depression der Basis sehr stark ausgeprägt. Infolge der Depression des äußeren Gehörganges erscheinen die Ohren „zu niedrig eingesetzt“ (BEAUMONT).

Die seitlichen Teile des Felsenbeines nehmen aber nur teilweise an diesen Depressionen teil. Die zentralen Partien des Schädelgrundes, besonders die Sellagegend, können außerdem in noch stärkerem Grade nach unten verlagert sein.

Die *Röntgenuntersuchung* des Schädels gibt Aufschluß über Besonderheiten dieser Deformation, ohne für die Diagnose des Turmschädels an sich Bedeutung zu haben. Die Behauptung, daß es bei der äußeren Betrachtung nicht erkennbare Turmschädel gebe, die erst durch Röntgenuntersuchung diagnostiziert werden können, ist daher abwegig. REYER beschreibt einen „äußerlich nicht erkennbaren“ Turmschädel (6 jähr. ♂) auf Grund besonderer röntgenologischer Indizien unter der besonderen Bezeichnung „prämatüre synostotische Stenocephalie“.

Die *Depression* der *Schädelbasis* oder „*basilare Lordose*“ gibt sich im Röntgenbild besonders durch anormale Tiefe der Fossae cerebrales (besonders der mittleren) mit anormalem Tiefstand der Sella kund. GOLDHAMER und SCHÜLLER heben die flache Wölbung der hinteren Schädelgrube hervor. BERTOLOTTI meint, daß nur Turmschädel mit Funktionsstörungen, wie Opticusneuritis, Exophthalmus, Strabismus, Nystagmus bestimmte Veränderungen der Schädelbasis bei der Röntgenuntersuchung erkennen lassen.

Die *Sella turcica* kann abgesehen von dem mit dem Grade der Depression schwankenden Tiefstand normale Konfiguration zeigen. Sie kann aber auch deformiert — vergrößert oder erweitert (EVANS, RAAB) oder verkleinert — sein. Zuweilen erfolgt eine Kompression derart, daß die Proc. clin. anter. und post. bis zur Berührung einander genähert werden. Höhere Grade einer Sella-usur sind nach SCHÜLLER selten.

Der Tiefstand der Sella oder Grad der basilaren Lordose kann am Röntgenbild durch ein metrisches Maß objektiv bestimmt werden. Die Verbindungslinien Nasion-Ephippion und Ephippion-Basion bilden einen Winkel (*Angulus sphenoidalis*), der bei normaler Konfiguration 130—135° beträgt. Er ist nach

BERTOLOTTI beim Turmschädel erweitert (bis 180°) und stärker erweitert, als bei rachitischem Hydrocephalus.

SCHÜLLER versucht eine Orientierung nach einer besonderen Horizontalen. Diese „Horizontale“ ist theoretisch wenig begründet und praktisch ohne große Bedeutung. Das Lot vom Basion auf die Verbindungslinie der beiden Pori *acust. interni* wird senkrecht gestellt und vom Lotpunkt eine dazu rechtwinklige Horizontale nach vorn geführt. Diese „neue Horizontale“ geht bei Normalen durch das Nasion oder bildet mit dieser Linie nach oben oder unten einen Winkel von höchstens 12° . Diese „Akustion“-Nasionlinie tangiert meist den Boden der Sella, oder der Abstand dieser Linie von der Sella ist proportional dem (auf der gleichen Seite befindlichen) senkrechten Abstand der neuen Horizontalen vom Nasion. Beim Turmschädel dagegen liegt der Sellaboden nach unten und der senkrechte Nasionabstand nach oben von der neuen Horizontalen.

Wenn man den Kopf eines aufrecht stehenden Menschen so einstellen würde, daß die „neue Horizontale“ horizontal zum Boden orientiert ist, so ist der Kopf nach vorn geneigt.

Doch dürfte es aus den oben genannten Gründen zweckmäßig sein, bei bestimmter Orientierung des transversal durchleuchteten Schädels die gegenseitige Lage von Ohrloch und Sella zu beachten.

Auch die Lage des *Foramen occipitale magnum*, resp. des *Basion* kann röntgenologisch kontrolliert werden. Die Entfernung des Basion vom Nasion ist beim Turmschädel vermindert (VIRCHOW). Die Neigung des Foramen occipitale ist meist normal (GOLDHAMER und SCHÜLLER). Der *Angulus basilaris* (BROCA), welcher durch die Linien Nasion-Basion und Basion-Opisthion bestimmt wird und normal nur einige wenige Grade positiv oder höchstens bis 2 Grade negativ ist, wird bei Turmschädelbildung stark positiv, nach BERTOLOTTI + 15 bis + 20° .

Das *Keilbein* wird durch die Verschiebung der Basis besonders stark gestaltlich verändert. Es erfolgt eine Deviation (BERTOLOTTI), resp. Vertikalstellung (EVANS) oder Frontalstellung (MEZZATESTA) der Keilbeinflügel. Der Keilbeinkörper erleidet eine Kompression mit Verkleinerung der Keilbeinhöhle, die ganz verschwinden kann. HÄNEL hebt eine abnorme Verdichtung der Knochenmasse des Keilbeins hervor.

Die *Fissura orbitalis superior* ist meist kurz und schmal (SCHÜLLER). Auch die *Sinus frontales* erfahren eine Verkleinerung oder völlige Kompression. Die Lage des *Siebbeines* ist durch eine auffällig tiefe Einsenkung zwischen den hoch aufragenden Orbitaldächern gekennzeichnet (MARCHAND, WEISS-BRUGGER, ENSLIN).

Die *Schädelkapsel* ist im oberen und hinteren Teile meist verdünnt. Nach GREIG ist das Schädeldach stets verdünnt und die Diploë mangelhaft entwickelt bis fehlend. Doch kommen auch *Hyperostosen*, besonders in der vorderen Gegend des Schädels vor, welche auf eine sekundäre Hyperämie der Schädelknochen zurückzuführen sind (BERTOLOTTI, FRASETTO). Auch nach SCHÜLLER ist die Schädeldicke meist gering, in vereinzelt Fällen aber — besonders am Stirnbein — stark vermehrt (12—15 mm). Einen besonders starken Kontrast zwischen frontaler Hyperostose und occipitaler Verdünnung bot ein Fall GÜNTHERS (l. c. 5, Nr. 9).

BERTOLOTTI hebt die oft sehr starke Entwicklung von Knochenleisten (*crêtes osseuses ondulées et arborisées*) — besonders an Ethmoidale, Stirnbein und seitlichem Keilbein — als Zeichen einer gesteigerten Osteogenese hervor. Dabei betont BERTOLOTTI, daß die osteogenetischen Veränderungen vornehmlich die vorderen Schädelteile betreffen (im Gegensatz zum Hydrocephalus). „Dans l'oxycéphalie c'est véritablement le crâne antérieur qui est souffrant.“ Auch ASSMANN erwähnt die Zuschärfung der *Juga cerebrialia*.

Bei anormaler Frontalsynostose kann auch infolge Hypervascularisierung (FRASETTO) oder Hyperostose ein äußerlich sichtbarer Medianwulst (*Carina metopica*) auftreten.

Das Verhalten der *Schädelnähte* wurde bereits im ätiologischen Abschnitt ausführlich erörtert. Im Einzelfall ergeben sich große individuelle Unterschiede. Der Umfang der Nahtverknöcherungen läßt sich teilweise durch Röntgenaufnahmen feststellen. Die Lambdanaht war unter 67 röntgenologisch untersuchten Fällen SCHÜLLERS meist offen, in MERLINIS Fall weit klaffend. Als Besonderheit sei noch die Feststellung von Schaltknochen und Fünftelung des Hinterhauptbeins in MERLINIS Fall (8jähr. ♂) erwähnt.

Die starke Ausbildung der *Impressiones digitatae* beim Turmschädel wird von Röntgenologen besonders hervorgehoben. Doch hat der Nachweis dieses auch sonst sehr häufigen Symptomes keine besondere diagnostische Bedeutung.

Impressiones digitatae fanden HEINZ und PAPE bei etwa einem Viertel aller Autopsien „als Anzeichen eines chronisch gesteigerten Innendruckes in der Schädelkapsel“. Daß die jüngeren Altersklassen relativ stärker betroffen waren, lasse auf eine „gewisse allgemeine Labilität solcher Individuen“ schließen; akute Leptomeningitis spiele eine ganz besondere Rolle.

Den selteren Befund im höheren Alter kann man wohl auf Ausgleichsvorgänge infolge Atrophie beziehen.

Die Deutung der *Impressiones digitatae* als Reliefzeichnung der Hirnwindungen infolge Druckatrophie des Knochens ist nicht allgemein anerkannt. Nach WEYGANDT entsprechen die *Impressiones* nicht den Windungen und sind nicht durch diese bedingt. WEYGANDT weist ferner auf artspezifische Unterschiede hin, indem einige Tierspezies *Impressiones* haben, andere nicht.

Diese *Impressiones digitatae* können bei einzelnen Turmschädeln sehr stark ausgeprägt sein (BERTOLOTTI, STREBEL). In einem Falle von APERT und BACH entstand dadurch der Eindruck eines grobmaschigen Netzes („*calotte en réseau*“).

Jedoch weist auch GREIG die Ansicht als irrtümlich zurück, daß dieses Symptom für Turmschädel pathognomonisch sei. Die *Impressiones* können bei Turmschädel auch völlig fehlen (1 Fall GREIG, 1 präkanischer Turmschädel BARTELS), besonders bei hyperostotischem Turmschädel (Fall OGLVIE mit abnorm dickem Schädeldach).

Auch *Schädelusuren* können beim Turmschädel spontan auftreten und gewissermaßen als autogene Entspannungstrepanation angesehen werden. Sie wurden mehrfach festgestellt (PONFICK, OTSCHAPOWSKI). Es kann weiterhin zur Bildung von *Cerebralhernien* (SUTHERLAND, KÜTTNER) oder *Meningocelen* (HUTCHINSON, TAYLER, MARIN) kommen. LANTUÉJOULS Fall hatte bei kompletter Obliteration der vorderen Fontanelle, Interparietal- und Frontoparietalnaht und starkem Exophthalmus eine frontale Cerebralhernie. Bei Fall MOST

($\frac{1}{2}$ jäh. Kind) mit Turmschädel bei vorzeitigem Fontanellenanschluß bestand eine Meningocele am Hals.

Die *venöse Stauung* durch Hemmung des venösen Rückflusses durch die basalen Foramina offenbart sich durch folgende Symptome:

1. Stauungserscheinungen an den *Retinalvenen* (S. 86).

2. *Erweiterung der venösen Sinus* (BOURNEVILLE). Diese Erweiterung wurde an anatomischen Präparaten festgestellt (BOURNEVILLE, PATRY, BERTOLOTTI), besonders am Sinus lateralis und Sinus petrosus. BERTOLOTTI konnte diese Erweiterung auch röntgenologisch an 4 Fällen nachweisen. SCHÜLLER erwähnt die röntgenologisch feststellbare Vertiefung des Sinus venosus transversus.

3. Erweiterung der *subcutanen Venen* der Kopfhaut infolge stärkerer Beanspruchung dieses Abflußgebietes. Diese Venektasien sind besonders deutlich in der Frontal- und Temporalgegend ausgeprägt (BOURNEVILLE, HIRSCHBERG, ENSLIN, UTHOFF, BERTOLOTTI, KÜTTNER, HURLER), auch zuweilen in der Occipitalgegend (UTHOFF) oder besonders in der Gegend der Kranznaht (HERZOG). FEER bemerkte am Turmschädel eines Knaben Venektasien und fühlbar pulsierende Emissarien am Hinterkopf. Zuweilen treten auch die Gesichtsvenen stark hervor (OPPENHEIM).

Das *Gesichtsskelet* wird im Wachstum sekundär beeinflußt besonders durch die Depression der mittleren Schädelgrube und Deformation des Keilbeins. BERTOLOTTI meint, daß durch die pathologische Synostose des Sphenobasilare und die sagittale Verkürzung der Schädelbasis eine Verdrängung des Gesichtsmassives nach unten und vorn erfolge. Nasenbein und Tränenbein werden nach vorn und unten gedrückt. Besondere Deformationen erleidet der Oberkiefer.

Das Gesicht erscheint zuweilen relativ schmal und lang (MORAX und PATRY). GÜNTHER beobachtete mehrmals Hyperleptoprosopie (Index 93—99), andererseits aber auch starkes Breitgesicht mit Index 76 (Hypereuryprosopie).

Der *Angulus facialis* (CUVIER) ist nach BERTOLOTTI um 8—10° erweitert (60—62°). Zuweilen besteht Asymmetrie des ganzen Kopfes.

Die *Orbita* ist in sagittaler Richtung verkürzt. Diese auch radiologisch feststellbare Verkürzung beträgt nach BERTOLOTTI 0,5—1 cm. Das Orbitaldach erscheint bei Betrachtung der Basis erhöht. Infolge dieser Verkürzung und Erhöhung resultiert eine starke Schrägstellung des Orbitaldaches (ESKUCHEN, EVANS). Nach ESKUCHEN soll diese „enorme Steilheit“ bei Fällen ohne Opticusatrophie geringer sein.

Die *Orbitallöcher* erscheinen relativ hoch (hypsikonch). BERTOLOTTI fand Werte des Orbitalindex zwischen 94 und 110, GÜNTHER bis 111. (Übrigens ist der Orbitalindex auch bei Dysostosis cleidocranialis stark erhöht.) Die Distantia orbitalis externa betrug in GÜNTHERS Fällen durchschnittlich 96, die Distantia orbitalis interna 30 mm; der Interorbitalindex demnach durchschnittlich 31. Die Verkürzung der Orbita bedingt das häufige und wichtige Symptom des Exophthalmus (S. 85).

Die *Nase* zeigt infolge Deformation des mittleren Gesichtsskeletes öfters Gestaltanomalien. In meinem Materiale wurde mehrmals — in Verbindung mit Schmalgesichtigkeit, aber auch ohne diese — eine auffallend *schmale*, lange oder enge Nase festgestellt; in 2 Fällen mit starker Prominenz und Biegung.

SCHÜLLER sah „auffällig oft“ große, stark vorstehende Nase. Jedoch ergaben die Untersuchungen von SIEMENS an eineiigen Zwillingen, daß die Nasenbreite bei dem Turmschädelzwilling meist etwas größer als bei dem anderen Zwilling war; der Nasenindex war in 3 von 4 Fällen beim Turmschädelzwilling etwas größer (Differenz 5—10).

VIRCHOWS Oxycephalus hatte eine breite Nasenwurzel. In GÄNSSLENS Turmschädel-Ikterusfamilie (S. 109) fand sich auch öfters bei Turmschädel ein breiter, flacher Nasenrücken mit breiter, innerer Lidwinkeldistanz („Negertyp“). Auch FEER beobachtete bei einem sehr hohen Turmschädel mit starker Vorwölbung der großen Fontanelle, Schläfen- und Mastoidgegend eine breite Interorbitalregion. Diese Deformation läßt Beziehungen zur Dysostosis cranio-facialis vermuten (vgl. S. 92).

Oft findet sich eine *Verkrümmung des Nasenseptums*. Durch Abwärtsdrängen des Siebbeines und oft starke Aufwärtsbuchtung des Gaumens erscheint das Nasenseptum gewissermaßen gestaucht. Die Nasendeformation beim Turmschädel soll nach SCHÜLLER eine Disposition für Erkrankungen der Nasennebenhöhlen schaffen.

Der *Oberkiefer* ist häufig deformiert und hypoplastisch. Die Entscheidung ist schwierig, wieweit es sich dabei um abhängige Differenzierung infolge Hypoplasie und Deformation der Schädelbasis oder um eine primäre Entwicklungsanomalie handelt.

Der *hohe Gaumen* oder *Spitzbogengaumen (Palatum ogivale)* ist ein häufiges und wichtiges Symptom (BERTOLOTTI, LEWIN), welches aber auch ohne Schädeldeformation oder bei anderen Schädeldeformationen (Dysostosis cleidocran.) vorkommen und bei Turmschädel fehlen kann.

Dem ersten großen Konstitutionsforscher HIPPOKRATES war das Syndrom Turmschädel + hoher Gaumen + Zahndislokation bereits bekannt. Seit einem Hinweis BERTOLOTTIS wird fälschlich ORIBASIUS als Entdecker des Syndroms bezeichnet. Doch gehen die Kompilationen des ORIBASIUS meist auf Galenos zurück; und eine entsprechende Stelle bei Galenos stellt einen Kommentar des HIPPOKRATES dar.

Der hohe, oft auch kontrahierte Gaumen kann ein Teilsymptom der Leptoprosopie (SIEBENMANN) sein, welche ihrerseits oft in Verbindung mit einem asthenischen, flachen, schmalen Brustkorb (BLUMENFELD) vorkommt.

Eine gewisse Beziehung zur Hypoplasie der Schädelbasis kann man wohl annehmen; doch ist die Gaumendeformation keine notwendige Folge. DANZIGER möchte den hohen Gaumen auf vorzeitige Nahtverwachsung an der Schädelbasis zurückführen. Doch kann man wohl eher eine primäre Wachstumsanomalie des Oberkiefers annehmen (FRANKE, J. BAUER).

Eine Deutung als Verlängerung des Zahnfortsatzes infolge eines zentrifugalen Wachstumstriebes der Zähne (LANDSBERGER) kann man mit SICHER als irrtümlich bezeichnen.

Mehrfach wurde ein ätiologischer Zusammenhang mit *adenoiden Wucherungen* angenommen, welche bei Turmschädel häufig vermerkt wurden (MELTZER, BERTOLOTTI, SALTERAIN, SIEMENS, FINKELSTEIN u. a.). Sie können zu Stenosen der Nasenwege und nasaler Sprache bei Turmschädel (HERZOG) führen. KOSCHIERS hat angeblich nach Entfernung von Adenoiden eine Abnahme der

hohen Gaumenwölbung beobachtet. Jedoch ist das Vorkommen von hohem Gaumen bei Adenoiden nach SIEBENMANN nicht besonders häufig.

GÜNTHER beobachtete Spitzbogengaumen nur in 44% einer größeren Zahl von Turmschädeln; dagegen fand er bei vielen Turmschädeln eine normale Wölbung und Breite des Gaumens, in einem Fall sogar einen besonders breiten und flachen Gaumen.

Ein Torus palatinus kann ferner vorkommen, auch in Kombination mit Spitzbogengaumen (1 Fall BIGOT).

Der *Unterkiefer* zeigt gewöhnlich keine Deformation. GÜNTHER fand in 2 Fällen Mikrognathia inferior (einmal ein sehr tiefes Kinngübchen).

Anomalien des Gebisses kommen häufig vor (PATRY, BERTOLOTTI, GÜNTHER) und sind meist eine Folge der Deformation des Oberkiefers. Dieses Syndrom war ja schon dem HIPPOKRATES bekannt.

Am häufigsten sind *Stellungsanomalien* der Zähne, die in dem hypoplastischen Zahnbogen nicht genügend Platz finden. Bei einem Zwillingspaare (EZ) fand SIEMENS Turmschädel, Gesichtsasymmetrie, Zahndislokation und Linkshändigkeit des einen weiblichen Zwillinges, während der andere normale Kopfbildung zeigte.

Formanomalien der Zähne sind seltener. SUTHERLAND erwähnt Mikrodontie. GÜNTHER fand in 2 Fällen Hyperplasie der mittleren oberen Schneidezähne; in einem Falle waren die auffallend großen und breiten oberen Schneidezähne bei Trema schräg nach vorn und innen gestellt, so daß eine mediane, dreieckige Lücke entstand. GÜNTHER erwähnt bei einem Fall (Nr. 19) dreigezackte Schneide aller Schneide- und Eckzähne des Unterkiefers. Bei einem Fall von JENTSCH bestand steiler Gaumen, Trema und Apophysis lemurica.

Verzögerung der Dentition kommt zuweilen vor; doch wurde auch vorzeitige 1. Dentition beobachtet. ALMONDS Fall hatte mit 2 Monaten 2 Zähne und vor Beendigung des 1. Lebensjahres 16 Zähne.

Karies und *Zahndefekte* sind sehr häufig (GÜNTHER). *Schmelzhypoplasien* wurden von GÜNTHER in 3 Fällen besonders erwähnt. Auch HURLER beobachtete Schmelzdefekte. BERTOLOTTI beobachtete Kümmerformen, die er in Zusammenhang mit Rachitis und Adenoiden zu bringen suchte.

Die *Bißform* ist infolge der Kieferdeformation oft anormal. Der Spitzbogengaumen ist oft mit *alveolarer Prognathie* der oberen Schneidezähne verbunden. VIRCHOW und auch STAHL (1851) beschrieben eine obere Prognathie. Eine *Pseudopognathia superior* kann bei Hypoplasie des Unterkiefers (Micrognathia inferior) bestehen. Andererseits kann die Hypoplasie des Oberkiefers eine „Progenie“ vortäuschen (GREIG) — also *Pseudopognathia inferior*.

In einem Falle GÜNTHERS (Nr. 14) mit Palatum ogivale und geringer Hypoplasie des Unterkiefers standen die Schneiden der oberen Inzisiven bei Kieferschluß 1 cm vor den unteren Schneiden. In einem anderen Falle (Nr. 2) bestand alveolare Prognathie mit Dachbiß; bei Fall 20 Mordex apertus mit stark entwickeltem und etwas hervortretendem Kinn.

2. Neuropathologie.

a) Cerebrale Störungen.

Das Wachstum des Gehirns hat einen wesentlichen Einfluß auf die Bildung der Schädelkapsel im Sinne des Wachstumsreizes. Im Falle der unzureichenden

Schädelbasis wird durch Höhenkompensation genügender Raum für den Schädelinhalt geschaffen. Da die Schädelkapazität auch beim Turmschädel (außer bei Kombination mit Mikrocephalie) innerhalb der Normgrenzen liegt, ist eine Wachstumshemmung des Gehirns durch „Kraniostenose“ oder sekundäre Schädigung durch Einzwängung in eine zu kleine Schädelkapsel (Kompression) nicht wahrscheinlich. Wenn auch zur Erreichung der Raumkompensation ein stärkerer Wachstumsdruck von seiten des Gehirns nötig gewesen sein sollte (?), so dürfte doch nach erfolgter Kompensation ein anormal erhöhter intrakranieller Druck nicht mehr bestehen. Es ist aber durch klinische Beobachtung öfters ein erhöhter Innendruck nachgewiesen und ätiologisch meist auf die „Kraniostenose“ bezogen worden.

Ein wichtiges pathogenetisches Moment bildet aber beim Turmschädel die *Störung der kranialen Blutzirkulation*, deren Ätiologie bereits erörtert wurde (S. 80). Durch diese Störung lassen sich alle klinischen Symptome befriedigend erklären.

Neben krankhaften neuropathologischen Symptomen können aber in der Wachstumsperiode infolge von anormaler Blutversorgung auch sekundäre Bildungsanomalien des Nervensystems (*Neurodysplasie*) vermutet werden. Es sind zunächst die klinischen Tatsachen zu erörtern.

Intrakranialer Überdruck wurde nicht nur aus der venösen Stauung (besonders der Retinalvenen) vermutet, sondern öfters durch Lumbalpunktion festgestellt. Der Druck des Liquor cerebrospinalis ist in zahlreichen Fällen (auch ohne Opticusschädigung) infolge der Störung der Blutzirkulation erhöht. Nach GUARINI läßt sich eine Vermehrung des Liquors im Röntgenbilde durch Verschattung im Bereiche des hinteren unteren Abschnittes der hinteren Schädelgrube nachweisen. FLOURNOY glaubt, daß durch starke Abbiegung des Aqueductus Sylvii ein Verschuß und ventrikuläre Liquorstauung eintreten kann. In 2 Fällen meines Materiales ergab sich ein Liquordruck von 180, resp. 190 mm, im Fall BEHR ein Druck von 420 mm.

Andererseits ist aber erhöhter Liquordruck keineswegs ein obligates Symptom des Turmschädels. DENK beschreibt sogar bei Kraniostenose „ausgesprochene Liquorverarmung und Verengerung der Liquorräume, die sich encephalographisch deutlich feststellen läßt“. SCHÜLLER konnte in einem Fall durch Pneumokranium eine Verengerung der Ventrikel feststellen.

Kopfschmerz und *Migräne* ist bei Turmschädelpatienten ein nicht seltener Befund. Schon HIPPOKRATES wußte, daß die Spitzköpfigen (*φοξοί*) oft Kopfschmerzen haben.

SCHÜLLER fand das Syndrom Turmschädel-Migräne in 3 Fällen (22, 21 und 7 jähr. ♂); im ersten Fall soll auch die Mutter das Syndrom gehabt haben. LEWIN erwähnt Cephalgie mit Nackensteifigkeit. Die Drucksteigerung des Liquors kann dabei ziemlich hohe Werte erreichen. Im Fall EGTERMEYER (12 jähr. ♂) bestand ein Druck von 350 mm. In meinem Material wurde unter 21 Fällen 7mal Kopfschmerz, darunter 3mal typische Migräne notiert.

Auch *Krampfzufälle* wurden beobachtet (STREBEL, HERZOG, FORESTI). Bei 2 Fällen STREBELS verliefen die Anfälle mit Erbrechen und Bewußtseinsstörung („als Zeichen chronischen Hirndruckes“).

Erhöhte Disposition zur Meningitis wurde bei Turmschädel behauptet. Nach Ansicht von WEINNOLDT sollen Kraniostenosen zu tuberkulöser Meningitis

disponieren; da dies aber aus den 13 angeführten „Synostose“fällen nicht sicher hervorgeht und nur unter 3 Turmschädeln einmal Meningitis tuberculosa gefunden wurde, müssen erst künftige Beobachtungen ergeben, ob irgendein ätiologischer Zusammenhang feststellbar ist. Immerhin finden sich in der Literatur noch einige Hinweise.

ESKUCHENS Fall hatte Meningitis epidemica. PAULIAN berichtet über einen nicht typischen Akrokephalen, wohl mit Hydrocephalus, der im 2. Lebensjahre Meningitis hatte und im 5. Jahre erblindete. Die Schwester eines akrokephalen amaurotischen Negerknaben hatte Exophthalmus und starb an Meningitis (LEWIN). KEMÉNYFFI beschrieb eine akute, wohl infektiöse Liquorstauung bei einem 11jährigen Knaben mit Akrokranium.

Epilepsie wurde auch zuweilen in Verbindung mit Turmschädel beobachtet (BENEDIKT, BOURNEVILLE, ALGYOGYI, HANHART).

Von BENEDIKT wurde dem Syndrom eine besondere Bedeutung beigemessen. Er fand bei idiopathischer Epilepsie eine fast konstante Verkleinerung des medialen Parietalbogens mit Hypoplasie des ganzen Zentrallappens und zuweilen des Lobus quadratus. „Manchmal macht die Natur den Versuch, durch Oxykephalie die Kleinheit dieses Bogens bei verkürzter Sehne auszugleichen. Daher Immunität bei jenen Mitgliedern der Familie, bei denen die Oxykephalie hochgradiger ist.“

MATERNA beobachtete unter 128 Epileptikern bei 40% Schädeldeformationen und bei 22% vorzeitige Nahtverknöcherung, oft ohne Wachstumshemmung senkrecht zur Nahtsynostose, und bezog diese vorzeitige Synostose auf eine primäre Anomalie des Gehirns.

Auf Grund eigener Beobachtungen (1 Fall unter 21 Turmschädeln) kann ich eine besondere Häufigkeit des Syndroms nicht annehmen.

b) Psychische Anomalien.

Der solitäre Turmschädel hindert nicht die Entwicklung einer normalen Psyche. Die normale Funktion des Gehirns ist nicht an eine bestimmte Form der äußeren Begrenzung oder des Verlaufes und der Lagerung einzelner Windungen gebunden. Dies zeigt schon das rituelle Experiment gewisser Völker, welche durch künstliche Vorrichtungen hochgradige Mißgestaltungen des Schädels erzeugen.

Geistig hervorragende Persönlichkeiten wurden als Träger von Turmschädeln genannt. Nach MERLE hatten PARACELsus, SCOTT, MECKEL Turmschädel, HUMBOLDT einen Kahnschädel. GREIG bezweifelt diese Angaben; seine Nachforschungen hatten bei SCOTT das Ergebnis, daß es sich wohl um keinen echten Turmschädel handelt.

Die klinischen Erfahrungen ergeben, daß die Psyche bei der größeren Zahl der Turmschädelfälle nicht gestört ist (ENSLIN, eigene Beobachtungen).

„Spitzkopf“ war früher ein Spottname für die Calvinisten, während die Lutheraner „Dickköpfe“ hießen. Der Ausspruch von HULSIUS (1616): „die spitzköpfigten sind geneigt zu rasender Unsinnigkeit“ dürfte eher im polemischen als im psychiatrischen Sinne gemeint sein.

Andererseits wurden aber nicht selten psychische Störungen bei Turmschädelpatienten beobachtet.

Imbezillität oder *Idiotie* wurde bei mehreren Fällen beschrieben (WEIGANDT, DOLLINGER, EVANS, CHARON, BALDENWECK-MOUZON, DODD-Mc MULLEN,

MERLINI, HURLER). Ich fand in etwa 20% meiner Fälle geringe Grade von Schwachsinn.

JENTSCH notierte unter 194 ausgesuchten Unfallneurosen 3 Turmschädel. HANHART glaubt nach seinen Erfahrungen an 21 Turmschädeln an eine häufige Kombination mit Psychopathien (besonders Oligophrenie). CHARON und COURBON behaupten, daß bei Turmschädel nur Mikrocephalie oder Meningitis für psychische Anomalien verantwortlich zu machen seien.

Bei *Schizophrenie*, besonders „bei gewissen langwüchsigen schizophrenen Dysplastikern“ spielt nach KRETSCHMER das „Turmschädelmotiv“ eine ausgeprägte Rolle, welches charakteristisch ist durch verkürzten Sagittaldurchmesser, nach oben konisch sich verjüngende Stirn, zur Zuspitzung neigenden und gegen die Stirn zu stark abfallenden Scheitel, steiles, flaches Hinterhaupt.

KRETSCHMER beobachtete bei einer Gruppe von 8 Schizophrenen (alle männlich) Turmschädel, hohes und knochiges Gesicht mit vorspringender und an der Wurzel scharf eingezogener Stumpfnase, oft hohen und derben Unterkiefer, starke Augenbrauen, büstenartigen Schurrbart, stark buschiges Haupthaar und eunuchoide Stigmen. „Dieses oft schon an sich groteske Turmschädelgesicht mit dem gewaltigen Borstenbart sitzt zudem auf einer langen, aufgeschossenen, schlecht proportionierten Körpergestalt.“

c) Störungen der Sinnesorgane.

a) Augen.

Augenstörungen können als Folge der Deformation der Orbita und der Blutzirkulation auftreten. Auf den besonderen pathologischen Anomaliekomplex der Akrokranio-Dysopie, welcher mit schweren Störungen des Sehnerven verläuft, wird erst im folgenden Abschnitt eingegangen.

Exophthalmus ist ein häufiges und wichtiges Symptom, welches durch Platzmangel in der bei Frontalstellung der Keilbeinflügel sagittal verkürzten Orbita zustande kommt.

In meinem Material des solitären Turmschädels wurde das Symptom allerdings nur in einem Drittel der Fälle beobachtet. SIEMENS sah bei seinen Turmschädelzwillingen mehrmals leichten Exophthalmus. In GÄNSSLENS Ikterusfamilie fand sich Exophthalmus mit, aber auch ohne Turmschädel. Exophthalmus kommt selbstverständlich auch bei anderen Schädelanomalien vor, wie auch HARMAN betont.

Bei extremen Graden des Exophthalmus [Stielaugen, „Krebsaugenformat“ (STREBEL)] kann „Prolaps des Bulbus“ (THOMSON, POWER) und besonders beim Schreien des Kindes „Luxation“ der Bulbi (ALMOND) eintreten.

Bei asymmetrischem Akrokranium kann der Exophthalmus nur einseitig auftreten (Fall ALGYOGYI) oder einseitig stärker ausgeprägt sein (SALTERIN, GÜNTHER). Selbst bei Verkleinerung des Bulbus (Mikrophthalmus) kann noch eine Protrusio bulbi sichtbar sein (STREBEL, GÜNTHERS Fall 37).

Wenn Exophthalmus bei Turmschädel besteht, so ist meist auch Spitzbogen-gaumen nachweisbar. Ich fand unter 7 Fällen mit positivem Exophthalmus 5mal Palatum ogivale.

Der orbitale Raummangel bedingt auch eine Beschränkung der Augenbewegung (BERTOLOTTI), — besonders nach innen (LEWIN). Öfters kommt

Strabismus, besonders *Strabismus divergens* vor. GÜNTHER beobachtete ihn nur 1mal mit und 1mal ohne Exophthalmus. Auch *Nystagmus* kommt zuweilen vor.

Starke *Hypermetropie* wurde öfters beobachtet (BEHR, STREBEL, COATS, GÜNTHER). GÜNTHER wies darauf hin, daß die sagittale Raumbeschränkung, der Orbita möglicherweise einen Einfluß auf die Formentwicklung des Auges im Sinne der Verkürzung der optischen Achse hat. Die Hypermetropie kommt auch in Kombination mit Astigmatismus vor (BEHR, GÜNTHER). *Myopie* wird dagegen nur selten beobachtet (1 Fall BIGOT).

Die Betrachtung des Augenhintergrundes ergibt öfters eine starke Schlängelung (*Tortuositas*) der *Retinalvenen* (TUCKER, BEHR, COATS, GÜNTHER). Die Sehnervenpapille ist in den hier behandelten Fällen normal. FORESTI fand bei einem 10jährigen Knaben sehr blasse Papillen bei normalem Visus.

Von weiteren Augenanomalien wurden genannt: Mikrophthalmus (STREBEL, GÄNSSLEN), — der als „Schweinsaugen“ in GÄNSSLENS Ikterusfamilie 10mal ohne und 2mal mit Turmschädel vorkam —, kleine Schlitzaugen mit seltenem Lidschlag (FEER), doppelseitige Ptosis (SUTHERLAND), exzentrische Pupillen (LEWIN).

STREBEL erwähnt in der Familie eines Turmschädelfalles das Vorkommen von kongenitaler Linsenluxation und kongenitalen Herzfehlern in 4 Generationen.

β) Ohren.

Hördefekte wurden zuweilen angegeben (THOMSEN, DODD-MC MULLEN, FREY, GREIG). Auch *Vestibularisstörung* scheint bei Turmschädeln häufiger vorzukommen —, Beobachtungen von RUTTIN, BALDENWECK-MOUZON, HAARDT). HAARDT fand bei einer 40jährigen Frau Schwerhörigkeit und linksseitige Vestibularisaffektion vom Typus der Otosklerose.

SCHÜLLER beobachtete Turmschädel bei *Taubstummen* und Menièrefällen; ferner bei einem Taubstummen und dessen Mutter abnorm große Foramina parietalia des Turmschädels (von NEURATH beschrieben).

γ) Geruchsorgane.

Auf die Möglichkeit der Störung des Geruchsinnes weist eine anatomische Beobachtung MARCHANDS hin, nämlich eine tiefe Einsenkung des Siebbeines mit hinterer Begrenzung durch eine scharfe Knochenleiste, durch welche der Tractus olfactorius geradezu abgeklemmt erschien.

Geruchsstörungen wurden von MELTZER, MERLE, MARCHAND, EGTERMEYER, speziell Anosmie von BERTOLOTTI beschrieben.

3. Weitere Kombinationen.

Als Zufallskombinationen sind zu nennen Erkrankungen des *Nervensystems*, wie Syringomyelie (MARIE-LERI), tuberöse Idiotie (ref. SCHOB), Paralyse (FLOURNOY, WEBER), Kopftremor (GREIG).

Ferner mongoloide Lidspalten (HIRSCHBERG, GÜNTHER), Deformation der Ohrmuscheln (FEER, JEWESBURY-SPENCE), Naevus depigmentosus (GÜNTHER), Lingua plicata (2 Fälle GÜNTHERS), „kongenitale Insuffizienz“ des Gaumensegels (BIGOT).

Spaltung der Uvula (FEER), Gaumenspalte (STREBEL, KÜTTNER). Bei Fall KÜTTNER bestand außerdem Persistenz des Ligamentum septo-labiale, Tuberculum der Oberlippe, Kinnspalte, medianes Dermoid des Nasenrückens. (Übrigens wurde auch im Falle WÖFLER die seltene Kombination einer Kinnspalte mit Nasendermoid, aber wohl ohne Turmschädel beobachtet).

Das häufige Vorkommen von *Kleinwuchs* bei Turmschädelfällen ist noch besonders hervorzuheben. GÜNTHER fand in etwa der Hälfte seiner Fälle Kleinwuchs, der in wenigstens 30% als anormal bezeichnet werden mußte. Einmal bestand die Kombination mit Genitalhypoplasie und Infantilismus. Auch HURLER erwähnt bei einem 4,7jährigen Knaben Kleinwuchs mit Adipositas. Diese Häufigkeit spricht gegen eine zufällige Kombination. Man kann an die Möglichkeit einer hypophysären Dystrophie infolge Deformation der Schädelbasis denken.

Es sind ferner noch einige Anomalien des *Skeletes* anzuführen, die wohl zum größeren Teil die Bedeutung von Zufallskombinationen haben.

Trichterbrust + Kyphose (HURLER), Luxatio coxae congenita + Pes varus (BALDENWECK-MOUZON), Genu valgum (TUCKER, HURLER), Pes calcaneus (KLEINSCHMIDT, GÜNTHER), Kamptodaktylie (BIGOT, GÜNTHER). Aus meinen Beobachtungen sind noch zu erwähnen: Pectus carinatum, Spina bifida, Genu varum, Pes planus, Hammerzehen, Brachymetatarsie.

Anomalien der Ellbogengelenke scheinen bei Turmschädel nicht selten vorzukommen. TUCKER (04) erwähnt in einem Falle starke Prominenz der inneren Kondylen beider Oberarme und breite innere Femurkondylen. JEWESBURY und Spence stellten bei einem Falle Beschränkung der Streckung des Ellbogengelenkes und bei einem anderen Falle radio-ulnare Synostose fest. Ebenso fand GREIG (26) in einem Falle Beschränkung der Unterarmstreckung und Beweglichkeitsbeschränkung im Schultergelenk. APERT beschrieb 1926 nach Erfahrungen an 6 Fällen das Syndrom des Akrokranium und der Anomalie des Ellbogengelenkes mit Einschränkung der Unterarmstreckung als „Acrocephalo-synankie“.

Chondrodystrophische Zwerge haben meist große, brachycephale Schädel. Eine Kombination mit Turmschädel ist daher nicht sehr wahrscheinlich. Immerhin sah BERLOTTI einmal diese Kombination, und SCHÜLLER erwähnt einen Turmschädelfall, dessen Bruder Chondrodystrophiker war. (Bei Chondrodystrophie kommt nach BERLOTTI häufig eine Synostose des Tribasillare vor — ebenso wie bei Akrokranio-syndaktylie, Dysplasia periostalis, Kretinismus, kongenitalem Myxödem und zuweilen Hydrocephalus).

Bei 2 typischen Chondrodystrophiefällen eigener Beobachtung (l. c. 5, Tabelle 1) ergaben die Messungen Hyperbrachykephalie, Hypsikephalie, jedoch keinen Turmschädel. Dagegen beschrieb ich einen chondrodystrophischen Habitus (38jähr. ♀), bei dem alle 6 metrischen Indizien des Turmschädels positiv waren.

Die in der Literatur erwähnten 3 Fälle von GRÜBNER (zit. SCHÜLLER) beruhen auf Irrtum, da der Name des Autors HEUBNER heißen muß, dieser die publizierten Fälle selbst nicht gesehen hat und die Fälle nach der kurzen anamnestischen Beschreibung kaum als Chondrodystrophie festgestellt werden können, eher als Diplegia spastica infantilis (LITTLE), die auch mit Strabismus, Nystagmus und Opticusatrophie kombiniert sein kann.

Dolichostenomelie (Arachnodaktylie) ist durch keine bestimmte Schädelform ausgezeichnet. Ich beschrieb (l. c. 5) aber einen 25jährigen Mann mit 4 positiven metrischen Indizien, ohne daß ein Turmschädel intuitiv erkennbar war.

Osteogenesis imperfecta (tarda) scheint zuweilen mit Turmschädelbildung verbunden zu sein. Eine eigene Beobachtung ergibt diese Kombination.

Fritz K., 15 Jahre alt, wurde mir im Jahre 1921 von Prof. HELLER zur Untersuchung überwiesen.

Frühere Krankheiten „Rachitis“, Masern. Mit 2 Jahren erste Gehversuche, mußte bis zum 4. Jahre meist gefahren werden. Häufige Frakturen der Oberschenkel beim Hinfallen in der Stube oder auf der Straße, und zwar mit 5 und 7 Jahren rechts, mit 9 und 14 Jahren links, mit 15 Jahren rechts. Vor 4 Wochen beim Gehen plötzlicher Schmerz im rechten Unterschenkel, Spontanfraktur. Während er im Streckverband im Bett lag, erfolgte 8 Tage später beim Anstemmen des linken Beines an die Bettkiste Fraktur des linken Oberschenkels.

Im 4. Lebensjahre seien die Arme im Wachstum zurückgeblieben (Größe wie bei einjährigem Kinde). Bis zum 14. Lebensjahre war er in der Schule der drittkleinste. Im 14. Jahre beginnende Adipositas und stärkeres Längenwachstum, so daß er mehrere Schüler an Größe überholte.

Schweißsekretion angeblich gering, keine Polydipsie oder Polyurie, keine Sehstörungen. Geistige Entwicklung gut, etwas phlegmatisch. Keine Kopfschmerzen. Vom 4.—9. Jahre beim Lachen und Weinen öfters Erbrechen.

Familienanamnese: Mutter gesund. Die Großmutter mütterlicherseits, die sich zur Zeit wegen Schrumpfniere in der Klinik befand, konnte ich selbst untersuchen und keine Konstitutionsanomalien finden. Eine Schwester des Vaters schwachsinnig.

Untersuchung im Bett (Gipsverband). Kleinwuchs, *Dystrophia adiposogenitalis*. Graziler Knochenbau, Brustkorb leicht eindrückbar.

Körpermaße:

Umfang Kopf . . .	51 cm	Länge Rumpf . . .	57 cm	Länge rechter Oberschenkel
Umfang Brust . . .	83—89 cm	„ Oberarm . . .	29,5 cm	ab Spina iliaca 45,5 cm
Umfang Hüfte . . .	90 cm	„ Unterarm . . .	20 cm	„ r. Unterschenkel 33,5
Spannweite	154 cm	„ Hand	16,5 cm	

Haut elastisch trocken. Behaarung am Kopf normal, Regio pubica gering, an Achseln und Lippen fehlend. Starke *Adipositas* mit dicken Fettwülsten an Nacken, Mammagegend, Oberarmen, Trochantergegend.

Schilddrüse leicht vergrößert, starke Tonsillenhypertrophie. Hoden etwa kirschgroß, rechter Hode steht tiefer. Penis klein.

Schädel klein, Oxykephalus. Genaue Messungen wurden leider nicht vorgenommen. Türkensattel sehr flach, Dorsum reicht hoch nach hinten oben, Länge 13, Tiefe 5 mm. Ziemlich große Keilbeinhöhle. Nase leicht gekrümmt, Ohren sehr groß. Hals mäßig kurz und dick, Oberschlüsselbeingruben durch Polster ausgefüllt.

Gaumen mäßig weit. Geringe, außen nicht sichtbare *Prognathia inferior*. Aplasie oder Retention mehrerer Zähne (oben 1 seitlicher Schneidezahn und 2 Prämolaren, unten 1 Prämolare und 1 Molar, außer 3 Molaren). Die oberen mittleren Schneidezähne sehr breit und kräftig, mit weitem medianem Trema.

Finger schmal, relativ lang. Schmale Endphalangen und auffällig kleine Fingernägel. Endglieder der Kleinfinger erscheinen wie die eines 1jährigen Kindes. Nägel mit distal konvergierenden, erhabenen Längsstreifen. Röntgenbild der Hand zeigt deutliche Epiphysenfugen, zarte Knochen, sonst normalen Befund. Geringe Überstreckbarkeit im Ellbogengelenk. Rippen im Röntgenbild auffallend schmal. Tibia erscheint etwas biegsam. Oberschenkelfraktur links.

Augenbefund: Große Bulbi, etwas mongoloide Lidspalten, geringer *Exophthalmus*, weiße Scleren. Pupillenunruhe, leicht positiver Stellwaag mit öfters unvollständigen Lidschlußbewegungen. Ophthalmoskopisch unscharfer nasaler Rand der Papillen. Normale Sehfunktion. Lidtremor.

Gefäßsystem: Asymmetrischer Radialis puls, Ulnaris puls beiderseits verstärkt. Gefäßschlingen am Nagelfalz spärlich und kurz, sonst normal geformt. Blutdruck maximal 125 mm.

Urin: keine Polyurie, spez. Gewicht 1006—1014.

Blut: Erythrocyten 4,8 Millionen, Hämoglobin 81%, 11 000 Leukocyten. Prozentuales Verhältnis: Neutrophile 70, Eosinophile 0,5, Mastzellen 1,5, Lymphocyten 26,5, Monocyten 4,5.

Pharmakodynamisch: paradoxe Leukocytenverschiebung nach Atropin und Pilocarpin, Pulsverlangsamung nach Atropin, minimale Schweißsekretion nach Pilocarpin.

Diagnose: Osteogenesis imperfecta tarda mit Dystrophia adiposo-genitalis und Turmschädel.

Ferner ist ein Stammbaum von PFEFFER zu erwähnen (Abb. 1) mit 7 Fällen von Osteogenesis imperfecta (schwarz) in 3 Generationen.

A₁ hatte Turmschädel mit weit ausladendem Hinterkopf und winkelig abgeknickter Hinterhauptsschuppe, sowie intensive Verschattung der Felsenbeinegend. A₃ hatte turmartig spitz zulaufenden Schädel mit hoher zurücktretender Stirn.

Stark ausgeprägter Torus occipitalis mit winkelig geknickter Squama scheint bei Osteogenesis imperfecta häufiger vorzukommen (VAN DER HOEVE und DE KLEYN, STENVERS, BRONSON, HUNTER).

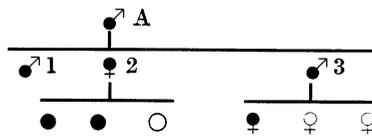


Abb. 1.

4. Spezielle Turmschädelformen und Kombinationsformen.

Am Turmschädel (Akrokranium) können wir 2 Hauptformen unterscheiden:

1. Turmschädel sensu strict. (Turrikranium) mit steiler, hochstrebender Stirn und steilem, flachem Hinterhaupt.

2. Spitzer Turmschädel (Oxykranium) mit kegel- oder pyramidenförmig schräg nach oben gerichteter Stirn,- Seiten- und Hinterfläche.

Ich habe bereits hervorgehoben (l. c. 5), daß diese spezielle morphologische Unterscheidung keine besondere klinische Bedeutung hat.

Ferner habe ich noch 2 Untertypen unterschieden: Typus A = Turmschädel mit Exophthalmus und Spitzbogengaumen. Typus B = Turmschädel ohne Exophthalmus und ohne Spitzbogengaumen.

Außerdem kommen Mischtypen vor, bei denen nur ein Nebensymptom und dieses zuweilen nur sehr gering ausgeprägt ist.

Das *Turrikranium* ist nach meinen Beobachtungen wohl die häufigste Form. Auch SCHÜLLER fand unter 67 Turmschädeln am häufigsten Turrikranium, während Oxykranium und mikrokephaler Turmschädel in der

Minderzahl vorkamen. Ferner fand sich in meinem Materiale 5mal Typus A, 8mal Typus B und 6mal ein Mischtypus. Typische Turmschädel ohne das Augengaugamenphänomen kommen also relativ häufig vor.

Die Turmschädeldeformation kann auch mit anderen Deformationen des Schädels vorkommen.

a) *Mikrokephaler Turmschädel*. Der Mikrokephalus ist meist die Folge einer primären Hypoplasie (Mikrencephalie) oder pathologischen Wachstumshemmung des Gehirns; nur in seltenen Fällen dürfte eine primäre Hypoplasie der ganzen Schädelkapsel die Ursache sein. Die konstitutionelle Hypoplasie der Basis wird ja, wie meine Messungen zeigten, in den meisten Turmschädel-fällen so weit durch Höhenkompensation ausgeglichen, daß eine normale Schädelkapazität erreicht wird. In einzelnen Fällen ist aber trotz gesteigerter Höhenentwicklung das Endprodukt ein Mikrokephalus; wahrscheinlich besteht dann meist gleichzeitig eine Hypoplasie des Gehirns. Doch gibt es auch Fälle mit Cerebralhernien oder Meningocelen, bei denen der primäre Grund eine Knochenhypoplasie ist.

Diese Kombination mit Mikrokephalus wurde mehrmals beschrieben (VIRCHOW l. c. Abb. 28—30, SCHMINKE, GÜNTHERS Fall 10 und 37). Es besteht meist ein Intelligenzdefekt. VATERNAHM meint, daß der Hydromikrokephalus oft täuschende Ähnlichkeit mit dem mikrokephalen Turmschädel habe.

Hier sei noch auf das Vorkommen eines gewissermaßen unechten Turmschädels hingewiesen, nämlich eines Oxykranium bei nicht verkleinerter Schädelbasis. Diese Deformation bedingt eine Verkleinerung des Schädeldgewölbes. Im letzten klinischen Abschnitt wird ein Anomaliekomplex behandelt, bei welchem dieser Typus, welcher stets mit Imbezillität verbunden ist, eine Rolle spielt. Der *Mongolismus* ist noch als in das Grenzgebiet fallend zu erwähnen. Er ist meist durch eine *Mikrobrachykephalie* ausgezeichnet (MUIR, RANKE, VOGT, SIEGERT, WEYGANDT). Die Schädelhöhe ist meist gering (VOGT, SIEGERT), doch wird häufig als typischer Befund eine Steilstellung von Stirn und Hinterhaupt (MITCHELL, SHUTTLEWORTH, SIEGERT), resp. Parallelstellung (MITCHELL) hervorgehoben. Daher kann wohl in manchen Fällen der Turmschädel wenigstens differentialdiagnostisch in Frage kommen. SIEGERT erwähnt einen Fall, bei dem „fast der Eindruck des Turmschädels hervorgerufen wurde“. Flaches Gesicht und weit auseinander stehende Augen fallen oft auf (SCHOLZ).

Weitere Beziehungen zur Konstitutionspathologie des Turmschädels ergeben sich noch daraus, daß auch bei Mongolismus oft Spitzbogengaugamen, Adenoide (SIEGERT), und nicht selten Syndaktylie oder Polydaktylie (MUIR, COMBY, BOURNEVILLE) vorkommen. GREIG fand in 3 Fällen Brachyhypsikephalie mit breitem, flachem, „infantilem“ Gaumen und vermindertem Umfang.

Im Gegensatz dazu findet sich bei Myxidiotie meist ein großer Schädel ohne Abflachung von Stirn und Hinterhaupt.

b) *Hydrokephaler Turmschädel*. Es ist selbstverständlich, daß Kinder mit kongenitalem Turmschädel später durch Meningitis oder Rachitis einen Hydrokephalus erwerben können. Es ist aber nicht sehr wahrscheinlich, daß die hypoplastische Schädelbasis des Turmschädels sich an der hydrocephalen Erweiterung wesentlich beteiligt. Meist wird vielmehr eine blasige oder eckige Erweiterung über der kleinen Basis eintreten und dabei der Typus des Turmschädels verwischt. Echte Kombinationsformen, bei denen die hydrocephale

Erweiterung vornehmlich durch Höhenentwicklung erreicht wird, dürften daher sehr selten sein.

SCHÖLLER beschrieb einen „turmformigen Hydrocephalus“ (Umfang 50, Länge 32) mit normaler Augenstellung bei einem 3jährigen Mädchen. Ich habe (l. c. 5, Fall 9) die Kombination mit rachitischem Hydrocephalus angeführt; jedoch habe ich diesen Fall aus der Gruppe des typischen Turmschädels gestrichen, zumal nur 2 metrische Indizien positiv waren und der Kopfumfang stark vergrößert war.

c) *Bathrokephaler Turmschädel*. Der Bathrokephalus (MERKEL) wurde früher als „Kelps Schädeldeformation“ (STAHL 1873), Dépression pariéto-occipitale (TARNOWSKY 1889), Stufenschädel (BENEDIKT 1888) bezeichnet. NÄCKE (1896) fand ihn in etwa 10% und häufiger bei Frauen.

Diese Kombination des Akrokranium mit einem Bathrokephalus können wir als eine doppelte Ausgleicherscheinung betrachten, indem neben der Höhenkompensation noch eine Erweiterung des Schädelraumes durch stärkere Auswölbung des Hinterhauptknochens erfolgt. Durch diesen Occipitalwulst (Torus occipitalis) wird etwa in der Lambdagegend eine Stufe (*βαθρος*) gebildet. Einerseits wird hierdurch der Charakter des Turmschädels etwas verwischt. Vor allem aber werden durch erhebliche Vergrößerung der größten Kopflänge und geringe Vergrößerung des Kopfumfanges die auf diese Maße bezogenen metrischen Indizien nach der negativen Richtung verändert, so daß trotz deutlich intuitiv erkennbarer Turmschädelbildung bei starkem Torus occipitalis alle metrischen Indizien versagen.

Ich habe in einem Falle (l. c. 5, Nr. 37), der außerdem mit Mikrokephalie kombiniert war und nur 3 schwach ausgeprägte metrische Indizien des Turmschädels aufwies, nach Aufzeichnung der Konturen des Röntgenbildes einen Ausgleich des Torus occipitalis versucht und auf diese Weise 5 stark positive Indizien erhalten. Da außerdem hierdurch auch der Kopfumfang vermindert wurde, wäre vermutlich auch der Höhenumfangsindex auf einen positiven Wert gestiegen, so daß alle 6 Indizien positiv gewesen wären.

d) *Trigonokephaler Turmschädel*. Die Entstehung des Trigonokephalus (WELCKER 1862) wird durch prämatüre Synostose der Frontalnaht oder Hypoplasie des Stirnbeines erklärt, durch welche das Breitenwachstum des Stirnpoles und daher auch die Ausdehnung der vorderen Schädelgrube vermindert ist. Die in diesem Bereich liegenden medialen Knochenteile, wie das Siebbein, werden besonders in der Entwicklung gehemmt, der interorbitale Raum und die Nasenwurzelgegend erscheinen verschmälert. Die Verwachsung der Stirnnaht findet in einem stumpfen Winkel statt, so daß eine mediane, longitudinale Leistenbildung (*carina metopica*) am Stirnbein entsteht. Stärkere Grade dieser Mißbildung führen zu Arhinencephalie (KUNDRAT) oder Cyklopie.

Der durch die Mißbildung resultierende Raumverlust der Schädelkapsel wird kompensiert durch eine Vergrößerung der hinteren Schädelteile. Bei starker Ausbildung des Trigonokephalus kann der horizontale Umriß des Schädels einer Eierlinie entsprechen, deren schmaler Pol durch die Stirngegend gebildet wird und evtl. durch die erwähnte *Carina metopica* zugespitzt erscheint. Solche Kopfformen können als Geburtshindernis wirken.

Die kompensatorische Erweiterung kann aber außerdem in der Vertikalen erfolgen, so daß außerdem ein Hysikephalus oder ein typischer Turmschädel

in Erscheinung tritt. Solche Deformationen wurden in seltenen Fällen beschrieben (BOURNEVILLE, BERTOLOTTI). BOURNEVILLE bezeichnet diese Kombination als *Oxytrigonocephalus*. BERTOLOTTI betrachtet mit Unrecht den Trigonocephalus schlechthin als eine Unterform des Turmschädels.

e) *Sphenokephaler Turmschädel. Hypertelorismus.* Der Keilkopf (Sphenokephalus) ist durch einen großen, breiten, stark gewölbten Stirnteil (mit Vorwölbung der vorderen Fontanelle) ausgezeichnet. Dieser Schädel erweckt zuweilen den Eindruck eines Fetalismus, indem er an die starke vordere Kopfwölbung etwa im 2.—3. embryonalen Monat erinnert.

VIRCHOW beobachtete den Keilkopf in Kombination mit einem Torus occipitalis (l. c. Abb. 18) und betrachtete ihn als Unterform des Dolichocephalus. Der VIRCHOWSche Sphenokephalus stellt gewissermaßen die formale Inversion des Trigonocephalus dar. Letzterer wurde von LUCAE als Eierkopf (Ookephalus) bezeichnet, dessen schmaler Pol an der Stirnseite liegt. Beim dolichocephalen Sphenokephalus liegt der breite Pol vorn, der schmale am Occiput.

Es gibt aber auch brachycephale Keilköpfe (*Brachysphenokephalus*), die zuweilen als Turmschädel mit breitem Stirnwulst in Erscheinung treten (*Sphenakrokranium*).

Der *Interorbitalraum* ist beim echten Turmschädel gewöhnlich schmal. Doch kommen auch Erweiterungen vor, die wohl oft Kombinationen mit Sphenokephalus oder Dysostosis cranio-facialis darstellen.

Besonders hohe Grade von Verbreiterung der Interorbitalregion bezeichnet GREIG als *Hypertelorismus*. Ein von HUTCHINSON als „Oxycephalie“ beschriebener Fall ist nach GREIG kein Turmschädel, sondern ein Hypertelorismus. Auch bei anderen Fällen (PARK und POWERS, YOUNG) vermutet GREIG die von ihm genau beschriebene Anomalie.

f) *Hyperostotischer Turmschädel.* Das Schädeldach des typischen Turmschädels ist meist dünn. Doch wurde schon auf das Vorkommen von hyperostotischen Prozessen hingewiesen. NAITO versuchte einen Turmschädeltypus zu isolieren, bei dem der hyperostotische Prozeß besonders stark hervortritt und eine Folge der Hemmung des Flächenwachstums sei. Er fand eine konzentrische Verdickung des ganzen Schädeldaches bis zu 12—15 mm ohne wesentliche Veränderung der Knochenstruktur (ziemlich dichte Spongiosa, dünne und glatte Lamina externa und unebene, meist mehrere Millimeter dicke Lamina interna). Meist wurde nur eine geringe Depression der mittleren und Verkürzung der vorderen Schädelgrube, Fehlen von Schädigungen des Nervus opticus, aber oft Kopfschmerzen, Epilepsie oder psychische Anomalien beobachtet.

Auch bei dem idiotischen Mikrocephalus findet sich eine Hyperostose des Schädeldaches; zum Unterschied gegen den Turmschädel findet man aber nach BERTOLOTTI kompakte Knochenverdickung, sehr seltene Nahtsynostose und niemals Impressiones digitatae.

g) Die *Dysostosis cranio-facialis* (CROUZON) stellt im wesentlichen eine Deformation des Gesichtsskeletes dar mit prominenter Hakennase, Exophthalmus, breitem Interorbitale, breitem Jochbogen und hypoplastischem Oberkiefer (Raubvogelprofil). Diese Anomalie ist mit verschiedenen Gestaltanomalien des Schädels, wie Turmschädel, Skaphokephalus, Trigonocephalus verbunden. Meist findet sich ein medianer Stirnwulst.

h) *Asymmetrischer Turmschädel*. Eine genaue bilaterale Symmetrie des Skeletes ist niemals vorhanden. Stärkere Grade der Asymmetrie des Schädels (Plagiokephalus) können auch in Kombination mit Turmschädel vorkommen (HANOTTE, GÜNTHER). Auf hiermit zusammenhängende bilaterale Differenzen des Exophthalmus wurde bereits hingewiesen.

5. Differentialdiagnose.

Zur Sicherung der intuitiven Diagnose des Turmschädels habe ich die Beachtung bestimmter metrischer Indizien gefordert. Jedoch können alle metrischen Indizien positiv sein, ohne daß äußerlich das intuitive Merkmal des Turmschädels erkennbar ist. Diese Besonderheit der Gestaltqualität ist metrisch nicht erfaßbar. Es gibt aber gewisse Formvarianten des Schädels, welche eine Ähnlichkeit mit dem Turmschädel haben — ohne mit diesem identisch zu sein — oder welche zu einer irrtümlichen Diagnose des Turmschädels verleiten. Der *Trigonocephalus* wurde in dieser Hinsicht schon genannt (S. 91). Eine ähnliche Bedeutung hat der Skaphocephalus.

Der *Skaphocephalus* oder Kahnshädel ist ein Langschädel (Dolichocephalus) mit oft in sagittaler Richtung zugespitztem Schädeldach (kielförmiger Kahnshädel). Er wird ätiologisch meist auf eine prämatüre Synostose der Pfeilnaht zurückgeführt. THOMA erklärt den Skaphocephalus rein mechanisch durch seitliche Kompression des fetalen Schädels, welche zu einer Einknickung der Sagittalregion führt. „Die rasch eintretende erhebliche Änderung der Materialspannungen hat dann zur Folge, daß die Materialspannungen hauptsächlich durch Änderung des Dickenwachstums wieder auf ihren normalen kritischen Wert eingestellt werden, während die skaphocephale Deformation infolge des dauernden Druckes der Uteruswand erhalten bleibt.“ Der Skaphocephalus ist in unserer Population noch seltener als der Turmschädel.

Als besondere Unterformen des Skaphocephalus unterscheidet BACKMAN: Kahnkopf, Helmkopf, Gipfelkopf und Hahnenkammkopf. In der Norma frontalis erscheint der Kopf spitz. Er ist aber deshalb kein „Spitzkopf“ im Sinne des Oxycephalus. Der Turmschädel ist stets brachykephal, der Kahnshädel stets dolichokephal. Mit Unrecht betrachtet BERLOTTI den Skaphocephalus als Untergruppe des Turmschädels. Ebenso wie man einen Kahn nicht mit einem Turm verwechseln kann, sollten auch diese beiden Formen streng auseinander gehalten werden. CHARON-COURBÓN beschrieb einen Fall als Oxyképhalie.

Nach BACKMANs Untersuchungen an schwedischen Schulkindern sind in Schweden Skaphocephali wohl häufiger; es ist wohl eine Zusammenhang mit der vorwiegenden Dolichocephalie der Population zu vermuten. Es fanden sich

unter 1046 männlichen Schulkindern 49 = 4,7 ± 0,7% Kahnshädel
 „ 548 weiblichen „ 10 = 1,8 ± 0,6% „

VIRCHOW erwähnte bereits das häufige Vorkommen von Bathrocephalus bei Kahnköpfen, nach BACKMANs Untersuchungen kam diese Kombination in 30% der Kahnshädelfälle vor. Auch Klinocephalus kommt nach BACKMAN bei etwa 1/4 der Kahnköpfe vor.

Der *rachitische* Schädel fällt in formaler Beziehung manchmal in das Grenzgebiet. Die typische Deformation der rachitischen Kraniotabes (Caput quadratum, rachitischer Hydrocephalus) ist leicht erkennbar. Zuweilen kann ein

kongenitaler Turmschädel sekundär an Rachitis erkranken. Die allgemeine rachitische Ätiologie des Turmschädels (MELTZER, BERTOLOTTI) wurde abgelehnt (vgl. S. 73). Kombinationen können aber vorkommen (GÜNTHER u. a.).

Die Hyperostose der frontalen und Kraniotables der hinteren Schädelteile ist ein für Rachitis typischer Befund. Bei vorwiegender Rückenlage des rachitischen Kindes entsteht eine hyperbrachykephale Schädeldeformation mit flachem Hinterhaupt. Bei aufrechter Körperhaltung wirken die statischen Druckverhältnisse im Sinne der „Elevation der Schädelbasis“, welche auch bei Rachitis beschrieben wurde (M. B. SCHMIDT). Die Deformation der Basis erfolgt also in entgegengesetzter Richtung als beim Turmschädel.

Beim gewöhnlichen rachitischen Hydrocephalus ist die Erweiterung des Angulus sphenoidalis nach BERTOLOTTI geringer ausgeprägt als beim typischen Turmschädel.

Bei *kongenitaler Lues* können die nicht seltenen Schädeldeformationen zuweilen in das Grenzgebiet des Turmschädels fallen, abgesehen davon, daß Zufallskombinationen mit Turmschädel vorkommen können. Auch beiluetische Deformation sind Begleitsymptome, wie Sehnervenatrophie, Cephalgie (durchluetische Periostitis), Minderwuchs möglich; doch klären weitere spezifische Symptome, wie Hutchinsontrias, Mundrhagaden, Sattelnase, Rhinitis, Pemphigus, Milztumor, Osteochondritis, positiver Wassermann die Ätiologie.

II. Konstitutionelle Anomaliekomplexe.

Als konstitutioneller Anomaliekomplex gilt die bei einem Individuum in konstitutioneller Bindung vorkommende Kombination anormaler Merkmale, im Gegensatz zur Zufallskombination. Die Vererbungsforschung vermutet hier gern eine Koppelung anormaler Gene; doch kann es sich auch um eine embryonale Entwicklungsstörung mehrerer Anlagen handeln.

Bei Bearbeitung dieser Komplexe ergab es sich, daß sie teilweise als Unterabteilungen einer größeren Gruppe anzusehen sind, welche auch andere Schädelanomalien umfaßt. So entstanden die übergeordneten Gruppen der Dyskranio-Dysopie, Dyskranio-Dyshämie und Dyskranio-Dysphalangie.

Gruppe 1. Dyskranio-Dysopie.

Seit langer Zeit sind anthropologische und ophthalmologische Beobachtungen über das Vorkommen von Funktionsstörungen oder Mißbildungen der Augen in Zusammenhang mit gewissen Schädeldeformationen bekannt. Es kann sich dabei um gleichgeordnete Entwicklungsanomalien des Skeletes und des Nervensystems (Dyskranio-Dysneurie) handeln, oder um eine von der Schädeldeformation abhängige Entwicklungsstörung des Sehorganes. Eine derartige abhängige Differenzierung kommt besonders bei Deformationen des vorderen Teiles der Schädelbasis und der Stirngegend in Frage.

Die klinischen und pathologischen Erfahrungen zeigen, daß verschiedenartige Formanomalien des Kopfes das pathologische Augensyndrom aufweisen. Zuweilen handelt es sich um schwer analysierbare Mischformen oder solche, die nur teilweise erkannt oder falsch benannt worden sind. Die in der Literatur vorkommende Kasuistik ist in dieser Hinsicht teilweise unklar. Wir können

nach einzelnen Formkategorien des Schädels mehrere Klassen von konstitutionellen Anomaliekomplexen unterscheiden.

1. Klasse. Trigonokranio-Dysopie.

WELCKER (1862) hat als erster Beschreiber des Trigonokephalus bereits auf die Kombination mit Gaumenspalte und Opticusatrophie (Sehnerven „merklich dünner als normal“) in 2 Fällen hingewiesen. KÜSTNER machte darauf aufmerksam, daß Augenmißbildungen bei Trigonokephalus „auffallend häufig“ vorkommen. Besonders ist Mikrophthalmus zu nennen (v. AMMON, 2 Fälle KÜSTNERs). Beide Fälle KÜSTNERs hatten „Schweinsaugen“ mit schräg nach oben außen gerichteten Lidspalten; der eine Fall auch Iriskolobom.

Zuweilen kommt die Anomalie in Kombination mit Turmschädel vor. Derartige Fälle werden als „Oxytrigonocephalus“ beschrieben (BOURNEVILLE, BERKHAN, evtl. COMBY). Klinisches Interesse haben diejenigen Fälle, bei denen eine von der Schädeldeformation abhängige oder unabhängige Atrophie des Sehnerven auftritt bis zur völligen Erblindung.

2. Klasse. Skaphokranio-Dysopie.

Auch der Kahnschädel weist in der Stirngegend besonders auffällige Veränderungen auf, die eine gewisse Ähnlichkeit mit denen des noch selteneren Trigonokephalus haben. Es können daher auch hier Anomalien des Auges, besonders des Sehnerven auftreten.

Unter 20 Dyskranio-Dysopien, die zur Erblindung geführt hatten, fand METLZER 3 skaphokephale. Andererseits beobachtete REYHER 4 Fälle von Skaphokephalus, von denen nur einer einen pathologischen Augenbefund darbot.

In der „Turmschädel“-Literatur finden sich mehrmals Fälle mit Opticusatrophie, welche keine Turmschädel sind, sondern Kahnschädel. Ein oft zitierter Amaurosefall v. GRAEFES (1866) wurde als „Schädeldegeneration“ mit auffallend hohem, langem und schmalem Schädel beschrieben. Es sind weiterhin Fälle von HIRSCHBERG, VOSSIUS, VORTISCH, BEDELL (3), GOLDZIEHER (2), ferner wohl von STOOD, REUBEN-CLEAVER, GENIS zu nennen.

Zuweilen wird das familiäre Vorkommen des Syndroms beobachtet. Hierher gehören wohl die von MÜLLER untersuchten 3 Brüder (von 6 Geschwistern), welche lange, schmale Schädel mit spitzer Sagittalnaht hatten und im 20. Lebensjahre eine durch Verengerung des Canalis opticus erklärte Sehnervenatrophie bekamen.

Ferner beschrieb BEDELL drei von einem paralytischen Vater und einer Alkoholikerin stammende Geschwister (11 jähr. ♀, 8 jähr. ♂, 7 jähr. ♀), die alle Kahnschädel, Exophthalmus, Strabismus divergens, Amblyopie, Spitzbogengaumen hatten. (Außerdem 2mal Nystagmus und verkleinerten Kopfumfang; der Knabe hatte erhebliche Opticusatrophie, Prognathia inferior und Zahndislokation).

3. Klasse. Sphenokranio-Dysopie.

Auch der *Keilschädel* mit stark gewölbter, breiter Stirn oder die brachykephale Modifikation des *Sphenakrocranium* ist zuweilen mit Sehnervenatrophie

verbunden. MELTZER fand unter seinen 20 auf „Turmschädel“ bezogenen Amaurosen 5mal Sphenokephalus.

Eine von GÖTT beschriebene „eigenartige Dysostose“ bei einem Säugling mit breiter, wulstartiger Stirn und Gaumenspalte gehört wohl hierher.

4. Klasse. Akrokranio-Dysopie.

Es gibt umfangreiche klinisch-ophthalmologische Erfahrungen über das Syndrom der Turmschädelanomalie und Sehnervenatrophie, welche bis zur völligen Erblindung führen kann (*Turmschädel-Amaurose*). Dabei kann es sich sowohl um die Unterform des Turrikranium als des Oxycranium handeln; ein spezieller Unterschied hat weder theoretische, noch praktische Bedeutung. Außerdem kommen auch Mischformen mit den anderen, bereits genannten Deformationstypen vor.

Neben den typischen Fällen des Akrokranium, welche auch der Forderung des Nachweises positiver metrischer Indizien genügen, mag es auch einige Fälle von Hypoplasie der Schädelbasis geben, bei denen keine Höhenkompensation, sondern nur basale Depression erfolgt ist. Diese können aber unmöglich als Turmschädel bezeichnet und daher nicht in diese Klasse eingereiht werden. Dies gilt für REYHERS Beschreibung eines „äußerlich nicht erkennbaren, brachycephalen Turmschädels“ bei einem 6 jährigen Knaben mit Sehnervenatrophie und den röntgenologischen Erscheinungen der „prämaturnen synostotischen Stenocephalie“. In ähnlicher Weise beschrieb DOCK einen Fall, bei dem der Turmschädel nur im Radiogramm erkennbar sei; wie GREIG hervorhebt, zeigt auch das Radiogramm keinen Turmschädel.

Kasuistik. Die Behauptung, daß das Syndrom bereits 1854 von MACKENZIE erwähnt sei, wurde schon von GREIG als unrichtig zurückgewiesen. Der oft zitierte angeblich erste Fall v. GRAEFES betrifft einen Skaphocephalus. Den ersten typischen Fall beschrieb HIRSCHBERG. Ferner sind besonders die größeren und zusammenfassenden Arbeiten von ENSLIN, PATRY und BRAV, zu nennen. BERTOLOTTI sprach von „syndrome oxycéphalique“.

Während ENSLIN neben eigenen größeren Material nur 26 Fälle zusammenstellen konnte, umfaßt jetzt die *Kasuistik etwa 277 Fälle*. Das typische Syndrom ist jetzt so bekannt, daß weitere kasuistische Beiträge, die keine neuen Gedanken oder klinische Besonderheiten enthalten, nicht nötig erscheinen.

Wie in den vorigen Abschnitten bereits erwähnt wurde, enthält die hier schon gesiebte Turmschädelkasuistik vermutlich immer noch einige wenige Fälle, welche keine typischen Turmschädel sind. Entweder handelt es sich da um Fälle, die in eine der übrigen, hier genannten Klassen gehören, oder um fälschlich als Turmschädel intuitiv gedeutete Fälle von Brachy- oder Hypsikephalus, bei denen der Beobachter etwas mehr gesehen hat, als objektiv vorhanden war.

Zuweilen sind einige Kopfmaße gegeben, welche eine geringe Kontrolle erlauben. Aus der Rostocker Augenklinik wurden in einer Dissertation von GRIEBEN 16 „Turmschädel“fälle beschrieben, unter denen nur 6 eine wesentliche Atrophie des Sehnerven zeigten. Diese 6 Fälle haben aber meist einen Kopfindex unter 85 (ein Fall mit J_1 , 70 war wohl ein Kahnschädel). Als einzige objektiven Indizien lassen sich nur bei einem mit Myxödem komplizierten Fall

ein Kopfindex 96 und bei einem anderen Falle ein verkleinerter Umfang verwerthen. Unter 19 von LARSEN beschriebenen Fällen hatten höchstens 12 das typische Syndrom. — Autopsien liegen in den Fällen von MICHEL, PONFICK, BEHR und BERTRAM vor.

Häufigkeit des Syndroms. Größere Statistiken fehlen. Im 1. Teile wurde die allgemeine Häufigkeit des Turmschädels in unserer Population auf weniger als 1 pro mille geschätzt. In meinem Beobachtungsmaterial kommen 3 Fälle mäßiger Opticusatrophie auf 27 Turmschädel. Die ausgeprägten Fälle von Turmschädelamaurose werden also wohl weniger als den 10. Teil aller Turmschädel betragen und daher weniger als 0,1 pro mille.

Eine weitere Schätzung ermöglicht die Blindenstatistik. Nach MELTZERS Untersuchung an einer sächsischen Blindenanstalt, die vermutlich über 200 Insassen hatte, beträgt die Häufigkeit der Dyskranio-Dysopie etwa 10%. Auch LARSENS Feststellung von 13 Turmschädelamaurosen unter 95 Insassen einer Kopenhagener Blindenanstalt gibt einen ähnlichen Prozentsatz. SCHÜLLER geht wohl zu weit, wenn er die Turmschädelfrequenz in Blindenanstalten auf mehr als 50% schätzt.

Unter den von MELTZER untersuchten einschlägigen 20 Fällen fand sich 12mal Turmschädel, 5mal Keilkopf und 3mal Kahnkopf. Hieraus kann man aber nicht schließen, daß die Turmschädeldeformation relativ häufiger zur Erblindung führt als die anderen Schädelanomalien; sondern der Turmschädel ist relativ und vielleicht in dem angegebenen Verhältnis häufiger als die anderen Schädelanomalien. Die Annahme einer erhöhten Disposition zur Sehnervstörung bei einer bestimmten Kopfdeformation ist vorläufig nicht möglich.

REYHER fand in einem ausgewählten klinischen Material unter 12 Turmschädeln 10mal, unter 4 Kahnshädeln 1mal einen pathologischen Augenbefund; bei 1 Trigonocephalus normalen Augenbefund. Beide Beobachtungsreihen zeigen nur, daß unsere 4. Klasse der Akrokranio-Dysopie beträchtlich mehr Fälle als die übrigen Klassen aufweist.

Das Syndrom wird fast stets in der Kindheit manifest, und die angeführte Statistik betrifft auch meist Kinder. Da über die Zahl der Blinden in einer Population und in einzelnen Altersklassen Statistiken vorliegen, ist eine weitere Schätzung möglich. Der Anteil der 0—15jährigen Individuen beträgt etwa $\frac{1}{3}$ der ganzen Bevölkerung. Die Häufigkeit der Amaurose beträgt in dieser Altersklasse etwa 0,2—0,3 pro mille. Unter diesen Blinden weist etwa der 10. Teil das Turmschädelsyndrom auf. Die Häufigkeit des Syndroms würde in unserer Population daher etwa $0,02\frac{0}{00}$ oder 1: 50 000 betragen. Wir finden in gleicher Weise, wie auf dem anderen Wege der statistischen Schätzung für das solitäre Turmschädelmerkmal (ohne Opticusatrophie) eine Häufigkeit von weniger als 1 pro mille.

Altersdisposition. Die Turmschädeldeformation ist nach unserer allgemeinen Erfahrung eine epigenetische, meist bei der Geburt manifeste Konstitutionsanomalie. In einzelnen Fällen wird behauptet, daß die Deformation erst in den ersten Lebensjahren deutlich erkennbar wurde. In MELTZERS Material soll der Turmschädel bei 7 von 20 Fällen erst zur Zeit der Erblindung im 1. bis 3. Jahre bemerkt worden sein.

Die Sehnervstörungen sind bei der Geburt fast niemals maximal ausgeprägt, sondern erlangen erst in den ersten bis späteren Lebensjahren ihr

Endstadium. Über die zeitliche Manifestation der Amaurose geben die in *Tabelle 13* angeführten kleinen Statistiken Aufschluß.

Tabelle 13.

Alter	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Σ	Autor
Fälle . .	1	1	—	2	3	—	—	—	—	—	1	8	PATRY
„	1	1	1	10	3	1	3	—	—	—	—	20	MELTZER

Doch wurde auch eine Progression in weit späterem Alter beschrieben. MÜLLERS 3 Geschwisterfälle (allerdings Kahnköpfe) bekamen im 20. Lebensjahre Opticusatrophie.

Sexualdisposition. Die Kasuistik des Syndroms kann den Eindruck erwecken daß das männliche Geschlecht in weit überwiegendem Maße betroffen wird. Diese Differenz ist auch mehrfach hervorgehoben (PATRY 7 ♀ : ♂ 57) und von BRAV als „a mystery not yet solved“ bezeichnet worden. Ich habe früher (l. c. 9) ein Verhältnis 34 ♀ : 134 ♂ angegeben und dabei die Möglichkeit hervorgehoben, daß bei entsprechenden weiblichen Fällen diese Schädelanomalie wegen der Haartracht relativ häufiger übersehen worden ist.

Während meine frühere Statistik einen Sexualquotienten (q) = 0,25 ergab, können wir aus dem jetzigen Gesamtmaterial einen Quotienten 53 ♀ : 172 ♂ oder (q) = 0,31 berechnen, dem die genannte Unsicherheit anhaftet.

MELTZERS Statistik, welche sich vermutlich auf 121 männliche und 110 weibliche Blinde bezog, ergab für das Syndrom eine Frequenz von 10,7% bei männlichen und 6,4% bei weiblichen Blinden. LARSEN fand unter 62 männlichen Blinden 13mal und unter 33 weiblichen Blinden keinmal das Syndrom.

Diese Beobachtungen sprechen dafür, daß wirklich eine männliche Prädisposition der Akrokranio-Dysopie besteht und die Knaben etwa doppelt so häufig betroffen werden. Dieses Ergebnis dürfte in einem gewissen Zusammenhang stehen mit der allgemeinen konstitutionellen Prädisposition der Knaben für Anomalien und Erkrankungen des Auges (GÜNTHER l. c. 10). Speziell die kongenital bedingte und auch die exogen erworbene Amaurose betrifft etwa doppelt so häufig Kinder des männlichen Geschlechts.

Rassendisposition. Zu einer Feststellung fehlen die statistischen Unterlagen. In unserer Population würde die Frage Interesse haben, ob *Juden* stärker disponiert sind. In der Kasuistik ist mir das mehrmalige Vorkommen von *Negern* (FRIEDENWALD, LEWIN, WATTS je 1 Fall) aufgefallen.

Die *Frage der Heredität* ist in ähnlicher Weise zu beantworten, wie bei den solitären Turmschädeln. Der weitaus größte Teil des kasuistischen Materiales betrifft Einzelfälle. Die Familienanamnese wurde allerdings oft ungenügend beachtet oder vergessen. Die solitären Fälle betreffen zuweilen kinderreiche Familien, so in GÜNTHERS Fall 30 sechs gesunde Geschwister ohne Schädeldeformation, im Fall LEWIN 12 nicht behaftete Geschwister.

Jedoch kommen auch einige *Geschwisterfälle* vor, wie PEIPER (♂ ♀), BUTTERWORTH (♂ ♂), HEUBNER (♂ ♀ ♀). Die Fälle von BEDELL und MÜLLER (je 3 Geschwister) betreffen Skaphocephale. Ferner wurde das Vorkommen des solitären Turmschädels bei einem weiteren Mitglied der Familie beobachtet [SCHÜLLER, VELHAGEN (1 Schwester), SAVELLI (Mutter)].

Das meist diskordante Vorkommen des solitären Turmschädels bei *eineiigen Zwillingen* (EZ) spricht sehr für epigenetische Entstehung. Doch kommt auch Konkordanz vor, bei der aber epigenetische Störung beider Embryonen angenommen werden muß.

Das Syndrom Akrokranio-Dysopie ist auch einige Male bei Zwillingen beobachtet worden, wobei 2mal Konkordanz und einmal Diskordanz bestand. OELLER beschrieb ein Zwillingspaar mit Turmschädel und *rechtsseitiger* Opticusatrophie, MARQUE Akrokraniodysopie bei 3jährigen weiblichen Zwillingen. Dagegen sah MIRIMANOFF das Syndrom bei einem Zwilling, während der andere eine geringe Augenanomalie bei normaler Schädelform hatte.

Besonders muß das völlige Fehlen des Syndroms in der Aszendenz hervorgehoben werden. Die hereditäre, genetische Entstehung des Syndroms muß also abgelehnt werden.

Klinische Symptomatologie.

1. *Hirnschädel*. Es gelten hier im allgemeinen dieselben Erfahrungen wie beim solitären Turmschädel. Wir sind nicht imstande, an der äußeren Form des Schädels einen bestimmten ätiologischen Zusammenhang mit der Amaurose gegenüber anderen Turmschädelfällen zu erkennen. Es muß also noch ein besonderer, den Sehnerven betreffender Faktor hinzukommen.

Über das Verhalten der metrischen Indizien in einigen Fällen gibt *Tabelle 14* Aufschluß.

Tabelle 14.

Autor	S	A	u	J _n	J _n '	J _b	ξ	455 $\frac{h}{u}$	Positive Indizien
FRIEDENWALD .	♂	20	505	79,4		90	0,71	117	4/5
ENSLIN	♂	16	486	80,7	62,5	87,6	0,71	122	6/6
	♂	18	510	74,3	58,0	80	0,59	113	1/6
	♂	17	516	72,4	60,3	81	0,58	111	2/6
BERTOLOTTI . .	♂	15	490	(82,7) ¹		84			
	♀	9	480	(89)		91			
GÜNTHER . . .	♂	19	530	89,5	64	88	0,79	131	6/6
	♂	33	500	77,7	55	88	0,68	120	4/6
	♂	12	460	85	63	94	0,80	122	6/6

Eine Verkleinerung des Kopfumfanges unter 49 cm stellte MELTZER in 18 von 20 Fällen von Schädeldeformation fest. Der Kalottenhöhenindex, auf dessen typische Erhöhung bei Turmschädel ENSLIN zuerst hinwies, war in 16 von 20 Fällen MELTZERS auf 60—69 erhöht.

Nicht selten wird ein kleiner *circumscripiter Bregmabuckel* beobachtet, der einer ausgebeulten großen Fontanelle entspricht. ALGYOGYI beschrieb bei 4 jährigem Knaben einen nußgroßen Höcker in der Bregmagegend, welcher röntgenographisch eine Verdünnung des Knochens auf 0,1 cm erkennen ließ. LARSEN stellte diesen Bregmabuckel in 8 von 12 Akrokraniodysopiefällen fest.

Eine *Carina metopica* (2 Fälle BERTOLOTTIS) legt den Verdacht einer Kombination mit Skapho- oder Trigonokephalus nahe. Metopismus hat öfters

¹ Wert in Klammer bezieht sich auf Basion-Bregmahöhe.

Beziehung zu Sphenakrokranium. Ein Fall BERTRAMS mit Stirnwulst und Luxation eines Augapfels zeigte bei der Sektion Verknöcherung der Nähte bis auf eine klaffende, mit Schaltknochen versehene Stirnnaht.

Auch die Röntgenuntersuchung läßt keine Besonderheit gegenüber den solitären Turmschädelfällen erkennen. BERTOLOTTI behauptet allerdings, daß funktionelle Störungen, wie Sehnervenatrophie, Exophthalmus, Strabismus, Nystagmus oder Anosmie, nur bei solchen Turmschädeln vorkommen sollen, welche bestimmte radiologisch feststellbare Veränderungen der Schädelbasis aufweisen, nämlich basale Lordose, Deviation der Keilbeinflügel, Verkleinerung bis Fehlen der Stirn-, Keilbein- oder Siebbeinhöhlen, Impressiones digitatae.

Impressiones digitatae haben keine pathognomonische Bedeutung. Sie können in einzelnen Fällen sehr stark ausgeprägt sein (MARQUE, MÜLLER). SUTHERLANDS Fall (5jähr. ♂) hatte eine Cerebralhernie in der Parietalgegend. PONFICK fand autoptisch eine offene Verbindung des Cavum nasale mit der vorderen Schädelgrube.

Die *Schädelbasis* zeigt das für Turmschädel charakteristische Verhalten; zuweilen ist eine starke Depression nachweisbar (BERTOLOTTI, GÜNTHER). Die *Sella* kann klein (DONAGGIO), groß (PINEAS), ohne Abflachung (WINKLER), trichterförmig erweitert (SURKOFF), normal (HAMADA) sein.

Auch die *Nahtbefunde* zeigen keine Besonderheit gegenüber dem solitären Turmschädel. Obliteration der Kranznaht (SCHÜLLER), der Kranz- und Pfeilnaht bei 3jährigem weiblichem Zwilling (MARQUE), Fehlen der Nähte bei einem Turmschädel-Mikrokephalus (WINKLER) wurde röntgenologisch festgestellt.

Ferner sind noch Venektasien an Stirn und Schläfen (BERTOLOTTI 2 F.) und Hämangiom an der Stirn (SUTHERLAND) zu nennen.

2. Der *Gesichtsschädel* zeigt die entsprechenden sekundären Veränderungen. MELTZER fand in 13 von 20 Fällen eine auffallend lange Gesichtsform, welche wohl durch die hohe Stirn bedingt war.

Die *Augenhöhlen* zeigen die typische sagittale Verkürzung. Der Orbitalindex ist meist (14 von 20 Fällen MELTZERS) über 85, also hypsikonch; besonders hoch im Fall WEIß-BRUGGER. Das röntgenologisch feststellbare Verhalten des Foramen opticum wird noch im ätiologischen Abschnitt geschildert.

Die *Nase* zeigt kein typisches Verhalten. In BERTOLOTTIS Fällen war sie auffallend groß, im Fall PINEAS „akromegaloid“. Die Nasenwege sind öfters verengt (19 von 20 Fällen MELTZERS); meist durch die bei Kindern bekanntlich sehr häufigen adenoiden Wucherungen. Auch ENSLIN weist auf die Kombination von Turmschädelexophthalmus mit Adenoiden hin. Das typische äußere Gepräge des „facies adénoïdien“ tritt oft deutlich hervor (BERTOLOTTI).

Am Oberkiefer ist *Spitzbogengauamen* ein häufiges, aber nicht obligates Symptom. Eine obere Prognathie (BERTOLOTTI, BOURNEVILLE-NOIR, MELTZER 12 von 20 Fällen) steht wohl meist damit in Zusammenhang. Der Unterkiefer ist zuweilen verkleinert mit fliehendem Kinn (BERTOLOTTI 2 Fälle).

Ferner sind Zahndislokationen, einmal Mikrodontie (SUTHERLAND) und Spaltung des weichen Gaumens (SUTHERLAND) zu erwähnen.

3. *Augensymptome*. Exophthalmus, Strabismus divergens und Nystagmus sind sehr oft, aber nicht immer vorhanden. Die relative Häufigkeit ist aus Tabelle 15 zu ersehen.

Tabelle 15.

Autor	ENSLIN	PATRY	MELTZER	LARSEN	MEHNER
Zahl der Fälle	17	10	20	12	15
Opticusatrophie . . .	13	10	20	12	12
Amaurose.	3	10	20	12	
Exophthalmus . . .	10	2	18	12	13
Strabismus div. . .	9	7	19	11	
Nystagmus	7	8	19	11	6

Der *Exophthalmus* kann fehlen und andererseits so hohe Grade erreichen, daß eine Luxation des Bulbus erfolgt (HOCHGESCHURZ) und die Resektion des Auges notwendig wurde (BERTRAM, COMBY, EVANS). BERTRAM entfernte einen luxierten Augapfel, denn „beim Versuche ihn zu reponieren drohte auch der linke herauszuspringen“. In COMBYs Fall hing der durch retrobulbäre Hämorrhagie luxierte rechte Bulbus auf die Wange herab und wurde entfernt. Die Operation kann allerdings nicht mehr als „Enukleation“ bezeichnet werden.

Sehr selten ist der *Exophthalmus* nur einseitig ausgeprägt (Fall OBERWARTH). Er kann aber, besonders bei Plagiokephalus, beiderseits in verschiedenem Grade ausgeprägt sein. Im Falle SALTERAIN bestand nur auf der Seite des stärkeren *Exophthalmus* Amaurose. Doch besteht keine direkte Beziehung des Grades von *Exophthalmus* zur *Opticusatrophie*.

Auf den *Exophthalmus* ist auch ein *Lagophthalmus* zu beziehen, der im Falle HOCHGESCHURZ zu *Keratitis* führte.

In einem Falle BERTOLOTTIS sei der *Exophthalmus* nach einer operativen Entfernung der Rachenadenoiden geringer geworden.

Strabismus divergens wird im überwiegenden Teile der Fälle festgestellt, und ebenso *Nystagmus*, der wohl in Zusammenhang mit der *Amblyopie* steht. Der *Nystagmus* ist meist horizontal, doch auch zuweilen rotatorisch (1 von 7 Fällen ENSLINS, 1 von 8 Fällen PATRYs).

Ptoxis wurde in einigen Fällen beobachtet; so von PATRY (2 von 10 Fällen), SUTHERLAND, LARSEN (1 von 12 Fällen), MIRIMANOFF. Interessant ist bei der einen 17jährigen Zwilling betreffenden Beobachtung MIRIMANOFFs (mit *Exophthalmus* und *Konvergenzlähmung*), daß der andere Zwilling nicht das Syndrom, aber auch eine geringe rechtsseitige *Ptoxis* hatte.

Die Verkürzung der Orbita hat wohl auch einen Einfluß auf den Bau des Bulbus. Man kann wohl eine Beziehung zu der sehr häufigen *Hypermetropie* annehmen (8 von 15 Fällen MEHNERs). *Myopie* kommt wohl viel seltener vor. Doch war sie in einem Falle hochgradig (KRAUS, 12 D), ferner in einem Falle GRIEBENS vorhanden.

Tortuositas der Retinalvenen ist ein bei Turmschädel häufiger Befund, welcher bei einigen Fällen des Komplexes beträchtlich ausgebildet war (HIRSCHBERG, ENSLIN, BRAV, DODD, auch bei Skaphokephalus, v. GRAEFE), ohne pathomische Bedeutung zu haben. Auch bei der LEBERSchen hereditären *Opticusneuritis* sollen nach HEUVEN-OLTMANS sehr feine, meist stark geschlängelte Blutgefäße auf oder um die Papille charakteristisch sein.

Stauungspapille und das Bild der *Opticusneuritis* (MICHEL) sind als Folgen der bei Turmschädel vorhandenen Zirkulationsstörung anzusehen.

Ob dabei dem Exophthalmus öfters eine wesentliche Bedeutung zukommt, ist nicht erwiesen. GREIG behauptet, daß es bei Turmschädel keine Opticusneuritis gebe ohne Exophthalmus. Doch kommen auch Fälle von Turmschädelamaurose ohne Exophthalmus vor.

Unter den klinisch nachweisbaren Stauungspapillen ist die durch Akrokranium bedingte nicht häufig. UHTHOFFS Statistik ergibt unter 200 Stauungspapillen nur 3mal einen ätiologischen Zusammenhang mit Schädeldeformation, und zwar mit Turmschädel. CORDS berechnete als Ursache von 73 Stauungspapillen in 47% Tumor (meist Gliom), 15% Lues cerebri, je 7% Hydrokephalus und solitäre Tuberkel, je 5,5% Trauma und Hirnabsceß, 4% Nephritis, 3% Meningitis und Pseudotumor und nur je 1,4% Turmschädel, Aneurysma und Sinusthrombose. Auch eine Statistik der Hallenser Augenklinik (SEISSINGER) über 88 Entlastungstrepanationen bei Stauungspapille ergibt 86% Tumor, 3,3% Meningitis serosa, 2,2% Lues und je 1,1% Turmschädel, Hydrokephalus, Solitär tuberkel und Cysticercus. Die 3 Statistiken ergeben also übereinstimmend für Turmschädel als Ursache einer Stauungspapille eine Frequenz von 1,1—1,5%.

Die Stauungspapille kann sich auch als sekundäre Erkrankung einer bereits bestehenden Opticusatrophie bei Turmschädel hinzuaddieren. PINEAS beschrieb einen Fall, bei dem sowohl Stauungspapille als hypophysäre Symptome vermutlich durch eine später erworbene Meningitis bedingt waren, während wohl schon vorher eine Opticusatrophie bei Turmschädel bestand.

Die *Sehnervenatrophie* ist ein weiter fortgeschrittenes Stadium des genannten Prozesses, welches schließlich zur völligen Erblindung führen kann. Zuweilen zeigt sich die sekundäre Atrophie unter dem Bilde einer scheinbar einfachen genuinen Atrophie. Zuweilen ist bekanntlich die Diagnose der Ablassung und Atrophie schwierig. MÜLLER beschrieb eine Opticusatrophie mit schneeweißen Papillen bei guter Sehfunktion und normalem Gesichtsfeld. BERTOLOTTI erwähnt als „prämonitorisches Zeichen“ eine Graufärbung der Papille ohne Funktionsstörung.

Die Atrophie ist meist doppelseitig ausgebildet. MEHNER zählte 12 von seinen 15 Fällen. Doch können auch bilaterale Differenzen besonders in Zusammenhang mit Asymmetrien des Turmschädels auftreten. In 2 Fällen GÜNTHERS war sie links stark und rechts gering ausgeprägt. Nicht selten wird sie nur einseitig beobachtet. ÖLLERS Zwillingpaar hatte rechtsseitige Opticusatrophie.

Totale *Amaurose*, resp. hochgradige Amblyopie, welche die durch die Augen kontrollierte Arbeitsfähigkeit ausschließt, kommt in weniger als dem 10. Teile aller Turmschädelfälle vor. Nach den Erfahrungen von Blindenanstalten ist etwa der 10. Teil der Insassen mit Turmschädel behaftet.

BRAV berechnet nach einer Übersicht über 85 Fälle von Akrokraniodysopie der Literatur in 29,4% bilaterale totale Amaurose, in 23,5% unilaterale Amaurose mit Amblyopie der anderen Seite, in 11,7% unilaterale Amaurose mit guter Funktion des anderen Auges.

Die Amaurose wurde in mehreren Fällen schon bei der Geburt festgestellt (STOOD, MELTZER $\frac{1}{20}$, PATRY $\frac{1}{8}$). VIDÉKY beobachtete 7 Fälle mit totaler Amaurose, von denen 4 seit der Geburt blind sein sollen. Doch wurde bereits mitgeteilt (S. 98), daß in der Mehrzahl der Fälle das Endstadium der Amaurose im 3.—4. Lebensjahre erreicht wird.

Ein Fortschreiten des Prozesses nach dem 6. Lebensjahre dürfte relativ selten sein. Bei einzelnen Fällen wurden Sehstörungen von den Patienten erst in späteren Jahren bemerkt. Ein Lithograph hatte erst seit dem 26. Lebensjahre stärkere Sehstörungen (Fall ESKUCHEN). Bei GÜNTHERS Fall 31 wurde die Amblyopie des linken Auges erst im Heeresdienst gelegentlich der Ausbildung im Schießen entdeckt.

In den meisten Fällen handelt es sich um einen langsam fortschreitenden Prozeß. Doch ist auch eine *plötzlich einsetzende Erblindung* beschrieben worden. v. GRAEFE beschrieb plötzliche Erblindung bei einem 8jährigen Knaben, der allerdings Kahnschädel hatte, und führte sie auf thrombotische Ischämie zurück. BRAV berichtet über plötzliche Erblindung eines 16jährigen Knaben mit Turmschädel.

4. Von den *übrigen Hirnnerven* können der I. und VIII. zuweilen Funktionsstörungen aufweisen.

Anosmie wurde relativ häufig festgestellt (MELTZER $12/20$, MEHNER $3/15$). SURKOFF und TSHUGUNOFF beschrieben eine „linksseitige“ Anosmie.

Wenn auch dem klinischen Nachweis gewöhnlich eine „funktionelle“ Störung zugrunde liegt, so ist doch in unserem Materiale ein organischer Ausfall wahrscheinlicher, der durch besondere morphologische Verhältnisse der Schädelbasis (vgl. S. 78) erklärt werden kann.

Verminderte *Hörfähigkeit* wurde selten berichtet [BERTOLOTTI (2), LEWIN] THIENPONT fand in einem Fall röntgenologisch eine abnorme Verknöcherung in der Gegend der Ohrschnecke.

Nach RUTTINS Erfahrungen an 10 Turmschädelfällen sind relativ häufig auch Cochlearis- und Vestibularisstörungen nachweisbar. Meist waren Opticus und Cochlearis, oder Opticus + Cochlearis + Vestibularis zusammen affiziert, seltener Cochlearis oder Vestibularis allein. Als Ursache wurde intrakranieller Überdruck angenommen. Als Vestibularisstörung wurden Über- oder Unterfunktion oder nur Verlust der Dreherregbarkeit der sagittalen Bogengänge (wie bei kongenitaler Lues) festgestellt. Während die Cochlearisstörungen schon einige Zeit nach den Opticusstörungen (im 1. Dezennium) auftraten, war eine Beteiligung des Vestibularis meist erst im 3.—5. Dezennium nachweisbar —, besonders bei Fällen mit Hyperostose der Occipital- und Parietalregion „infolge Druck auf das Kleinhirn“. BARRÉ fand bei einem Fall Schwerhörigkeit und bis auf erhöhte Reizschwelle des kalorischen Nystagmus normale Vestibularisreaktion.

Eine Beteiligung der übrigen Hirnnerven wurde nicht bemerkt, worauf GREIG besonders hinweist.

5. *Hirnsymptome* sind teilweise auf Entwicklungsstörung und anderenteils auf Erhöhung des intrakraniellen Druckes zurückzuführen.

Erhöhung des Liquordruckes scheint relativ oft vorhanden zu sein [BEHR, HERZOG, LAGE-FR. (2), MÜLLER, GÜNTHER].

BEHR fand in 7 von 9 Fällen Werte über 200, wobei Steighöhen von 400, 450 und 500 mm erreicht wurden. Auch GÜNTHER beobachtete 450 mm Druck. Im Falle WINKLER konnten 100 ccm Liquor ohne Beschwerden abgelassen werden; (die Seitenventrikel waren bei der Encephalographie nicht verengt, eher erweitert, mit stark abgerundeten oberen Ecken).

Andererseits kann der Liquordruck aber auch normal sein (SAVELLI, NORDMANN), wobei nicht auszuschließen ist, daß er temporär gesteigert war.

Kopfschmerzen sind oft vorhanden. BEHR fand sie in 3 von 11, MEHNER in 7 von 15 Fällen. Zuweilen mit Erbrechen (HEUBNER, NAGY).

Auch *Krämpfe* oder *Epilepsie* kommen nicht selten vor (Fälle FRIEDENWALD, LOSSEN, BOURNEVILLE, LUXEMBOURG, DOLLINGER, LAGE-FR., NAGY, NORDMANN). An *Meningitis* erkrankten die Fälle PONFICK, MEYER-BETZ, PINEAS.

Intelligenzstörungen sind wohl in der Mehrzahl der Fälle nicht vorhanden. ENSLIN und MEHNER fanden sie niemals. Auch VIDÉKY betont, daß alle 7 Patienten mit totaler Amaurose „hervorragend intelligent“ waren. Nach den Erfahrungen an solitären Turmschädeln dürften aber wenigstens geringe Grade nicht selten sein. Es liegen auch Feststellungen von *Imbezillität* vor: DODD-Mc MULLEN, ALGYOGYI, WINKLER (Mikrokephalus), MIRIMANOFF, GÜNTHER.

Auch *Idiotie* wurde beschrieben von DOLLINGER (2 Fälle) und ZANNONI. Solche mit Idiotie kombinierten Fälle sind differentialdiagnostisch vom *Typus Tay-Sachs* der amaurotischen Idiotie zu unterscheiden. Da zur Diagnose der Anomalie Tay-Sachs ein typischer ophthalmoskopischer Befund erforderlich ist, erübrigt sich die Frage ZANNONIS, ob ein von ihm beobachteter Fall (Turmschädel, J_b 116, Opticusatrophie, Strabismus div., Idiotie) hierher gehört. Das Akrokranium gehört wohl nicht in den Symptomenkomplex des Typus Tay-Sachs.

6. *Endokrine Störungen* wurden mehrmals in Verbindung mit dem Syndrom mitgeteilt.

Dystrophia adiposo-genitalis wurde bei Akrokraniodysopie von DONAGGIO, SURKOFF beschrieben und kommt wohl auch in einigen weiteren Fällen in Frage. Fall SURKOFF-TSCHUGUNOFF betrifft einen 18jährigen Mann mit Minderwuchs (144 cm, 61 kg), trichterförmig erweiterter Sella, bitemporaler Hemi-opsie; (es wurde Druck eines Hydrocephalus auf Infundibulum und Hypophyse angenommen).

DOLLINGERS Fall war „sehr fett“. ISOLA-BUTTLER beobachtete Zwergwuchs bei 21jähriger Frau (130 cm, 46 kg). GÜNTHER beschrieb 12jährigen Knaben mit Minderwuchs (125 cm), Adipositas, Infantilismus, etwas vergrößerter Schilddrüse und Imbezillität. Fall LUXEMBOURG (29jähr. ♂) hatte hochgradige Hodenhypoplasie.

Akromegalie wurde nicht beobachtet. Bei Fall PINEAS wurde große Sella, „akromegaloide“ Nase, chagrinartig gekörnte Nasenhaut, Hypotrichie wohl als Folge einer circumscribten Meningitis serosa der Hypophysengegend beschrieben.

Anomalien der *Schilddrüsenfunktion* scheinen seltener vorzukommen. Eine Athyreose (GRIEBEN) und thyreogene Adipositas (BOURNEVILLE-NOIR) wurden beschrieben. Fall DODD-Mc MULLEN mit schlaffen Bändern, dicken Lippen, offenem Mund, Spitzbogengauumen und wohl Sphenakrokranium (J_b 91,7) wurde als Kretinoid bezeichnet und erinnert etwas an Mongolismus.

BERTOLOTI vermutet eine „polyglanduläre lymphatische Dystrophie“ mit fast konstanter Störung der Schilddrüsenfunktion, einem gewissen Grade von Hypoplasie der Sexualdrüsen und Hypoplasie des lymphatischen Rachenringes.

Morbus Basedow kommt eigentlich nur differentialdiagnostisch in Frage. Auch bei der Basedowkrankheit kann Opticusatrophie vorkommen (vgl. SATTLER). Thyreoidinamblyopie wurde mehrmals beobachtet.

7. *Skeletanomalien* haben nur eine untergeordnete Bedeutung. Es kamen vor Kleinwuchs (BERTOLOTTI), Kyphoskoliose (BERTOLOTTI, BOURNEVILLE), Kyphose (LEWIN), affenartig lange Extremitäten (BERTOLOTTI), rhizomele Verkürzung der Extremitäten (SURKOFF-TSCHUGUNOFF). Ferner bei Fall DODD-MC MULLEN symmetrische, habituelle Subluxation des Radiuskopfes, abnorme Breite der Großzehenphalangen, Genu valgum und geringer Hallux valgus.

Ätiologie.

Die Entscheidung, ob die Akrokraniodysopie einen echten konstitutionellen Anomaliekomplex oder eine Zufallskombination darstellt, ist nicht schwierig. Sie muß sich zwar auf statistische Erfahrungen stützen, die zahlenmäßig noch sehr unsicher sind, aber trotzdem ein Urteil ermöglichen. Ohne nochmals genauer auf die oben gegebenen statistischen Kalküle einzugehen (S. 97), stellen wir fest, daß die Häufigkeit des Turmschädels in unserer Population geringer als 1 pro Mille und die Häufigkeit der Opticusatrophie bei Kindern noch weit geringer ist, so daß die Wahrscheinlichkeit für das Eintreffen der Kombination außerordentlich gering (kleiner als 1:10⁶) ist. Dagegen fanden wir, daß das Syndrom unter den Turmschädelfällen nicht selten und nach den Erfahrungen der Blindenanstalten in diesen ziemlich häufig vorkommt. Es ergibt sich daher, daß ein ätiologischer konstitutioneller Zusammenhang bestehen muß.

Eine Koppelung anormaler *Erbfaktoren* liegt nicht vor. Für den Turmschädel wurde bereits im allgemeinen Teile die nicht erbliche Genese betont. In der Ophthalmologie sind zwar hereditäre Formen der Opticusatrophie bekannt, doch spielen diese bei unserem Syndrom keine Rolle. Wir müssen daher die Erblichkeitsfrage negieren.

Die Turmschädelanomalie ist auf *nicht genotypisch* bedingte, *embryonale* Entwicklungsstörung zurückzuführen. Es fragt sich nun, ob eine gleichzeitige, unabhängige Entwicklungsstörung des Nervensystems vorliegt. Diese Möglichkeit läßt sich generell nicht ausschließen. Ob mechanische, toxische oder infektiöse Schädlichkeiten in der Schwangerschaft wirksam waren, läßt sich meist nicht entscheiden.

Von besonderem Interesse für die Klärung der Ätiologie ist die Feststellung GOLDSTEINs, daß die gleiche Konstitutionsanomalie durch Einwirkung von Radiumstrahlen auf den Embryo entstehen kann. Unter 19 schwachsinnigen, mikrokephalen Kindern, deren Mütter im 4. bis 5. Monat der Schwangerschaft mit Radiumstrahlen behandelt worden waren, befanden sich 3 Turmschädel, während die übrigen Rundschädel hatten. Außerdem fanden sich Augenstörungen (Opticusatrophie, Amaurose, Mikrophthalmus), welche auf die Strahlenwirkung zurückgeführt werden mußten.

Nebenbei sei erwähnt, daß bei 2 von KÜSTNER beschriebenen Fällen von Trigonokephalus in der 20. Schwangerschaftswoche Wehen auftraten.

Lues kann als Ursache ausgeschlossen werden. (MICHELs Fall soll allerdings nach Ansicht von GREIG kongenitale Lues gewesen sein.) Unter 50 Fällen von kongenitaler Lues fanden KREYENBERG und SCHWISOW das Syndrom 1mal.

Auch *Rachitis* kommt aus zeitlichen Gründen und für die Opticusfrage nicht in Betracht, wenn auch MELTZER betont, daß 17 von seinen 20 Fällen Rachitis hatten und die weiteren Komplikationen auch auf Rachitis zurückführen möchte.

Befriedigender erscheint die Deutung, daß die Sehnervstörung eine von der Turmschädeldeformation *abhängige, sekundäre Entwicklungsstörung* darstellt. Doch muß es sich um besondere Deformationen handeln, denn der größte Teil der Turmschädelfälle verläuft sicher ohne Beteiligung des Opticus. Unter meinen Turmschädelfällen macht das Syndrom etwa 10% aus. GÄNSSLEN berichtet über 25 Turmschädelfälle (mit hämolytischem Ikterus), ohne eine Opticusstörung zu erwähnen.

Es ist auch nicht so, daß die Fälle mit besonders hochgradiger Ausbildung der äußerlich sichtbaren Gestaltanomalie das traurige Schicksal der Erblindung erleben. Die äußere Gestalt des Schädels kann nicht als Wegweiser für die tieferen ätiologischen Zusammenhänge dienen. Die Opticusschädigung kann sowohl bei der Spezialform des Turrikranium als Oxykranium vorkommen und ebenso bei ganz anderen Deformationen, die in den vorhergehenden Abschnitten genannt wurden.

Wenn daher eine Abhängigkeit von morphologischen Varianten des Schädelbaues besteht, so ist diese in besonderen morphologischen Faktoren der näheren Umgebung des Sehnerven oder in funktionellen Faktoren zu suchen.

Als morphologischer Faktor kommt eine Deformation des *Keilbeines* in Frage, speziell eine Depression der kleinen Keilbeinflügel, eine Verengung der Fissura orbitalis superior und des Foramen opticum.

Besonders bei Chirurgen fand die auf einen autoptischen Befund begründete Ansicht BEHRs Anklang, daß durch Einklemmung des Nervus opticus zwischen dem Eingang des Opticuskanales und dem Knie der Arteria carotis interna eine Druckatrophie des Nerven entstehen könne. SCHLOFFER glaubt durch autoptische Nachprüfung an zahlreichen Turmschädeln die Richtigkeit dieser Ansicht bestätigen zu können. Einzelbefunde, wie enges Foramen (VIDÉKY), Kompression durch den Processus clinoides ant. (WEISS-BRUGGER) usw. sollen nicht näher angeführt werden.

Hyperostotische Prozesse in dieser Gegend dürften bei Turmschädeln keine besondere Rolle spielen. Nebenbei sei erwähnt, daß die Kraniosklerosis oder Leontiasis ossea durch Verengung des Canalis opticus zur Erblindung führen kann.

Diesen Befunden und Ansichten gegenüber muß aber betont werden, daß mehrere, auch autoptische Beobachtungen keine Verengung des Canalis opticus ergaben (VORTISCH, WEISS-BRUGGER, ENSLIN, VORSCHÜTZ). BULLINGER fand im Vergleich mit 7 anderen Schädeln bei 2 Turmschädeln keine abnorm engen Foramina optica.

Röntgenologisch stellte THIENPONT bei einem 38 jährigen Mann mit Opticusatrophie nur auf einer Seite eine Verengung des Canalis opticus fest. In einem Falle GÜNTHERS war die Größe des Foramen opticum an der untern Grenze der Norm. MÜLLER fand bei deutlicher Opticusatrophie beiderseits geräumige, gut begrenzte, gleich große Foramina.

Diese Theorie kann also nur bei einem gewissen Teil der Fälle Anwendung finden und birgt die Gefahr in sich, den Arzt zu unberechtigten Eingriffen

zu verleiten. Der röntgenologische Nachweis der Kompression durch Verengerung dürfte nicht immer über jeden Zweifel erhaben sein.

Die *funktionellen Faktoren* können allgemein mechanischer Art sein oder in Verbindung mit humoralen Veränderungen stehen.

1. Ein *intrakranialer Überdruck* wird gern als Folge der „Kraniostenose“ bei Turmschädel angesehen, als Folge des Mißverhältnisses zwischen dem Volumen der Schädelhöhle und der Größe des Gehirns, indem entweder bei normaler Hirngröße der Schädel zu klein ist, oder eine angeborene Hypertrophie des Gehirns (Makrencephalie) besteht. v. HIPPEL sucht die Stauungspapille auf Drucksteigerung durch das wachsende Gehirn zurückzuführen. Auf diesem Wege könne eine Kompression des Sehnerven durch benachbarte Weichteile erfolgen. FLOURNOY vermutet eine Schädigung durch Druck des Infundibulums auf das Chiasma.

In der Regel besteht aber bei Turmschädel keine Verminderung der Schädelkapazität; auch Makrencephalie dürfte nur selten eine Rolle spielen. Der gesteigerte Innendruck ist auf humoralem Wege zu erklären.

2. Der *erhöhte Liquordruck* ist beim Turmschädel auf Störungen der Blutzirkulation an der Schädelbasis (vgl. S. 83) zurückzuführen, soweit nicht pathologische Komplikationen hinzukommen, wie Kommunikationsstörungen infolge Meningitis oder Hydrocephalus. Diese allgemeine Drucksteigerung allein dürfte aber kaum zur Atrophie gerade nur das Nervus opticus führen. Diese ätiologische Deutung wird auch von BEHR bestritten. Daß Druckerhöhung bei einem „schon geschädigten Nerven“ schließlich Atrophie bedinge (ESKUCHEN), ist keine ausreichende Erklärung, besonders bei den sehr häufigen bilateralen Differenzen des Grades der Atrophie.

Diese Theorie könnte nur durch therapeutische Erfahrungen gestützt werden, daß bei Turmschädel eine beginnende Opticusatrophie *in der Regel* nach druckentlastenden Operationen nicht fortschreitet oder gebessert wird (s. u.).

3. Die Störungen der intrakranialen *Blutzirkulation*, besonders des basalen venösen Abflusses (vgl. S. 80) können neben der Zirkulationsstörung im Sehnerv selbst auch durch Erweiterung der umliegenden kavernen Sinus und anderer Gefäße eine Schädigung bedingen.

GREIG sieht die Hauptursache der Opticusatrophie in der Aufwärtsbiegung des Sehnerven infolge abnormer Lagerung des Gehirns, mangelhafter arterieller Blutversorgung und Hemmung des venösen Rückflusses, dann erst im erhöhten intrakranialen Druck.

Ich habe (l. c. 6, S. 324) darauf hingewiesen, „daß die Schädelverunstaltung nachweislich abnorme Verhältnisse der Blutversorgung besonders der Gebilde am Schädelgrund bedingt. Eine verhängnisvolle Folge ist dann die Ernährungsstörung des wohl zunächst normal entwickelten Sehnerven, welche meist im Laufe der ersten Lebensjahre zur Atrophie usw. führt“.

Therapie.

Wenn die Ansicht richtig ist, daß die Opticusstörung eine Folge der durch die Schädeldeformation gegebenen anormalen Verhältnisse ist, liegt der Versuch nahe, auf operativem Wege ein Fortschreiten des nervösen Prozesses zu verhindern oder eine Besserung herbeizuführen.

Entlastungsoperationen sind in einer großen Zahl von Fällen vorgenommen worden. Eine Deutung der Ergebnisse ist nur bei einer großen Zahl operativ behandelter Fälle mit genügend langer Beobachtung der Sehfunktion vor und nach der Operation möglich. Zuweilen kann auch die Beseitigung lästiger Kopfschmerzen erstrebt werden.

Die *Lumbalpunktion* kann evtl. zu einer geringen Linderung führen, die aber nur von kurzer Dauer ist. Es sind daher größere Eingriffe versucht worden.

Es ist anzunehmen, daß sich Chirurgen nicht leichtfertig zu solchen Operationen entschließen, und wenn es auch nur ein Balkenstich ist (bei Annahme eines Hydrocephalus internus).

Der *Balkenstich* wurde von LOSSEN einmal scheinbar mit dem Erfolg der Besserung ausgeführt; wegen späterer Verschlimmerung aber wurde der Eingriff wiederholt mit dem Erfolge des Exitus. Sehr zur Vorsicht mahnt auch ein Fall SCHUMACHERS, der 5 Tage nach der Operation eine Sinusthrombose bekam; die Sektion ergab dann, daß ein angenommener Hydrocephalus gar nicht bestand, sondern eine Makrencephalie, indem das Hirngewicht des 5jährigen Knaben 2600 statt 1300 g betrug.

Entlastungstrepanationen werden meist in der Schläfengegend ausgeführt. Die Erfolge sind nicht sehr ermutigend.

WATTS konstatierte nach 2 Jahren Besserung, REYHER hatte nach Occipital-trepanation Erfolg, SHARPE machte in 3 Fällen subtemporale Dekompression und behauptet zweimal Besserung, FABRY notierte Beseitigung der Kopfschmerzen. JÜTTERMANN erzielte einen hühnereigroßen pulsierenden Prolaps ohne Besserung der Sehfunktion. Bei einem Falle BEDELLS (Skaphokephalus) trat einige Stunden nach der Trepanation der Tod ein.

Auf BEHRs Theorie der Einklemmung des Sehnerven gründete SCHLOFFER seine operative Methode der Resektion der oberen knöchernen Wand des Canalis opticus von der Stirn aus. HILDEBRAND versuchte diese Resektion von der Orbita aus. ELSCHNIG hält es für fast unmöglich, das Dach des Kanales ohne Quetschung des Sehnerven und ohne Eröffnung der Keilbeinhöhle entfernen zu können. VAN DER HOEVE führt nach röntgenologischer Diagnose der Verengerung des Foramen opticum die Erweiterungsoperation, bei normaler Größe die Schädeltrepanation aus.

Die *Exstirpation synostotischer Nähte* wurde 1921 von MEHNER vorgeschlagen. FABER führte bei einem Säugling mit Skaphokephalus, der sich „in der Richtung des Turmschädels“ mit beginnendem Exophthalmus entwickelte (bei normalem Fundus) die lineare Kraniektomie nach LANE-LANNELONGUE durch, denn die Gefahr der Erblindung sei sehr groß, das Risiko der Operation, welche zur Ausbildung normaler Schädelform führt, sehr gering (!).

Gruppe 2. Akrokranio-Dyshämie.

Die Bezeichnung „Akrokranio-Dyshämie“ betrifft einen konstitutionellen Anomaliekomplex, welcher neben der Schädeldeformation (Akrokranium) Anomalien der Blutbildung, speziell der Erythropoiese, aufweist. Durch weitere Forschung soll geklärt werden, ob ein konstitutioneller Zusammenhang zwischen beiden Anomalien besteht, ob die genotypische oder epigenetische Anomalie eines gemeinsamen (mesenchymalen) Entwicklungsfehlers vorliegt, welcher in verschiedenen Graden der Manifestation auftreten kann.

Die Anomalien der Erythropoiese können mit verschiedenen klinischen Symptombildern verbunden sein, aus denen zunächst als wichtigstes der hereditäre hämolytische Ikterus herauszuheben ist.

Hämolytischer Ikterus.

Das Syndrom hämolytischer Ikterus + Turmschädel wurde seit der ersten Mitteilung von GÄNSSLEN häufig beschrieben. Die relativ seltene Anomalie der hereditären hämolytischen Anämie kommt meist in Verbindung mit anderen Anomalien vor. GÜNTHER wies (l. c. I S. 59) darauf hin, daß „Singularvarianten“ relativ selten sind. Wenn man im Einzelfall darauf achtet, so findet man neben der zunächst festgestellten Anomalie auch noch weitere „Stigmata“. Je hochgradiger eine Anomalie ist, desto größer ist oft auch die Zahl der übrigen vorhandenen Anomalien.

GÄNSSLEN hatte Gelegenheit, eine große Zahl familiärer Fälle von hämolytischem Ikterus zu untersuchen und stellte hier eine Häufung verschiedener anderer Anomalien fest, wie Turmschädel, Brachydaktylie, Polydaktylie (1mal), Mikrophthalmus, Heterochromie der Iris, schmale schlitzförmige Lidspalten (selten), Ulcus cruris, frühzeitiges Ergrauen, gesteigerte Tumordisposition und andere Anomalien.

Eine sehr umfangreiche Stammbaumforschung der Tübinger Klinik (GÄNSSLEN, ZIPPERLEN, SCHÜZ) umfaßt 170 Personen in 7 Generationen. Wenn wir nur die letzten 4 Generationen berücksichtigen, so enthalten diese 71 untersuchte und 91 nicht untersuchte Fälle. Außer den 11 typischen „Vollfällen“ (++) des hereditären hämolytischen Ikterus wurde bei dem größten Teil der übrigen Personen auf Grund gewisser Stigmata ebenfalls eine „hämolytische Konstitution“ entdeckt. Unter diesen Fällen wurden „kompensierte Fälle“ und „leichte hämolytische Konstitution“ unterschieden, die in folgender Tabelle 16 zusammen unter dem gemeinsamen Zeichen (+) angeführt werden.

Tabelle 16.

Fälle	Untersucht (71)			Nicht untersucht (91)	
	++	(+)	—	angebl. +	—
Hämolytische Konstitution	4	18	5	8	39
Zahl der Fälle ♂	7	31	6	5	39
Zahl der Fälle ♀					
Zahl der Fälle	Summe				
	11	49	11	13	78
Turmschädel	4	14	0	1	2
Turmschädel Prozent	36	29	0	8	2
Andere Schädeldeformationen %	9	12	0	—	—
Keine Schädelanomalien %	55	59	100	—	—
Turmschädel bei ♂	4 = 18%		—	1	1
Turmschädel bei ♀	14 = 37%		—	—	1

Demnach wurde bei 84,5% aller untersuchten Fälle eine „hämolytische Konstitution“ festgestellt und bei 25% aller untersuchten Fälle ein Turmschädel. Es scheint so, als ob Turmschädel in dieser Familie nur bei Personen mit „hämolytischer Konstitution“ vorkamen. Andererseits ist es möglich, daß

gerade das Merkmal Turmschädel die Diagnose der „hämolytischen Konstitution“ provozierte. Außerdem ist die klinische Abgrenzung der „hämolytischen Konstitution“ gegen die Normalfälle zuweilen willkürlich und auch die intuitive Turmschädeldiagnose — besonders ohne metrische Kontrolle — nicht über jeden Zweifel erhaben. Übrigens geben die Autoren bei 2 Geschwisterfällen einer anderen Familie einige Kopfmaße an, nach denen je 3 berechnete metrische Indizien negativ waren und die Diagnose des Turmschädels daher zweifelhaft ist.

Nebenbei sei erwähnt, daß in dieser Familie Mikrophthalmus (13mal), Brachydaktylie (7 Geschwister), Herzfehler (5mal), akzessorische Mammae (5), Polydaktylie (2) gefunden wurden, aber keine Syndaktylie; Opticusatrophie wurde nicht erwähnt.

Zunächst soll nur die Tatsache festgestellt werden, daß in einer umfangreichen Familie eine Häufung von hämolytischem Ikterus und Turmschädel und 4mal das Syndrom hämolytischer Ikterus + Turmschädel beobachtet wurde. Außerdem führen GÄNSSLEN, ZIPPERLEN und SCHÜZ noch 11 weitere (teilweise Geschwister-) Fälle an, unter denen 6mal Turmschädel und 4mal andere Schädelanomalien vermerkt waren. Entsprechende familiäre oder solitäre Beobachtungen wurden auch von anderen Autoren mitgeteilt.

Aus ROMBERGS Klinik wurde das Syndrom bei 3 Fällen (28jähr. ♂, 19jähr. ♀, 18jähr. ♂) von FREYMANN berichtet, in Verbindung mit Genitalhypoplasie, Hypotrichie (fast völliges Fehlen von Achsel- und Schamhaaren), Grauzitität der Extremitätenknochen („trophoneurotische Knochenatrophie“), „Herzanomalie“ und (2mal) Ulcus cruris. Bemerkenswert ist an diesen Fällen, daß nach Splenektomie nicht nur die Erscheinungen des Ikterus und der „Herzanomalie“ zurückgingen, sondern auch die Symptome der retardierten Pubertät, indem normale Terminalbehaarung, Tieferwerden der Stimme und Größenzunahme des Uterus eintraten. Auch SCHÄFERS Fall (Akrokranium, Milztumor, Anämie, Polynucleose, starke Bilirubinämie und Urobilinurie, Ikterusanfälle alle 2—3 Monate) hatte ausgedehnte Unterschenkelgeschwüre. In einem von ALDER beobachteten und von RASCH publizierten Fall von hämolytischem Ikterus (7jähr. ♂) wurde von HEDINGER autoptisch Turmschädel, prämatüre Synostose der rechten Kranznaht und Osteosklerose des Schädels festgestellt. MORAWITZ bestätigt die Häufigkeit des Syndroms. NONNENBRUCH (28jähr. ♀, Vater wohl gleiches Syndrom), J. BAUER (32jähr. ♀). NAEGELI (42jähr. ♀ mit Exophthalmus) berichteten je einen Fall. MIKULOWSKI beschreibt das Syndrom nebst geringem Exophthalmus bei 35jährigem Mann und dessen 11jähriger Tochter.

Auf die Häufung anderer Anomalien bei hämolytischem Ikterus wurde auch sonst in der Literatur hingewiesen (vgl. J. BAUER). SCHÜPBACH hebt hervor, daß bei hämolytischem Ikterus öfters Prodontie mit kontrahiertem Kiefer erwähnt wird.

Kombinationen des Syndroms mit neurologischen Symptomen (Imbezillität, Opticusstörungen) scheinen selten vorzukommen. GÄNSSLEN erwähnt einen hochgradigen Turmschädel mit „Verstümmelung beider Hände durch amniotische Stränge“, Mikrogathie, akzessorische Mammillen, Stottern.

Diese Aufstellung könnte den Eindruck erwecken, als ob bei hämolytischem Ikterus die Kombination mit Turmschädel relativ sehr häufig sei. Darüber läßt sich nichts Bestimmtes sagen. Doch glaube ich, daß das Syndrom nur bei einem kleinen Teil der Ikterusfälle vorkommt. In der großen Tübinger Ikterusfamilie war Turmschädel bei etwa einem Drittel der Vollfälle und Abortivfälle vorhanden. Im allgemeinen aber dürfte diese Zahl zu hoch sein. GÄNSSLEN untersuchte einen weiteren Stammbaum (8 Behaftete unter 22 untersuchten Fällen), bei dem das Vorkommen von Turmschädel nicht erwähnt wird. GÜNTHER führt 2 familiäre, hereditäre Beobachtungen an ohne Turmschädel.

Mit Sicherheit kann man aber sagen, daß Turmschädel bei Patienten mit hämolytischem Ikterus häufiger vorkommt als sonst in der Bevölkerung. Da

in dem Tübinger Stammbaum Turmschädel bei den untersuchten Personen ohne hämolytische Konstitution nicht vermerkt wurde, könnte man an eine konstitutionelle Koppelung der beiden Anomalien denken. Doch habe ich auf die Unsicherheit der Abgrenzung der „hämolytischen Konstitution“ hingewiesen. Übrigens soll bei den nicht untersuchten Personen Turmschädel in einer Häufigkeit von etwa 2% bestanden haben.

Wenn wir aber die überhaupt bei hämolytischem Ikterus gesteigerte Häufigkeit des Turmschädels berücksichtigen, so muß man doch einen konstitutionellen Zusammenhang annehmen. Da auch zuweilen Anomalien des Gefäßsystems erwähnt wurden, kann man das Vorkommen eines weiteren konstitutionellen, mesenchymalen Anomaliekomplexes (Dyshämie + Dyskranie + Dysangie) annehmen.

Ferner wurde Turmschädelbildung bei solitären, *atypischen Fällen* von hämolytischer Spenomegalie beobachtet.

BARKAN beschrieb 2 atypische Fälle (38jähr. ♂ und 16jähr. ♀) mit Milztumor, ohne Urobilinurie, Resistenz 0,52—0,36; beim weiblichen Fall (Bruder auch Turmschädel) außerdem Infantilismus, Struma, Herzanomalie, Adenoide. DE RUDDER und WESENER beobachtete bei einem Kinde atypische, familiäre, hämolytische Anämie mit Bindegewebshyperplasie der Milz und „Andeutung von Turmschädel“. GÜNTHER beschrieb Turmschädel bei 2 solitären Grenzfällen und einem atypischen hämolytischen Ikterus und ferner eine Schädelanomalie (anormaler Hypsikephalus mit starkem Torus occipitalis) bei einem atypischen Fall.

Um noch weiter Zusammenhänge zwischen Schädelanomalie und Anomalie der Erythropoese (Dyshämie) aufzuspüren, habe ich bei mehreren solitären Turmschädelfällen Untersuchungen der Form, Größe und Resistenz der Erythrocyten durchgeführt. Die *Resistenz*untersuchung ergab bei 7 Turmschädelfällen normale Werte. Die *Durchmessergröße* der Erythrocyten wurde in 8 Turmschädelfällen bestimmt (l. c. 7). Es wurden 200—300 Zellen in jedem Falle ausgemessen und Mittelwert und Streuung bestimmt. Als äußere Normgrenzen für die Mittelwerte gelten die Werte 6,8—7,6 μ . Mittelwerte unter 6,8 μ sind daher anormal klein. Es ergab sich (l. c. 5, Tab. 10), daß die Mittelwerte 6mal innerhalb des Normbereiches lagen, dagegen 2 mal (= 25%) anormal klein waren, entsprechend der auch bei hämolytischem Ikterus vorhandenen *Mikroplanie*. Diese 2 Fälle betrafen aber atypische Turmschädel, deren Erythrocytenresistenz leider nicht bestimmt wurde. Es ist immerhin die Frage erlaubt — aber nicht zu beantworten — ob es sich hier um eine „hämolytische Konstitution“ handelt.

Schließlich wurde bei 3 Turmschädelfällen der Grad der *Exzentrizität* der Erythrocyten untersucht (vgl. GÜNTHER 8). Es ergaben sich 2mal normale Verhältnisse; bei einem Fall (Nr. 6) aber war der Grad der Exzentrizität beträchtlich erhöht. Der gleiche Fall zeigte auch einen anormal kleinen Mittelwert der Durchmesser. Während letzterer Befund als Hinweis auf eine „hämolytische Konstitution“ gedeutet werden kann, ist eine Erhöhung der Exzentrizität (Ellipsenbildung) kein zu dieser Konstitutionsanomalie gehöriges Symptom.

Es ergibt sich daher, daß neben dem Syndrom Turmschädel + hämolytischer Ikterus auch noch Kombinationen des Turmschädels mit Grenzfällen der hämolytischen Anämie und mit anderen Anomalien der Erythropoese vorkommen, die nicht in das Gebiet der hämolytischen Konstitution gehören. Aus diesem

Grunde ist hier die weitere konstitutionelle Gruppe der *Akrokranio-Dyshämie* aufgestellt worden.

Gruppe 3. Dyskranio-Dysphalangie.

Die klinische Beobachtung des solitären Turmschädels hat bereits ergeben, daß zuweilen auch Kombinationen mit anderen Anomalien des Knochensystems vorkommen, die auf allgemeinere Schädigungen des mesenchymalen Gewebes in gewissen Entwicklungsstadien hinweisen.

Es gibt gewisse klinische Symptome, die eine Vermutung nahelegen, daß sie keine Zufallskombinationen, sondern konstitutionelle Anomaliekomplexe darstellen. Mit auffallender Häufigkeit erscheinen Kombinationen bestimmter Schädeldeformationen mit Anomalien der Extremitätenenden, die wir in der Gruppe der Dyskranio-Dysphalangie zusammenfassen. Unter den Anomalien der Extremitätenenden spielt die Syndaktylie eine dominierende Rolle.

Die *Syndaktylie* kann man als Hemmungsmißbildung oder Fetalismus auffassen. Sie kann in verschiedenen Formen und Graden auftreten. GÜNTHER unterscheidet verschiedene, in Tabelle 17 angegebene Typen.

Tabelle 17.

Typus	Syndaktylie
A.	Weichteilsyndaktylie 2.—3. Zehe. 1. symmetrisch, 2. asymmetrisch.
B.	Syndaktylie 3.—4. Finger. 1. „ 2. „
C.	2—3strahlige Syndaktylie an 3—4 Extremitäten.
D.	4strahlige Syndaktylie (außer 1. Strahl) an 1—4 Extremitäten.
E.	5strahlige Syndaktylie an 1—4 Extremitäten (meist 4).

Der Typus A der Syndaktylie zeichnet sich durch eine besondere Häufigkeit aus, auf die auch MATTAUSCHECK, JENTSCH und J. BAUER hingewiesen haben. Es handelt sich um eine symmetrische oder asymmetrische Weichteilverwachsung zwischen 2. und 3. Zehe in ganzer Länge oder nur in der proximalen Hälfte, so daß die Endglieder frei bleiben.

MATTAUSCHECK fand diese Anomalie unter 902 Soldaten 14mal (= 1,6⁰/₁₀₀); 12mal doppelseitig, dabei 4mal links, 1mal rechts stärker. GÜNTHER (6) fand unter 10 Fällen 8 doppelseitig, dabei 3mal links stärker.

Sehr oft ist ein familiäres Vorkommen und eine *dominante Vererbung* dieses Typus nachweisbar.

Die höheren Graden der Syndaktylie kommen viel seltener vor. Die hochgradigste und seltenste Anomalie stellt der Typus E dar, mit stummelförmigen oder tatenartigen Extremitätenenden. Auch Typus D ist sehr selten und oft verbunden mit Synostose und anderen Deformationen der Phalangen und Metakarpen (-tarsen).

Es muß besonders hervorgehoben werden, daß diese Typen keine Einheiten im erbbiologischen Sinne darstellen, sondern nur grobe morphologische Unterscheidungen. Innerhalb von Stammbäumen können sich verschiedene Übergänge finden.

Die Erbllichkeitsforschung kennt die häufige Kombination der Syndaktylie mit der *Polydaktylie*, bei welcher allerdings verschiedene konstitutionelle Typen unterschieden werden müssen. Im gleichen Stammbaum können beide Anomalien einzeln oder kombiniert auftreten. Ich habe darauf hingewiesen (6),

daß es sich dabei um quantitative Unterschiede der Entwicklungsanomalie eines konstitutionellen Urkomplexes handeln kann. Da wir den konstitutionellen Urkomplex, auf welchen sich die anormale Entwicklung bezieht, nicht kennen, nehmen wir wohl oft mit Unrecht eine Zerteilung in verschiedene „Erbfaktoren“ an, welche nur der Ausdruck einer Anomalie desselben Komplexes sind. Durch die Deutung als „Koppelung“ der Erbfaktoren wird das Mißverständnis wieder etwas ausgeglichen. Infolge von Potenzschwankungen kann die Manifestierung des einen anormalen Merkmales unterbleiben. So kann es vorkommen, daß ein Nichtträger eines „dominanten Erbfaktors“ die betreffende Anomalie vererbt, z. B. ein syndaktyler Mann polydaktyle Nachkommen hat.

Die morphologisch verschiedenen Bildungsfehler können aus der gleichen, erblichen, funktionellen Entwicklungsanomalie hervorgehen, nämlich einer hinsichtlich der Lokalisation und Intensität fehlerhaften Strahlentrennung. Diese funktionelle Anomalie beruht auf einem mangelhaften konstitutionellen Synergismus („Syntonie“) der vorhandenen morphologischen Anlagen.

Konstitutionelle Anomalien finden sich meist nicht als einziges anormales Merkmal bei einem Individuum, sondern meist in Kombination mit anderen Anomalien. Je seltener und hochgradiger eine Anomalie ist, desto häufiger kommt sie in Gemeinschaft mit anderen Anomalien vor. Der konstitutionelle Zusammenhang solcher Komplexe kann darin bestehen, daß die Entwicklung eines konstitutionellen Urkomplexes fehlerhaft ist, oder daß in einer bestimmten embryologischen Entwicklungsphase mehrere, untereinander nicht direkt abhängige Entwicklungszentren von einer schädlichen Wirkung betroffen wurden. Ob es sich dabei überhaupt um konstitutionelle Zusammenhänge oder Zufallssyndrome handelt, kann teilweise statistisch entschieden werden.

Unter einer besonderen Auslese von 24 Soldaten mit Enuresis fand MATTAUSCHEK 16mal (= $\frac{2}{3}$) Syndaktylie. Diese besondere Häufigkeit des Syndroms spricht für einen konstitutionellen Komplex, da die Häufigkeit der Syndaktylie sonst in der Population etwa 1,6% betrug.

1. Klasse. Akrokranio-Dysphalgie.

Unter den Kombinationen des Turmschädels mit Anomalien der Extremitätenenden scheint diejenige mit der Syndaktylie, und zwar besonders mit dem Typus A der Syndaktylie relativ am häufigsten zu sein.

Ich fand unter 10 Syndaktylien des Typus A (unter Hinzufügung eines neuen Falles, Nr. 46) 6mal anormale Schädelbildung, und zwar 4mal Turmschädel (Tabelle 18) und 2mal anormalen Hypsikephalus. Vielleicht stellen auch die beiden anormalen Hypsikephali in der Richtung des Turmschädels liegende Deformationen dar. Wenn auch beide Anomalien für sich nicht sehr selten sind, so müßte die Zufallskombination doch sehr selten sein. Die relative Häufigkeit des Turmschädels bei Syndaktylifällen weist auf einen konstitutionellen Anomaliekomplex hin.

Dieser von mir beschriebene *Anomaliekomplex* kam einmal bei Mutter und Sohn vor (Fall 37), und zwar in weiterer Kombination mit Mikrocephalus, Kleinwuchs und Nageldysplasie. Unter meinen 4 Fällen fanden sich ferner 2mal Torus occipitalis und 2mal Nageldysplasien bis zum völligen Fehlen an einzelnen Phalangen. Den gleichen Komplex beobachtete BIGOT bei einem $1\frac{1}{2}$ jährigen Mädchen (Turmschädel, Stirnwulst, flaches Occiput, Spitzbogengaugen, Pseudoprogathia superior, kongenitale Hüftgelenksluxation).

Tabelle 18.

Autor	S	A	u	J _h	J _{h'}	J _b	ξ	455h/u	K
GÜNTHER, Fall 37	♂	23	480	74	58,5	87	0,64	109	960
Fall 38	♀	18	475	90	72	97	0,87	133	1300
Fall 39	♀	19	498	80	62,5	80	0,64	124	1240
Fall 46 ¹	♂	25	530	78,3	58,3	84	0,65	118	1400
DZIERZYNSKY	♂	39	520	85		78	0,66	127	1300
„	♂	12	510	82,5		82	0,68	125	1330

Auch die Kombination des Typus A und Typus B der Syndaktylie kommt bei Turmschädel vor. JENTSCH beobachtete den Komplex bei einem 59jährigen Mann (außerdem Trichterbrust, Greiffuß, tiefe Stirnfalten, Vitiligo, Amblyopie, markhaltige Opticusfasern, abgestumpften Geschmack, Tremor linguae, Ozaena). Ein Fall von COLDSTREAM hatte außerdem Klinodaktylie (Kleinfinger), Opticusatrophie, binasale Hemianopsie, incisivale Prognathie mit Dachbiß. Fall DE SALTERAIN (8jährige Negerin) hatte Syndaktylie, starken Exophthalmus, Prognathie, Spitzbogengaumen, Adenoide.

Ferner sind noch einige Syndrome mit anderen Skeletanomalien zu nennen, wie Polydaktylie, besonders in Form von *Spaltung des 1. Strahles* an mehreren oder allen Extremitäten.

CAMERON beschrieb einen Turmschädelfall mit Doppelbildung aller Daumen und Großzehen, mit Syndaktylie. GREIG stellte bei 8jährigem Mädchen mit vorgewölbter Stirn Syndaktylie, Andeutung von Spaltung der Endphalangen von Daumen und Großzehen und überzählige kleine Knochen an den Endphalangen der Großzehen fest. KÜTTNER fand bei einem Säugling mit Sphenakrokranium (kleine occipitale Cerebralhernie, Carina metopica, Fontanellenschluß, Nähte nicht fühlbar, hochgradiger Exophthalmus, Neuritis optica, eingezogene Nasenwurzel, dicke Zunge) „belanglose Deformationen an beiden Daumen und Großzehen“.

In diesem Zusammenhang ist auch eine eigene Beobachtung (Fall 37) zu erwähnen mit Syndaktylie des Typus A, Hyperplasie des 1. Strahles an beiden Füßen und Unterentwicklung aller 5. Strahlen, welche schon äußerlich an Kleinfinger und Großzehen (Greiffuß) auffielen.

WIGERT fand bei 41jähriger Frau außer geringer Syndaktylie Knochenanomalien an Gelenken (Schulter, Ellbogen, Hüfte, Knie), Karpalien, Tarsalien und Fehlen der Intervertebralscheiben. Fall OGILVIE und POSEL (Säugling) hatte nur Syndaktylie des linken Fußes (Nähte röntgenologisch nicht feststellbar, die Mutter hatte Turmschädel). Ferner ist eine familiäre Beobachtung von CARPENTER anzuführen: 1 Monat alter Knabe mit Syndaktylie B und Hexadaktylia inferior, dessen 2 Schwestern Syndaktylie an allen Extremitäten hatten.

¹ Bisher nicht beschrieben. P. Fr., Arbeiter. Neuropathie, oft Kopfschmerz; als Kind Adenoidektomie. Körpergröße 174 cm, Spannweite 182 cm. Turmschädel, starke Depression der Sella, starke Impressiones digitatae, große Sinus frontales, erhaltene Lambdanaht. Exophthalmus. Normale Sehfunktion, ophthalmoskopisch markhaltige Nervenfasern. Weichteil-Syndaktylie, Typus A₁. Spitzbogengaumen. Karies der Backzähne, sonst normales Gebiß.

Ein anderes Syndrom zeigt die von DZIERZYNSKY beobachtete Familie, deren Stammbaum Abb. 2 bringt. (● Turmschädelfälle, × Anomalien der Phalangen; nur die unterstrichenen Fälle wurden untersucht).

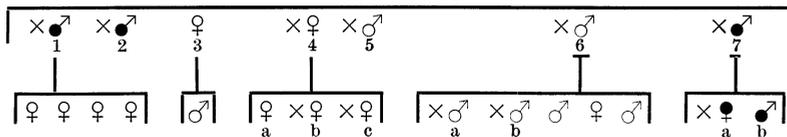


Abb. 2.

Die Turmschädel hatten meist Carina metopica und Torus occipitalis. Angeblich bestand Hyperostose des Schädels und Depression der Basis. Außerdem sind sehr große Nase, stark gewölbtes Sternum (7 und 7b), Prognathia superior, Verkürzung und zuweilen Verdickung einiger Phalangen (bei 7 nur Brachymesophalangie V) zu nennen. Die untersuchten, behafteten Personen haben sehr spät (4.—5. Jahr) laufen gelernt. Die kranio-metrischen Werte von Fall 7 und 7b sind in Tabelle 18 angegeben. Durch Torus occipitalis und Kombination mit geringem Skaphocephalus wird hier eine Verminderung der metrischen Indizien bedingt. DZIERZYNSKYs Aufstellung einer besonderen Krankheitsform unter der Bezeichnung „Dystrophia periostalis hyperplastica“ für diese Anomalie scheint mir nicht berechtigt zu sein. Es kann sich hier um ein Zufallssyndrom mit einer erblichen Brachydaktylie handeln.

Ein Fall von PELTESOHN (11jähr. Mädchen) hatte hohe Stirn, hohen Gaumen, Brachymetakarpie (4 + 5) und Brachymetatarsie (3 + 4), Minderwuchs (121 cm) und Dystrophia adiposo-genitalis bei normaler Sella.

Vielleicht gehören in diese Klasse noch Fälle von HUTCHINSON (mit „Fingerdeformität“) und E. MARTIN (Polysyndaktylie aller Extremitäten mit Hyperbrachykephalie und Hypopadie bei 10jährigem Knaben).

Bei dem großen in der Literatur vorhandenen Polydaktyliematerial ist gewöhnlich nicht auf Kombinationen mit Anomalien des Kopfskeletes geachtet worden. Doch weist schon eine alte Beobachtung von MITCHELL (1863) darauf hin, daß zuweilen Kombinationen vorkommen, indem in einer Polydaktylifamilie (3 Generationen) bei mehreren Behafteten hoher Gaumen und Zahndislokationen gefunden wurden.

2. Klasse. Sphenakrokranio - Syndaktylie.

Dieser Anomaliekomplex ist durch eine ganz besondere Schädelform ausgezeichnet, welche vom klassischen Turmschädel in der Regel erheblich abweicht. Diese Bildungsanomalie ist äußerlich im wesentlichen erkenntlich an einer eigenartigen Konfiguration der Stirngegend. Diese meist sehr breite, nach vorn und oben stark gewölbte Stirn entspricht der Stirnkonfiguration des Sphenokranium. Der von VIRCHOW beschriebene Sphenokephalus ist aber dolichocephal und stellt rein formal gewissermaßen die Inversion des Trigonokephalus dar, indem bei letzterem (von LUCAE Ookephalus genannt) der breite Eipol hinten, bei ersterem frontal liegt. Neben diesem dolichocephalen Sphenokephalus unterscheiden wir noch einen Sphenobrachycephalus, bei dem das Hinterhaupt nicht quasi die Spitze eines Keiles bildet, sondern abgestumpft und flach ist. Bei gleichzeitiger Hypoplasie der Basis und Höhenkompensation kann die Form des *Sphenakrokraniums* entstehen.

Bei einigen Formen tritt aber die sphenokephale Stirndeformation so stark hervor, daß das intuitive Bild des Turmschädels überhaupt nicht in Erscheinung tritt, so daß man bei diesen Formen eigentlich nicht von Turmschädel sprechen darf. Alle diese Formen stellen aber Varianten einer speziellen konstitutionellen Formanomalie dar, welche hier unter der Bezeichnung Sphenakrokranium zusammengefaßt wird.

Das zweite Kardinalsymptom dieses Anomaliekomplexes ist eine *Syndaktylie* höheren Grades, und zwar handelt es sich meist um die Typen D und E. Außerdem kommen noch andere Anomalien der Extremitäten vor.

Kasuistik. Der eigenartige und seltene Anomaliekomplex wurde zuerst von BAUMGÄRTNER (1842) beschrieben. Er beobachtete ein 2jähriges Mädchen mit ungewöhnlich hohem, breitem und hinten abgeflachtem Schädel, stark eingedrückter Nase, Exophthalmus, „Mißbildung beider Hände“, Makroglossie, welches noch nicht laufen konnte und einige Monate später starb. Es bestand wohl Metopismus („Stirnbein wie aus 2 Teilen zusammengesetzt“). Auf der Abbildung ist der Formtypus des Sphenakrokraniums und Syndaktylie aller Finger deutlich erkennbar. Das Verhalten der Füße wurde nicht beachtet.

Nachdem weiterhin von VOISIN (1883) und anderen, meist französischen Autoren mehrere einzelne Fälle beschrieben worden waren, faßte APERT 1906 den Komplex auf Grund einer eigenen Beobachtung und von 9 Fällen der Literatur unter der Bezeichnung „*Acrocéphalo-syndactylie*“ zusammen. Diese Bezeichnung wird auch jetzt noch in der Literatur allgemein für den Komplex angewendet. Aus vorliegenden Erörterungen ergibt sich aber, daß die besondere Schädeldeformation dieses Komplexes durch die Bezeichnung „Akrocephalus“ unrichtig beschrieben ist. Das wesentliche Symptom ist das *Sphenokranium*. Das scheinen schon MAYGRIER (1905) und FOURNIER erkannt zu haben, welche von „*Acrosphéno-dactylie*“ sprachen. Leider habe ich die betreffenden Originale nicht einsehen können.

Später konnte BIGOT (1922) 25 Fälle, APERT (1923) 31 Fälle, LANGMANN (1924) 30 Fälle sammeln. Die Literatur enthält aber, meist unter der Bezeichnung „Akrocephalo-Syndaktylie“ zahlreiche Fälle, die nicht dem typischen Anomaliekomplex der Sphenakrokranio-syndaktylie angehören. Mehrere wurden bereits in der Klasse der Akrokranio-dysphalangie angeführt. Einige gehören der folgenden Gruppe 4 an. Nach dieser Reinigung bleibt noch ein ziemlich großes Material übrig. Eine Zusammenfassung der mir erreichbaren Kasuistik gebe ich in folgender Übersicht:

1842 BAUMGÄRTNER. — 1883 VOISIN (identisch mit Fall MAGNAN et GALIPPE 1892). — 1886 TROQUART. — 1888 BÉNO. — 1894 WHEATON (2 Fälle). — 1895 HAULTAIN. — 1898 MAYGRIER-FOURNIER, DUBRISAY, LONDE et MEIGE. — 1900 KLAUSNER. — 1901 CARPENTER (3 Geschwister, dgl. 1909). — 1903 Camus. — 1906 APERT. — 1914 RÉGIS. — 1915 BERTOLOTTI-BOIDI TROTTI (Abbildung bei BIGOT). — DAVIS, GADELIUS (4 Fälle). — 1916 ANTON, RUH. — 1919 RIEPING, COPPOLA. — 1920 BAHRDT (2 Fälle), VARIOT-BOUQUIER, PARK and POWERS, FINI. — 1921 MYERS. — 1923 HOFFA, APERT. — 1924 SZONDI, THOMAS, LANGMANN. — 1925 FREUD. — 1926 GATTI, CHLASSERINI, CASAZZA, DE BRUIN (2 Fälle), DE TONI, GREIG (2 Fälle). — 1927 REUSS, BIANCHINI, MANOIA, WEECH (2 Fälle). — 1928 LESNÉ. — 1929 CAUSSADE et NICOLAS.

Dieses Material (44 Beobachter, 54 Fälle) enthält wahrscheinlich noch einige Fälle, welche den typischen Komplex nicht aufweisen, welche aber so ungenau beschrieben oder referiert sind, daß über die Zugehörigkeit nicht sicher entschieden werden konnte.

Klinische Symptomatologie.

1. *Schädeldeformation*. Als typisch für diesen Komplex ist die Deformation im Sinne des *Sphenokraniums* anzusehen. Bei zahlreichen Fällen, wie BAUMGÄRTNER, TROQUART, FOURNIER, DUBRISAY, KLAUSSNER, REUSS, DE BRUIN I, DE TONI erweckt die sehr starke Vorwölbung der breiten, hohen Stirn nicht den Eindruck eines Turmschädels, sondern eher einer fetalen Kopfformung eines etwa 3monatigen Embryos.

Alle diese Fälle sind außerdem durch ein Klaffen der Stirnnaht (*Metopismus*) ausgezeichnet. Fetale Kopfform und Metopismus kann man zusammen als Fetalismus oder fetale Ateleiosis auffassen. Auch bei den Fällen WHEATON, DAVIS, PARK-POWERS, RUH, RIEPING, LANGMANN, DE TONI bestand Metopismus und vermutlich die gleiche Kopfform.

Bei anderen Fällen war die Vorwölbung der Stirn nur in geringem Grade ausgeprägt; es trat daher die andere Komponente der Höhenentwicklung oder Türmung stärker hervor (BÉNO, APERT, BERTOLOTTI (casque de pompier), DE BRUIN II, MANOIA.

Bei mehreren Fällen bestand bei steilem Occiput ein länglich-sagittaler Stirnwulst (VOISIN-MAGNAN-GALIPPE, APERT, CAMUS, GATTI), wie er sich auch beim Kahnschädel findet (Carina metopica). Doch scheint ein typischer Kahnschädel nicht beobachtet worden zu sein.

Nur bei einigen Fällen war der Stirnwulst wenig oder kaum ausgeprägt, so daß nur die Komponente des Turmschädels als *Oxykranium* in Erscheinung trat. Zwei Fälle von GREIG können als typisches Oxykranium bezeichnet werden. Fall CHIASSERINI zeichnete sich durch Steilheit von Stirn und Hinterhaupt, die Fälle PARK-POWERS und FINI durch stirnparallele Stellung des Occiput aus. Fall GATTI wurde als Oxytrigonokephalus beschrieben.

Zuweilen besteht eine Kombination mit *Plagiokephalus* (MAGNAN-GALIPPE, HOFFA, REGIS). Bei Fall HOFFA stand das rechte Auge höher.

Für die Charakteristik der Schädelform wichtige metrische Indizien sind nur in ungenügender Zahl vorhanden. In der Mehrzahl der Fälle besteht eine Ultra-brachykephalie, resp. anormaler Breitschädel. In einem Falle von DE BRUIN lassen sich 5 für Turmschädel stark positive Indizien berechnen (Säugling, 36,5, J_b 96, J_h 91,7, ξ 0,88, 455 h/u 137). Auch Fall MANOIA hat positive Indizien.

Eine *Hypoplasie* der Schädelbasis kommt durch die Messung des Horizontalumfangs infolge der Auswölbung der Stirngegend oft nicht deutlich zum Ausdruck. Die wenigen vorhandenen Angaben sprechen für eine geringe Verminderung. Bei 2 Autopsiefällen von WHEATON wurde Hypoplasie festgestellt (einmal Tribasilarsynostose). GREIG fand in einem Falle (45jähr. ♀) Hypoplasie des Processus basilaris, dessen Breite um fast $\frac{2}{3}$ vermindert war, geringe Asymmetrie des Foramen magnum und ungewöhnliche Schmalheit der Kondylen.

Die für Turmschädel typische Depression der mittleren Basis (*basilare Lordose*) wurde in den Fällen COPPOLA, PARK-POWERS, ANTON, DE BRUIN I

festgestellt. Der Angulusphenoidalis ist infolgedessen erweitert (160 bei Fall PARK-POWERS). Eine Kompression der Stirnhöhlen erwähnt BERTOLOTTI.

Das Verhalten der *Sella* ist uncharakteristisch. Die *Sella* wurde als normal (CHIASSERINI), verkürzt (VARIOT), verkleinert (DE BRUIN I), etwas erweitert (DAVIS, BERTOLITTI, DE BRUIN II), stark erweitert (THOMAS, COPPOLA), mit nach vorn gerichteter Öffnung (ANTON), mit nach hinten gerichteter Öffnung (DE BRUIN I, CAUSSADE) beschrieben.

Die Schädelkapsel ist dünn (WHEATON, GREIG), besonders das Occiput (CAUSSADE). Impressiones digitatae wurden röntgenologisch gefunden (BERTOLOTTI, DAVIS, ANTON, RUH, PARK-POWERS) und auch vermißt (DE BRUIN I). GREIG erwähnt Fehlen der Diploë.

Das besondere Verhalten der *Schädelnähte* wurde bereits angedeutet. Sehr oft besteht *Metopismus*. Auch die Pfeilnaht kann dabei offen bleiben und ein breiter, von der Glabella bis zum Occiput reichender Spalt bestehen.

Weit offene große *Fontanellen* fanden sich in folgenden Fällen (unter Angabe des Alters: WHEATON (0,2, 0,2), FOURNIER (3,5), RUH (0,5), RIEPING (0), BAHRDT (0,1, 0,2), GATTI (3), DE BRUIN I (0,3) DE TONI (0); besonders große offene Bregmafontanelle: DAVIS (3), FINI (0,5). Im Falle PARK POWERS mit Metopismus war die große Fontanelle mit 1,5 Jahren offen und mit 4 Jahren geschlossen unter Bildung einer Carina metopica. Fontanellenknochen wurden von WHEATON (2 Fälle) und KLAUSNER, Schaltknochen in der Frontalnaht von RIEPING erwähnt.

Dagegen zeigt ein Oxykephalus GREIGs (45jähr. ♂) ein besonderes Verhalten, indem alle Nähte der Kalotte und des Gesichtsschädels obliteriert waren. Im Falle DAVIS wird die Obliteration der Lambda- und Kreuznaht erwähnt.

Usuren und *Hernien* kommen selten vor. GREIG erwähnt in einem Falle eine 50 mm große Usur mit Gefäßpulsation am Scheitel, in einem anderen Falle ein 10 mm großes Foramen an der Hinterhauptschuppe, welches in den Sinus transversus mündet. Eine frontale Meningocele bestand in FOURNIERS Fall.

Nebenbei sei an die bei Turmschädel vorkommenden Ektasien der Schädelvenen erinnert. Im Falle RUH fanden sich besonders starke Erweiterung und Pulsation der Temporalvenen. DE BRUIN beschrieb Gefäßerweiterungen an Gesicht, Oberlippe und Nacken.

2. Das *Gesichtsskelet* zeigt einige Besonderheiten. Die *Orbitae* weisen oft die für Turmschädel typische Verkürzung auf.

Die *Interorbital*gegend scheint öfters verbreitert zu sein (Fall VOISIN 38 mm, BERTOLOTTI, LANGMANN, COPPOLA). Der Interorbitalindex beträgt nach einer Abbildung COPPOLAs etwa 36.

Die *Nasenwurzel* ist oft „eingedrückt“, flach — bis zur Sattelnase. Dieses schon von VIRCHOW als typisch für den Sphenokephalus erwähnte Verhalten findet sich bei den Fällen BAUMGÄRTNER, APERT, WHEATON, DUBRISAY, DAVIS, RUH, HOFFA, FINI, GATTI, CASSAZZA, DE BRUIN (2), CHIASSERINI, DE TONI. In den Fällen MAGNAN-GALIPPE und COPPOLA ist sie breit und dick (Fall GATTI hatte Ozaena).

Die *Jochbeine* sind zuweilen bei starker Entwicklung seitlich hervorragend (VOISIN, DAVIS, ANTON), so daß das nach unten verjüngte Gesicht mit hoher

oxykephaler Stirn Drachenform (DAVIS) zeigen kann. Nebenbei sei erwähnt, daß Stirnbuckel und breite Jochgegend auch bei Dysostosis cranio-facialis vorkommen.

Kiefer und Gebiß weisen sehr oft Anomalien auf.

Der bei Turmschädel sehr häufige *Spitzbogengaumen* oder hohe Gaumen ist auch hier mehrfach erwähnt [VOISIN, FOURNIER, APERT, DAVIS, GADELIUS (3 Fälle), PARK-POWERS, RUH, LANGMANN, GREIG (2 Fälle), DE BRUIN, DE TONI, MANOIA].

In einigen Fällen bestand ein *Torus palatinus* (RIEPING, VARIOT-BOUQUIER, LANGMANN, CHIASSERINI).

Der Oberkiefer kann hypoplastisch sein (WHEATON). Bei normaler Länge des Unterkiefers entsteht dann eine Pseudopognathia inferior, welche von der echten Pognathia inferior mit Vergrößerung der Mandibula unterschieden werden muß. Pognathia inferior wurde von REGIS, GADELIUS (Fall 1 u. 4) und FINI berichtet. Bei Mikrognathie des Unterkiefers kann bei Prominenz der Nasengegend die Physiognomie eines Raubvogelgesichtes (PARK-POWERS) entstehen.

Häufig kommt *Gaumenspalte* vor: DAVIS, APERT, DE BRUIN II, CASAZZA, TROQUART, CAMUS, GADELIUS IV, COPPOLA, GATTI, CHIASSERINI, LESNÉ; ferner *Uvula bifida*: BERTOLOTTI, FINI.

Anomalien der *Zahnbögen* und *Zahnstellung* ergeben sich vornehmlich aus der Deformation des Oberkiefers. Zahndislokation berichten VOISIN-MAGNAN, DAVIS, REGIS, GADELIUS IV, COPPOLA, LESNÉ, MANOIA.

Ein hochgradig kontrahierter Kiefer mit fast medianer Annäherung der seitlichen Alveolarfortsätze („falscher Gaumen“ mit medianer Spalte), wie er in den Fällen MAGNAN-GALIPPE, APERT, DE BRUIN I bestand, bildet sich nicht erst beim Zahndurchbruch — wie APERT glaubt — sondern schon vorher (DE BRUIN). Einmal bestand ein Diastema I₂—C (GATTI).

Die *Dentition* war verzögert in den Fällen VARIOT-BOUQUIER (mit 15 Monaten keine Zähne), PARK-POWERS, LANGMANN (mit 11 Monaten keine Zähne), DE BRUIN II. DAVIS fand bei 3jährigem Mädchen vollzähliges Milchgebiß, aber „poorly formed“. Die Fälle BÉNO und GADELIUS I hatten normales Gebiß.

3. *Anomalien der Extremitäten*. Das Kardinalsymptom der *Syndaktylie* weist in zahlreichen Fällen den höchsten Grad auf, indem alle Finger und Zehen zusammengewachsen sind. Dieser *Typus E* findet sich an allen Extremitäten bei den Fällen VOISIN-MAGNAN, BÉNO, DUBRISAY, BERTOLOTTI, DAVIS, PARK-POWERS, RIEPING, COPPOLA, LANGMANN, KLAUSNER, BAHRDT, THOMAS, DE BRUIN II, DE TONI; also mindestens bei $\frac{1}{4}$ aller Fälle.

Die übrigen Fälle zeigen meist den *Typus D*, bei dem alle Finger und Zehen außer Daumen und Großzehen zusammengewachsen sind (richtiger: bei denen die Trennung fehlt). Zuweilen ist der Kleinfinger mehr oder weniger frei. Dieser Typus bestand an allen 4 Extremitäten bei den Fällen TROQUART, WHEATON (2), APERT, GADELIUS (3), CHIASSERINI, WEECH (2). Bei den Fällen FOURNIER, CAMUS, RUH, HOFFA fand sich an den oberen Extremitäten Typus D, an den unteren Typus E. Die Hände können als Stummeln (KLAUSNER), löffelförmige Stümpfe (APERT) oder tatzenförmig (HOFFA) erscheinen.

Wohl in der Mehrzahl, mindestens in der Hälfte der Fälle besteht neben der Weichteilverbinding der Phalangen auch eine *knöcherne Syndaktylie*. Das

anormale Verhalten der Phalangen und Metakarpen (-tarsen) weist eine große Variabilität auf.

Oft *fehlen* mehrere Phalangen [RUH, LANGMANN, CASAZZA, THOMAS, DE BRUIN (2), LONDE-MEIGE, GATTI], speziell die Endphalangen (RUH, DE BRUIN II) oder Mittelfalangen ganz oder teilweise (LONDE-MEIGE). In einem Falle GREIGs bestand Biphalangie beider Zeigefinger und des linken Kleinfingers und rechtwinkelige Beugung der Mittelfalangen beider Mittelfinger. Neben Hypo- oder Hyperplasie einzelner Phalangen kommen besondere Deformationen der Endphalangen (LONDE-MEIGE) usw. vor. Die Synostosen können in der Form einfacher seitlicher Verschmelzung auftreten; zuweilen bestehen auch Knochenbrücken.

Als Beispiel sei ein Fall GATTIS (3jähr. ♂) angeführt mit Aplasie der Endphalangen der Daumen und aller Zehen, knöcherner Syndaktylie der 1. und 2. Phalanx der III. und IV. Finger, Ankylosen der hypoplastischen Endphalangen der Zeigefinger (ohne Knochenkerne). Der 1. Fall DE BRUINS hatte Aplasie der Endphalangen und mehrerer anderer Phalangen, an Mittelfinger Verdoppelung der Phalangen; an Füßen nur 4 Phalangen und Synostosen zwischen I. und II. Metatarsus; im 2. Falle fanden sich nur 2 Fußphalangen.

Öfters kommen *interphalangeale Synostosen* oder Ankylosen vor (SZONDI, GADELIUS, GREIG). In GREIGs 2. Fall bestanden diese an Daumen und Großzehen.

Die Syndaktylie der Endphalangen bedingt oft auch eine Verschmelzung der *Nägel*, welche dann eine gemeinschaftliche Platte bilden (Fall VOISIN, BÉNO, WHEATON, APERT, FOURNIER, DUBRISAY, CAMUS, DAVIS, RUH, KLAUSNER, DE TONI). Zuweilen können sie auch teilweise fehlen (BÉNO an Daumen und Kleinfinger, DAVIS). Ferner kommen Mikronychie, Längsrilling, Ausfallen vor.

Relativ häufig tritt in diesem Komplex als weiteres Symptom die *Polydaktylie* auf (8 Fälle). Dies ist auf Grund der S. 112 erläuterten genetischen Beziehungen nicht verwunderlich.

Hexadaktylie wurde an allen Extremitäten beobachtet (VARIOT-BOUQUIER, CAUSSADE-NICOLAS), oder nur an den Füßen 6 Metatarsen (CARPENTER, BERTOLOTTI, DAVIS). In Fall CAUSSADE-NICOLAS betraf die Hexadaktylie der oberen Extremitäten den V., der unteren den I. Strahl. Auch bei Fall THOMAS bestand doppelter I. Metatarsus, in GREIGs 1. Fall doppelte Endphalanx des rechten Daumens. In Zusammenhang damit steht vielleicht auch der Befund von sehr dicken I. Metatarsen (REGIS).

An den Extremitäten kommen öfters noch weitere Anomalien, besonders an den Gelenken vor. Neben den bereits genannten interphalangealen Ankylosen sind in seltenen Fällen auch geringe Ankylosen an Hüft- oder Kniegelenk (COPPOLA) oder Schultergelenk (MAGNAN-GALIPPE) zu nennen.

Häufiger sind Anomalien der *Ellbogengelenke*. Mehrmals wurde eine Beschränkung der Extension des Ellbogengelenks festgestellt (MAGNAN-GALIPPE, COPPOLA, BERTOLOTTI). Im Falle COPPOLA waren die Gelenkenden, besonders der Radiuskopf, verdickt, und außerdem die Supination beschränkt. CAMUS beschrieb eine Ankylose des Ellbogens in halber Extension und Pronation bei Mißbildung der Ulna und radio-humoraler Synostose. Im Falle BERTOLOTTI

bestand Deformation des Ellbogens und Schlüsselbeins. GATTI erwähnt Epiphysenverdickungen.

Als weitere vereinzelte Skeletanomalien sind zu nennen: Genu valgum mit lateraler Dislokation der Patella (GREIG I), Pes varus [WHEATON (2), DUBRISAY], Skoliose (CAMUS, GREIG, FINI), Trichterbrust (APERT).

4. *Zentralnervensystem*. Die auch bei solitärem Turmschädel beobachteten und erwähnten pathologischen Erscheinungen können vereinzelt auch hier vorkommen, wie Kopfschmerzen mit Erbrechen (Fall MAGNAN-GALIPPE), erhöhter Liquordruck (GATTI); im Falle THOMAS betrug der Liquordruck nur 140 mm.

Die Befunde von *Imbezillität* (VOISIN-MAGNAN, GATTI, in geringem Grade GADENIUS, COPPOLA) und *Idiotie* (REGIS) müssen immerhin als häufig bezeichnet werden. Doch wurde bei anderen Fällen (CAMUS, BERTOLOTTI, PARK-POWERS, THOMAS, GREIG) normale Intelligenz hervorgehoben.

Das Gehirn zeigte bei einer Autopsie (GREIG) normalen Bau. In WHEATONS 2 Fällen fand sich Hypoplasie der Occipitallappen, so daß das Kleinhirn fast unbedeckt war, schmaler, zugespitzter Stirnlappen, kein Hydrocephalus.

4a. Die *Hirnnerven*, außer Nervus opticus (vgl. 5), sind nicht verändert. Im Fall BERTOLOTTI bestand geringe Taubheit.

5. *Augenbefund*. *Exophthalmus* wurde in 31 von 54 Fällen besonders angeführt; in keinem Falle aber wird das Fehlen des Symptoms erwähnt, so daß man annehmen kann, daß er sehr häufig und wenigstens so häufig, wie bei den solitären Turmschädelfällen vorkommt. Er ist zuweilen asymmetrisch.

Durch den Exophthalmus wird die eigenartige Gesichtsphysiognomie besonders beeinflußt. Ebenso durch die öfters vorkommende Schrägstellung der Lidspalten (RUH, COPPOLA, CHIASSERINI, DE BRUIN I), und zwar in umgekehrter Richtung wie beim Mongolismus (antimongoloide Lidspalten).

Über den hypsikonchen Orbitae kann die Halbkreisform der Augenbrauen auffallen (GREIG I). In ANTONS Fall waren die Superzilien sehr gering ausgebildet. Ferner ist Epicanthus (LANGMANN), Ptosis (RUH, GADELIUS II), Lagophthalmus (VARIOT-BOUQUIER, DE BRUIN) zu nennen.

Strabismus divergens ist ein häufiges Symptom: GADELIUS (2), FINI, PARK-POWERS, COPPOLA, LANGMANN, DE BRUIN, MANOIA. *Nystagmus* kommt wohl seltener als bei der Akrokranio-Dysopie vor.

Der Sehnerv ist in vielen Fällen ophthalmoskopisch, resp. funktionell normal [BAUMGÄRTNER, THOMAS, FINI, LANGMANN, COPPOLA, DE BRUIN (2), MANOIA]. Doch besteht in mehreren Fällen eine Störung, also eine Verbindung mit dem Syndrom Dyskranio-dysopie.

Stauungspapille hatten die Fälle ANTON, BAHRDT, MYERS. Fall GATTI hatte rechtsseitige Opticusatrophie. Außerdem wurden blasse (BERTOLOTTI) oder graue (DAVIS) Papillen gefunden.

Fall BAHRDT hatte schwere Amblyopie. MYERS beschrieb „chronische Neuritis optica“ mit Einschränkung des Gesichtsfeldes für Weiß und Farben; HIPPEL bemerkt hierzu, daß diese Veränderungen bei fast normalem Visus wohl als angeborene Anomalie gedeutet werden müssen.

Im allgemeinen sind genaue Augenbefunde in diesem Materiale selten. Es liegen daher nur spärliche Befunde über *Hypermetropie* (COPPOLA), Astigmatismus (MYERS, PARK-POWERS), *Tortuositas* der Retinalvenen (DAVIS, MANOIA), ferner

Pigmentarmut des Fundus (PARK-POWERS), Pigmentkranz um die Papille (FOURNIER) vor.

6. *Endokrine Anomalien.* In einzelnen Fällen kann man eine *Hypothyreose* vermuten. Auffallend häufig ist *Makroglossie* [BAUMGÄRTNER, RUH, COPPOLA, WHEATON (2)]; Hervorragern der Zunge aus dem Munde (BAUMGÄRTNER, WHEATON).

Im Falle COPPOLA bestand außerdem myxödemartige Gesichtshaut, Hypotrichie, Hyposexualität, Adipositas, Polyurie, erweiterte Sella, wohl Thymushyperplasie. Bei den Fällen WHEATONS ist noch die starke Faltenbildung der gelblichen Gesichtshaut hervorzuheben (an den inneren Organen fand sich Bindegewebshyperplasie der Milz und Lebervergrößerung). Im Falle GATTI war die Schilddrüse vergrößert.

Als vereinzelte Befunde sind noch Polyurie (COPPOLA, CHIASSERINI) und Thymuspersistenz (COPPOLA, SZONDI) zu nennen. Fall RÉGIS (20jähr. ♀) hatte Nanismus, Adipositas, Makro-Plagiokephalus, Sattelnase, Mangel des Gaumensegels, Prognathia inferior, Zahnanomalien, Megalomastie, Idiotie.

7. *Weitere Kombinationen.* *Adenoide* Wucherungen scheinen nicht häufiger als bei normalen Individuen zu sein (Fall GATTI, DE BRUIN I, PARK-POWERS). LANGMANN erwähnt offenen Mund.

Mißgestaltung der *Ohrmuscheln* wurde öfters erwähnt (FOURNIER, DUBRISAY, VARIOT-BOUQUIER, HOFFA, GREIG); daneben geringe Anomalien, wie angewachsene Ohr läppchen (ANTON, VARIOT-BOUQUIER, COPPOLA), runzliche, schmale (WHEATON) oder sehr große Ohrmuscheln (RUH). Im Falle RUH war der Porus acusticus in sagittaler Richtung verengt.

Als Einzelbefunde seien noch genannt: Nabelhernie (DE BRUIN I, CAUSSADE), Nabel- und Inguinalhernie (CARPENTER), Atresia ani (DUBRISAY), kongenitaler Herzfehler (CARPENTER), Kryptorchismus (MANOIA).

Frage der Heredität und Sexualdisposition.

Eine *Vererbung* des Anomaliekomplexes kommt im allgemeinen nicht vor. Als Ausnahme ist nur der Fall WEECH (Mutter, Tochter) zu nennen, der nicht genauer beobachtet wurde. Es ist mir sonst kein Fall bekannt, daß ein mit dem Komplex Behafteter Kinder gezeugt hätte.

Auch Geschwisterfälle sind selten. CARPENTER beobachtete 2 Schwestern mit Akrokranio-Syndaktylie und einen Bruder mit Syndaktylie (Typus B) und Hexadaktylie der Füße; eine Frühgeburt soll ähnliche Mißbildungen gehabt haben (Eltern normal, keine Lues).

Zuweilen finden sich in der Familie gewisse Anomalien. Bei Fall THOMAS hatte der Großvater Zehensyndaktylie; bei Fall SZONDI (ohne Polydaktylie) war ein Vetter polydaktyl; bei Fall REUSS hatte eine Schwester Pankreashypoplasie, die Mutter Uterus bicornis.

Die Familienanamnese ergab sonst keine Besonderheiten (PARK-POWERS, VARIOT-BOUQUIER, COPPOLA). Über Blutsverwandtschaft der Eltern liegen außer einer negativen Angabe (DE BRUIN) keine Befunde vor.

Es ist besonders hervorzuheben, daß in vielen Fällen sowohl Eltern als Geschwister gesund und ohne Mißbildungen waren. Dabei fanden sich größere Reihen normaler Geschwister: 3 (VOISIN, DAVIS, DE BRUIN I), 4 BÉNO, GADELIUS III.) 13 (WHEATON) gesunde Geschwister.

Die Frage der Heredität kann daher mit APERT, ANTON, DE BRUIN im allgemeinen verneint werden.

Ein *Geschlechtsdisposition*, und zwar weibliche Prädisposition ist wahrscheinlich vorhanden, da sich unter den Fällen mit Angabe des Geschlechtes 25 weibliche und 13 männliche Fälle finden. Es ist hier besonders ein Gegensatz zur Akrokranio-Dysopie feststellbar, bei der eher eine männliche Prädisposition angenommen werden kann.

Ätiologie.

Aus den bisherigen Erörterungen ergibt sich, daß der konstitutionelle Anomaliekomplex der Sphenakrokranio-syndaktylie nicht erblich fixiert ist. Es handelt sich vielmehr um eine in früher Embryonalzeit erworbene Entwicklungsstörung. Da nicht eine zufällige Lokalisation dieser Störung, sondern ein konstitutioneller Zusammenhang angenommen werden muß, kann man die Schädigung eines vielleicht in dem betreffenden Embryonalstadium recht labilen, konstitutionellen Urkomplexes vermuten, der in seiner Gesamtheit unbekannt ist. Im histologischen Sinne gehört er wohl dem Mesenchym an.

Eine in der Zoologie bekannte Parallelerscheinung ist hier anzuführen, welche auf den gleichen konstitutionellen Urkomplex hinweist. Eine Hühner- rasse (Houdans) zeigt den Merkmalkomplex eines auf Hydrocephalus internus zurückgeführten Hochschädels (Kopfhernie), Deformation des Nasenloches, Syndaktylie (Schwimmhautbildung) und Polydaktylie (HÄCKER). Im Unterschied von dem pathologischen Komplex des Menschen handelt es sich hier um einen dominant erblichen Anomaliekomplex, der sich als (pathologische) Rasse züchten läßt.

Die den menschlichen Embryo betreffende Entwicklungsstörung dürfte etwa in den 2.—3. fetalen Monat fallen. Als Ort der Schädigung nehmen wir einen unbekanntes, mesenchymalen Urkomplex an. Die Theorie von BABÈS (1904) ist unwahrscheinlich, daß nicht das sich differenzierende Gewebe selbst primär geschädigt wird, sondern ein von ihm postuliertes, an der Hirnbasis liegendes Regulationszentrum. BABÈS erkannte jedenfalls den konstitutionellen Komplex („Akrometagenese“), indem er auf eine „ätiologische“ Beziehung der symmetrischen Mißbildung aller Extremitätenenden (Hexadaktylie, Syndaktylie usw.) zur Deformation der Schädelbasis und des Gesichtsskeletes (Gaumenspalte, Hasenscharte usw.) hinwies. Da an der Schädelbasis besonders Deformationen der Keilbeingegegend und Entwicklungsstörungen der Hypophyse (Cysten, Aplasie) gefunden seien, soll der ätiologische Zusammenhang in der Schädigung eines an der Hirnbasis liegenden Regulationszentrums für die normale Entwicklung der Extremitäten bestehen.

Die pathologische Anatomie unseres Anomaliekomplexes hat aber sonst keine Veränderungen der *Hypophyse* ergeben. In einem Falle von GADELIUS wurde die Hypophyse auch histologisch untersucht und ergab normalen Befund. Damit ist zwar noch keine normale Funktion bewiesen. Aber erstens ist eine hormonale Regulationstätigkeit der Hypophyse in der genannten Embryonalzeit nicht wahrscheinlich, und zweitens finden sich bei den betroffenen Individuen auch später keine Veränderungen, welche auf eine Hypophysenstörung hinweisen. Ebenso muß die Bedeutung eines entsprechenden cerebralen Regulationszentrums für die Entstehung des Anomaliekomplexes abgelehnt werden.

Es ergibt sich die erfolgte Schädigung eines konstitutionellen Urkomplexes und weiterhin die Frage, welche schädigenden Faktoren eingewirkt haben. Es kann sich um mechanische und toxische Faktoren handeln, welche in Verbindung mit anormalen Funktionen oder Erkrankungen des mütterlichen Organismus stehen können. Besonders ist auch auf die Möglichkeit artifizieller Eingriffe hinzuweisen, welche gerade in dieser Graviditätszeit nicht selten sind und oft nicht den gewünschten Erfolg haben, aber zu einer dauernden Keimeschädigung führen können.

Unter Infektionskrankheiten kommt zunächst die *Lues* in Frage. Es ist nicht verwunderlich, daß die ätiologisch oft mißbrauchte *Lues* auch hier als Ursache vermutet wurde. Allerdings muß hervorgehoben werden, daß schon FOURNIER das Symptom einer hohen, gewölbten „olympischen“ Stirn (englisch „bauchige Stirn“) bei kongenitaler *Lues* erwähnt hat. Auch HOCHSINGER beschrieb als „häufiges“ Symptom eine „stärkere Vorwölbung des ganzen, abnorm hoch und breit angelegten Stirnbeines mit besonders stark gewölbten Höckern“. Auch die Sattelnase ist ein verdächtiges Symptom. Vermutlich handelt es sich aber nicht um das für unseren Komplex typische Sphenakrokranium, sondern um eine breite Stirn mit „stark gewölbten Höckern“ als Varianten des *Caput natiforme*, welches HOCHSINGER in 17,3% unter 208 Fällen fand. Der Kopfumfang ist nicht verkleinert, eher vergrößert. *Metopismus* und *Exophthalmus* scheinen nicht oft vorzukommen. KREYENBERG und SCHWISOW fanden unter 50 Fällen kongenitaler *Lues* 4mal eine olympische Stirn.

Es ergeben sich also gewisse Unterschiede des kongenital syphilitischen Schädels gegen das Sphenakrokranium unseres Komplexes. Vor allem aber wird dieser Komplex in der sehr ausgedehnten Literatur der kongenitalen *Lues* gar nicht erwähnt.

Die Wassermann-Reaktion wurde in vorliegender Kasuistik differentialdiagnostisch verwertet. Sie war negativ in den Fällen DAVIS, PARK-POWERS, DE BRUIN I, CASAZZA, LANGMANN, DE TONI, MANOIA, positiv im Fall COPPOLA.

Bei Fall COPPOLA (59jähr. ♂) kann auch erworbene *Lues* vorliegen; doch wurden die Säbelbeine als positives luetisches Symptom bewertet. Bei Fall FOURNIER hatte der Vater *Lues*, bei Fall DUBRISAY wurde *Lues* der Mutter vermutet. CASAZZA vermutete *Lues*. THOMAS stellte bei seinem Fall kongenitale *Lues* fest (luetisches Exanthem, Wa.R. des Liquors negativ, Vater *Lues*).

Nebenbei sei erwähnt, daß bei GÜNTHERS familiärem Fall von Akrokraniodysphalie (l. c. 6, Nr. 37, Mutter und Sohn) eine luetische Infektion der Mutter erst nach der Geburt des Sohnes erfolgt war.

Selbstverständlich kann bei der allgemeinen Häufigkeit der *Lues* eine Kombination öfters vorkommen. Es muß aber betont werden, daß bei der Mehrzahl der Fälle sichere luetische Symptome nicht nachgewiesen wurden. Syphilis muß daher als alleinige Ursache des Anomaliekomplexes abgelehnt werden.

Auch sonst kann keine bestimmte Krankheit als Ursache angeführt werden. Der Komplex erscheint als besonderer konstitutioneller Typus, der nicht etwa nur eine Entwicklungsstörung höheren Grades gegenüber der anderen Klasse der Akrokraniodysphalie darstellt. Es handelt sich in letzterem Falle um eine ganz andere konstitutionelle Form der Anomalie. Immerhin ist es möglich, daß beide Typen durch dieselbe exogene Schädigung ausgelöst werden können, und daß der Unterschied nur in der Zeit der Einwirkung hinsichtlich

des embryonalen Entwicklungsstadiums zu suchen ist, daß also bei der Sphenakrokranio-Syndaktylie die Schädigung in einer früheren Embryonalzeit erfolgt.

Es ist nicht unmöglich, daß dabei tiefer gehende, epigenetische Keimesschädigungen eintreten können mit erblicher Fixation, also Mutationen. BAGGS Experimente mit Röntgenstrahlen können hierfür als Beispiel angeführt werden. Der nicht genauer beschriebene Fall WEECH könnte in ähnlichem Sinne gedeutet werden. Doch kommen die mit dem Anomaliekomplex behafteten Individuen meist nicht zur Fortpflanzung. Bei der Akrokranio-Dysphalanie ist dies eher möglich; hier sind auch öfters familiäre Fälle beobachtet worden.

Prognostik der Person.

Diesen von BRUGSCH in anderer Weise gebrauchten Ausdruck wende ich hier im Sinne der persönlichen Wertung und Lebenserwartung an.

Die Sphenakrokranio-Syndaktylie ist als schwere Mißbildung zu bewerten. Vermutlich geht eine große Zahl derartig geschädigter Keime schon in früher Embryonalzeit zugrunde. Die lebensfähigen erscheinen zuweilen als Frühgeburt (THOMAS, REUSS) und haben offenbar nicht selten eine verminderte Lebensfähigkeit.

Mindestens 12% aller beschriebenen Fälle starben schon in den ersten Lebensjahren, und zwar einige Tage nach der Geburt (RIEPING, DUBBRISAY), mit 7 Wochen (CARPENTER), 2—3 Monaten (2 Fälle WHEATON), 2 Jahren (BAUMGÄRTNER). Ferner starben 2 Fälle von GADELIUS mit 8, resp. 12 Jahren. Diese große Sterblichkeit muß als ein mit dem Komplex verbundener konstitutioneller Faktor angesehen werden.

Wenn APERT meint, daß die Lebensdauer durch die Mißbildung nicht beeinträchtigt wird, so kann man in dem Sinne zustimmen, daß die Deformation des Schädels und der Extremitäten an sich das Leben nicht verkürzen.

Einige Fälle erreichten auch ein höheres Alter, wie 45 und 58 Jahre (GREIG), über 59 Jahre (COPPOLA).

Im sozialen Sinne sind die Betroffenen als körperlich und oft auch geistig Minderwertige zu bewerten. Bei der starken Verunstaltung der Hände ist die Arbeitsfähigkeit auf ein Minimum reduziert.

Ein Fall GREIGS (♀) konnte Hausarbeit verrichten, der andere (♂) mit „intemperance and sexual immorality“ starb als Trinker. COPPOLAs Patient war Hausierer.

Gruppe 4. Dysplasia osteo-neuro-endocrina.

Dieser konstitutionelle Anomaliekomplex umfaßt folgende Hauptsymptome: Hexadaktylie, Schädeldeformation, Opticusatrophie, Pigmentanomalie der Retina, Hemeralopie, Imbezillität und Dystrophia adiposo-genitalis.

Er ist also durch eine besondere Form der *Osteodysplasie* (Schädeldeformation, Dysphalanie) und *Neurodysplasie* (Augensymptome, Imbezillität) in Verbindung mit *endokrinen Störungen* (Adipositas „cerebralis“, Genitalhypoplasie) ausgezeichnet.

Unter den *Schädeldeformationen* ist die Turmschädelbildung besonders häufig vertreten. Es ergibt sich daher eine gewisse Beziehung dieser Osteodysplasie zu unserer Klasse der Akrokranio-Dysphalanie, und andererseits dieser Neurodysplasie zur Gruppe der Akrokranio-Dysopie.

Schon ältere Beobachtungen der pathologischen Anatomie hätten zur Vermutung der Existenz eines besonderen Anomaliekomplexes führen können. Wenn man z. B. die Beschreibung der Breslauer Mißbildungssammlung durch OTTO (1841) überblickt, so fällt das häufige Vorkommen von Hexadaktylie zusammen mit mehreren anderen Mißbildungen, wie Schädeldeformation, Hydrocephalus, Hasenscharte, Wolfsrachen, Mikrophthalmie, Opticusatrophie und Fehlen des Riechnerven auf.

Die erste klinische Beschreibung eines Einzelfalles gab v. JAKSCH (1912). Es folgte ein Fall BERTOLOTTIS, Geschwisterfälle von R. FARNES und ein Fall BARDETS. In der Dissertation von BARDET wird eine Zusammenfassung und die Aufstellung eines „Syndroms“ der Adipositas + Polydaktylie + Retinitis pigmentosa gegeben.

BIEDL wies dann auf Grund eigener Beobachtung auf das Hauptsymptom der cerebralen Fettsucht und genitalen Dystrophie als Ausdruck einer primären Entwicklungshemmung des Zwischenhirns, auf Schädeldeformitäten, Hexadaktylie, Retinitis pigmentosa und eigenartige Verdauungsstörungen hin. In seiner Klinik erfolgte eine genaue Bearbeitung des Materiales durch RAAB, der das Syndrom: cephalogene Fettsucht, Genitalhypoplasie, Polydaktylie, Retinitis pigmentosa und psychische Torpidität hervorhob.

In der Literatur herrscht jetzt eine große Verwirrung hinsichtlich der Benennung des Komplexes, indem letzterer in Verbindung mit verschiedenen Autornamen gebracht wurde. Ganz ungeeignet ist die Benennung: *Laurence-Moon-Syndrom*, da die ungenau beschriebenen Fälle von LAURENCE-MOON nur ein Teilsyndrom zeigen und nicht mit Sicherheit in diese Gruppe gerechnet werden können. Ferner wird von Bardet-Syndrom, Laurence-Biedl-Syndrom, BIEDLScher Krankheit usw. gesprochen.

Die Vermutung eines besonderen konstitutionellen Komplexes tritt wohl am klarsten in der Darstellung von BIEDL und von RAAB hervor, so daß man wohl von einem *Biedl-Komplex* sprechen könnte. Um aber der internationalen Lächerlichkeit nicht Vorschub zu leisten, daß jeder Autor oder jedes Land ad libitum einen anderen Autornamen wählt, dürfte wohl eine Benennung vorzuziehen sein, welche eine Charakteristik der Merkmale enthält.

Eine genaue Beschreibung dieses Anomaliekomplexes kann nur unter Verwertung der typischen Fälle erfolgen. Die genannten Hauptsymptome sind aber nicht immer voll ausgeprägt. Im Einzelfall ist dann die Entscheidung oft nicht möglich, ob dieser konstitutionelle Komplex oder ein Zufallssyndrom vorliegt. Bei einigen Fällen ist auch auf die Realisierung aller Symptome nicht genügend geachtet worden.

Eine Kombination von 2—3 dieser Merkmale kann auch vorkommen, ohne daß gewissermaßen eine Abortivform des hier behandelten Komplexes vorliegt. Auf derartige Syndrome der Dystrophia adiposo-genitalis soll noch kurz eingegangen werden.

Die *Dystrophia adiposo-genitalis* (Adipositas mit Genitalhypoplasie) stellt an sich schon ein mehrdeutiges Symptom dar. Neben dem durch Anomalie oder Erkrankung der Hypophyse bedingten *Typus Fröhlich* (1901) ist noch der cerebrale Typus durch Schädigung nervös-trophischer Zentren der Zwischenhirnbasis (ERDHEIM 1904) oder die Adipositas cerebialis (MARBURG, v. JAKSCH)

zu unterscheiden. Nach BIEDL (1922) entsteht der Typus Fröhlich durch Schädigung der Hypophyse und der Zwischenhirnbasis zugleich.

Es sind folgende Syndrome zu nennen:

1. *Dystrophia adiposo-genitalis* + *Akrokranio-Dysopie*. Dieses mehrmals beobachtete Syndrom wurde bereits unter Gruppe 1 (S. 104) mitgeteilt.

2. *Dystrophia adiposo-genitalis* + *Retinitis pigmentosa*.

Die Beobachtung von LAURENCE-MOON (1866) betrifft 4 Geschwister (20jähr. ♂ 18jähr. ♂ 15jähr. ♂ und 7jähr. ♀) mit typischer Adipositas cerebri, Kleinwuchs, Nystagmus, Retinitis pigmentosa; bei 2 Fällen bestand außerdem Kryptorchismus, bei 1 Fall Imbezillität. RAAB zitiert 7 weitere Fälle der Literatur, welche das Syndrom aufweisen. Je ein Fall von MADIGAN-MOORE und von P. WEBER betrifft die Kombination der Retinitis pigmentosa mit Adipositas (bei Fall WEBER entwickelte sich eine mäßige „Adipositas“ und sexuelle Impotenz erst mit 24 Jahren). Nebenbei sei erwähnt, daß MILLIGAN die Kombination Retinitis pigmentosa + Eunuchoidismus + Zwergwuchs beobachtete; auch P. WEBER hat wohl einen entsprechenden Fall gesehen.

Die leider ungenau beschriebenen Geschwisterfälle von LAURENCE und MOON zeigten noch eine Besonderheit, indem bei dreien nervöse Symptome (schwankender Gang „wie betrunken“, keine Lähmung) vorhanden waren, welche vielleicht als *hereditäre Ataxie* aufzufassen sind. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß das Syndrom: hereditäre Ataxie Friedreich + Retinitis pigmentosa zuweilen vorkommt. Es wurden Fälle von FRENKEL und DIDE, LENOBLE und AUBINEAU (2), LANGE (2) und SPEER beschrieben.

Unter den von SPEER beschriebenen 4 Geschwisterfällen FRIEDREICHscher Ataxie hatten zwei Pigmentanomalien der Retina (Pigmentring um die Papille). Wie sich aus *Tabelle 19* ergibt, hatten 2 Geschwister Turmschädel und für ihr Alter zu kleinen Kopfumfang. Aber auch bei den nicht Behafteten fanden sich Anomalien der Kiefer.

Tabelle 19.

Alter und Geschlecht . . .	20j. ♀	17,5j. ♂	15j. ♂	14j. ♀
Körpergröße	156	155	157	
Körpergewicht	45	42	38	
Kopfumfang	54	55	51	48
Turmschädel	—	—	+	(+)
Palat. ogiv.	+	+	—	+
Mikrognath. inf.	+	+	+	
Hered. Ataxie	+	+	+	(+)
Pigment. Fundus	+	—	+	—
Genitalhypoplasie	+	—	—	—

3. *Polydaktylie* + *Retinitis pigmentosa*.

Dieses Syndrom wurde nach LEBER nicht sehr selten beobachtet (DE WECKER, HÖRING, STÖR u. a.). DARIER (1887) beschrieb einen Fall mit Polydaktylie + Hasenscharte + Iriskolombom + Retinitis pigmentosa. In einer Dissertation von HERRLINGER wurden unter 92 Fällen von Retinitis pigmentosa 2 Polydaktylifälle gezählt. COCKAYNE beschrieb das Syndrom bei 2 Geschwistern.

Nebenbei sei erwähnt, daß Retinitis pigmentosa in Kombination mit Halsrippen (P. WEBER) und mit anormaler Leberlappung (CALORI) beobachtet wurde.

Die Kasuistik des Anomaliekomplexes *Dysplasia osteo-neuro-endocrina* ist deshalb etwas unklar, weil in der Literatur auch Fälle mit angeführt werden, die nur partielle Syndrome zeigen oder solche, die überhaupt nicht hierher gehören oder zu ungenau beschrieben wurden.

Als typische Fälle werden hier folgende aufgezählt und verwertet: Fall v. JAKSCH (1912), 2 Geschwister R. FARNES (1913), Fall BERTOLOTTI (1914), Fall BARDET (1920) -CHAILLOUS, 2 Geschwister BIEDL (1922) -RAAB (1924) -ELSCHNIG, Fall DEUSCH (1925), Fall MC ALPINE (1925), 4 Geschwister S. COHEN-WEISS (1925) -HANSELL, Fall DENZLER (1925), Fall LANGE (1927), 2 Geschwister BERNHARDT (1928), Fall ASCHNER (1928), Fall ASCHNER (1928) -RIEGER u. TRAUNER (1929), 2 Geschwister BROGE-DAHL-BIGOT (1922) -GUIDAL-ASCHNER (1928) -NORWIG (1929), Fall ROSENBAUM (1929), 4 Geschwister RICALDONI-ISOLA (1928), Fall BECK (1929), Fall LISSER (1929), Fall BOENHELM (1929), Fall SEREJSKI (1929). Diese Kasuistik umfaßt 20 Beobachtungen mit 31 Einzelfällen.

Keinen typischen Komplex zeigen die Fälle von MADIGAN und MOORE und von P. WEBER (s. o.); auch die Fälle von MEISNER, MÜHSAM, FRIGERO, ROSENSTEIN, RATNER gehören nicht zur Kasuistik. Man kann auch nicht sagen, daß FUCHS in seinem Lehrbuch der Augenheilkunde das Vorkommen des gesamten Komplexes bei einem Individuum erwähnt habe. Auch können Fälle nicht durch die Literatur geschleppt werden, die gar nicht beschrieben wurden (ENGELBACH-Mc MAHON). Von BOENHEIM: Fällen zeigt nur einer den typischen Komplex; ein zweiter (19jähr. Jüdin) wurde nicht näher beschrieben.

DE SCHWEINITZ sah 3 nicht näher beschriebene, angeblich typische Fälle (2 ♀, 1 ♂) mit Retinitis pigmentosa, Polydaktylie und deutlichen Zeichen von „Dysfunktion der Hypophyse“, von denen 1 Fall Adipositas und akromegalen Typus, einer mongoloiden Typus und einer Kleinwuchs zeigte. v. CYON berichtete über 3 Brüder mit Hexadaktylie beider Füße und Venektasien an der Vorderseite des Brustkorbes, bei denen Akromegalie bestanden haben soll. Der älteste (12 Jahre) zeigte in den ersten Lebensjahren exzessives Wachstum, war adipös, imbezill und hatte Nystagmus und Ptosis. Ein Fall von BIEDL (13jähr. Knabe) zeigte nur das Syndrom *Dystrophia adiposo-genitalis* + Akrokranio-Dysopie mit retinaler Pigmentanomalie.

Ferner wurden fälschlich gleiche Fälle, die von mehreren Autoren beschrieben wurden, mehrfach gezählt. Identisch sind der Fall BARDET-CHAILLOUS, Fall ASCHNER-RIEGER-TRAUNER, 2 Fälle BROGE-DAHL-GUIDAL-ASCHNER-NORWIG, 2 Fälle BIEDL-RAAB-ELSCHNIGG, 4 Fälle SOLIS-COHEN und WEISS-HANSELL.

Frage der Erbllichkeit.

In mehreren Generationen ist der Komplex *Dysplasia osteo-neuro-endocrina* niemals beobachtet worden. Relativ häufig aber wurden *Geschwisterfälle* beschrieben. Unter 20 Beobachtungen (31 Einzelfälle) finden wir 7 geschwisterliche Beobachtungen, wobei mehrere Fälle in einer Geschwisterreihe als *eine* Beobachtung gezählt sind.

Es wurde das Vorkommen bei 2 Brüdern (R. FARNES, BERNHARDT), bei Bruder und Schwester (BIEDL, GUIDAL-ASCHNER, BECK) und bei 4 Geschwistern (S. COHEN-WEISS, RICALDONI-ISOLA) beschrieben.

GUIDALS Beobachtung (ASCHNER) betrifft eine Reihe von 14 Geschwistern, unter denen angeblich 5 die gleiche Mißbildung hatten, aber 3 in den ersten Lebensjahren gestorben waren. In den Geschwisterreihen von S. COHEN-WEISS und von RICALDONI und ISOLA finden wir ein auffälliges Alternieren von Individuen mit und ohne die Mißbildungen. Bei Fall COHEN-WEISS (Abb. 3) wechseln Mißgebildete (schwarz) mit normalen Individuen (weiß) ziemlich regelmäßig

ab. In Abb. 4 (RICALDONI-ISOLA) dagegen sind die nicht Behafteten in jungen Jahren gestorben.

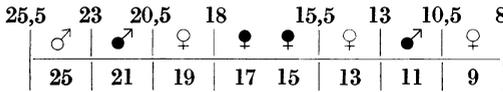


Abb. 3.

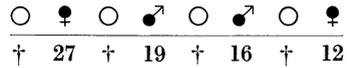


Abb. 4.

Nebenbei sei darauf hingewiesen, daß das regelmäßige Alternieren in den beiden angeführten Geschwisterreihen die Frage nach „Generationsrhythmen“ erweckt. Seitdem ich das Vorkommen eines regelmäßigen Wechsels von 2¹/₂jährigen Intervallen mit und ohne Vererbung eines anormalen Merkmals als „Generationsrhythmen“ (11) beschrieben habe, fand ich das Phänomen öfters wieder. Wegen der Häufigkeit des Vorkommens kann man ein rein zufälliges Entstehen ausschließen. In der Geschwisterreihe der Abb. 3 sind die Altersangaben ungenau; die eingezeichnete Abgrenzung der Intervalle zeigt aber, daß auch in diesen Fällen ein Vorkommen der Rhythmen sehr wohl möglich ist. Nachdem bisher nur eine einschlägige Beobachtung von NISSEN mitgeteilt wurde, sollte das vorläufig nicht erklärbare Phänomen auch von anderer Seite studiert werden.

Wenn wir die 8 Geschwister der Beobachtung RICALDONI-ISOLA vom ältesten an fortlaufend numerieren, so starb Nr. 1 (mit Atresia ani) nach 7 Tagen, Nr. 3 mit 11 Jahren an Meningitis, Nr. 5 nach 2 Tagen, Nr. 7 wurde tot geboren (Abb. 4).

Es wurde eingangs betont, daß der konstitutionelle Anomaliekomplex am Einzelindividuum nicht immer voll ausgeprägt sein braucht. Einzelne Kardinalsymptome sind stärker oder schwächer vertreten; es können auch einmal 1 bis 2 Symptome fehlen. Am Einzelfall ist daher die Zugehörigkeit zum Komplex nicht immer erkennbar.

Unter den Geschwisterfällen finden wir aber einige nicht voll ausgeprägte, die auf Grund der Familiarität trotzdem als mit der gleichen Anomalie behaftet angesehen werden müssen.

Die Beobachtung S. COHEN-WEISS bezieht sich auf 2 Geschwister mit Polydaktylie (beim 1. Fall beide, beim 2. Fall nur ein Fuß), während der 3. Fall Schädeldeformation, aber keine Polydaktylie und der 4. Fall überhaupt keine Zeichen von Osteodysplasie, sondern nur das Laurence-Syndrom zeigen.

Andererseits kommen aber auch Fälle in den beobachteten Familien vor, welche vermutlich oder sicher nur das Symptom der Polydaktylie aufweisen. Es bleibt also einer willkürlichen Entscheidung überlassen, wieweit man einzelne Geschwisterfälle als „Abortivformen“ des Komplexes anerkennen will. Wenn nur das anormale Merkmal der Hexadaktylie vorliegt, ist die Annahme der Zugehörigkeit sicher nicht berechtigt.

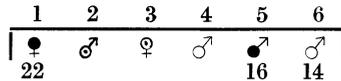


Abb. 5.

Eine Beobachtung von BIEDL-RAAB betrifft die Geschwisterreihe der Abb. 5. Hier haben Nr. 1 und 5 den vollen Komplex, Nr. 2 und 3 nur Hexadaktylia inferior, während die übrigen normal sind.

In der von ASCHNER-RIEGER-TRAUNER beobachteten Geschwisterreihe (Abb. 6) hatte Nr. 4 den vollen Komplex, Nr. 3 überzählige Kleinzehe am linken Fuß (starb im 1. Lebensjahr), Nr. 1 multiple Sklerose und Tuberkulose (starb

2 Jahre später); Nr. 1 und 5 (Zwillinge) waren normal, keine Polydaktylie in der weiteren Familie.

Ein größeres Interesse bieten noch die Fälle mit Polydaktylie in mehreren Generationen. Bei Fall DEUSCH, der selbst keine Polydaktylie hatte, ergab die Familienuntersuchung (Abb. 7) Hexadaktylie bei einer gestorbenen Schwester (Nr. 6) und einem Onkel. Die polydaktyle Schwester hatte außerdem einen kongenitalen Herzfehler; Nr. 3 war an Brechdurchfall gestorben.

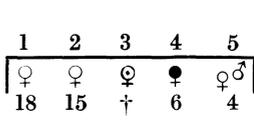


Abb. 6.

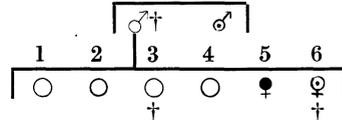


Abb. 7.

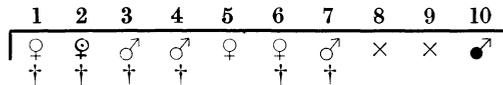


Abb. 8.

Ein Fall LANGES hatte eine polydaktyle Schwester (Nr. 2 der Abb. 8); 6 Geschwister starben in den ersten Lebensjahren, Nr. 8 und 9 waren Aborte. Fall LISSER (8jähr. ♀) hatte angeblich 4 normale Geschwister und einen Bruder mit Hexadaktylie der Füße; ein Bruder der Mutter hatte Hexadaktylie einer Hand.

Konsanguinität der Eltern wurde in den Fällen ASCHNER-RIEGER-TRAUNER und RICALDO-ISOLA festgestellt, während in den Fällen v. JAKSCH, BERTOLOTTI und BECK keine Blutsverwandtschaft bestand. Über *Rassendisposition* ist nichts bekannt; die Geschwisterfälle BERNHARDT und ein Fall BOENHEIMS waren Juden.

Eine bestimmte *Erblichkeitsregel* läßt sich aus diesen Beobachtungen nicht ableiten. Das mehrmalige Vorkommen von Polydaktylie in 2 Generationen weist darauf hin, daß anormale Erbfaktoren wohl dabei eine Rolle spielen. Der klassische Typus der dominant erblichen Polydaktylie kommt aber in keinem Falle vor. Überall handelt es sich um einen besonderen recessiven Typus der Hexadaktylie, auf den noch genauer eingegangen wird. Der zwar nur in 2 Fällen erbrachte Nachweis der Konsanguinität der Eltern weist ebenfalls auf die Möglichkeit recessiver Erbfaktoren hin. Ferner ist die große Häufigkeit der *Geschwisterfälle* (bald die Hälfte aller Beobachtungen) hervorzuheben. Jedoch muß betont werden, daß in keinem Falle das Vorkommen des ganzen Komplexes in mehr als einer Generation (Geschwister) beobachtet wurde.

Diesen auf Erblichkeit hinweisenden Indizien gegenüber muß die Möglichkeit zugegeben werden, daß neben dem Vorkommen gewisser recessiver, disponierender Faktoren eine *exogene Ursache* (Keimesschädigung) eine entscheidende Bedeutung haben kann.

Lues hat ätiologisch keine Bedeutung. Die Wa.R. war negativ in den Fällen v. JAKSCH, BARDET, MC ALPINE, RICALDONI-ISOLA, LISSER, NØRVIG, SEREJSKI.

Klinische Symptomatologie.

1. Osteodysplasie.

Hexadaktylie ist das unter den Anomalien der Phalangen dominierende Symptom. Sie ist in allen Fällen mindestens an einer Extremität vorhanden

mit Ausnahme von einem Falle DEUSCH, wo aber Polydaktylie in der Familie vorkommt, und 2 Fällen COHEN-WEISS, deren Geschwister aber den vollen Komplex aufweisen.

Die Verteilung dieser Anomalie auf die einzelnen Extremitäten ergibt sich aus Tabelle 20. Danach ist die Lokalisation an den Füßen weit häufiger als an den Händen. Wenn wir Hände und Füße aller 28 Fälle summarisch betrachten, so sind 75% aller Füße und nur 39% aller Hände betroffen. In etwa 61% der Fälle sind wenigstens beide Füße hexadaktyl.

Tabelle 20.

Extremität, obere . „ untere.	zwei zwei	eine zwei	eine eine	— zwei	— eine	zwei —	eine —
Zahl der Fälle . .	6	3	3	8	5	1	2
Zahl der Fälle . .	12		13		3		

Diese Polydaktylie entsteht sehr häufig durch Spaltung eines Außenstrahles. Eine Spaltung des 5. Strahles der Hand (*Minimus bifidus*) bestand in den Fällen RAAB (beiderseits operativ entfernt) und BERTOLOTTI (2 Phalangen). Im Falle v. JAKSCH war ein überzähliger Finger zwischen dem brachydaktylen 4. und 5. Finger der linken Hand amputiert, der vermutlich auch den 5. Strahl betraf. Spaltung des 5. Strahles am Fuß ist in den Fällen ASCHNER-RIEGER-TRAUNER, BERTOLOTTI und LANGE erwähnt. Eine Spaltung des 1. Strahles (*Hallux oder Pollux bifidus*) kam in den Geschwisterfällen NØRVIG vor. Zuweilen besteht gleichzeitig eine Spaltung der Metakarpen oder -tarsen.

Andererseits war im Falle ASCHNER-RIEGER-TRAUNER an beiden Händen ein überzähliger Finger zwischen 3. und 4. Finger amputiert worden.

BERTOLOTTI bezeichnet diese Polydaktylie als „Akrogigantismus“, stellt sie in Analogie zur Makrodaktylie oder Makropodie und erwähnt Beziehungen zur echten Akromegalie. Es handelt sich um eine besondere Polydaktylie als Folge einer Insuffizienz der Hypophyse, um eine Teratombildung, welche in einer frühen embryonalen Epoche erfolgte.

Die Polydaktylie ist auch in diesem Komplex zuweilen mit *Syndaktylie* verbunden.

Neben der Bildung überzähliger Finger findet sich auch zuweilen ein Mangel einzelner Phalangen (*Ektrophalangie*) oder eine Verkürzung von Phalangen (*Brachyphalangie*), so daß eine Brachydaktylie resultiert.

Brachydaktylie (v. JAKSCH, BERTOLOTTI, BECK, ASCHNER), resp. *Ektrophalangie* (NØRVIG) wurde mehrmals erwähnt. Im Falle v. JAKSCH waren rechts 3.—5. und links 4.—5. Finger betroffen. Die auffällige Kürze und Dicke der Finger und Zehen wurde ferner von BARDET und RAAB hervorgehoben.

In den Fällen BIEDL-RAAB waren die Hände flossenartig und die Finger kegelartig zugespitzt. Auch Lange erwähnt die Zuspitzung der Endphalangen.

Auch an den Unterarmen, resp. Unterschenkeln stellte BERTOLOTTI eine Verkürzung fest, die er als „*alteration méso-acromélique*“ bezeichnet, im Gegensatz zur Akromegalie. Durch diese Verkürzung wird der Extremitätenindex vermindert, indem nach Berechnung von BERTOLOTTI das Verhältnis Radius: Humerus 63 statt 84 und das Verhältnis Tibia:Femur 72 statt 80 ist. Diese Indizes sind nach BERTOLOTTI auch bei Brachydaktylie vermindert.

Genua valga kommen sehr häufig vor, worauf bereits B. ASCHNER hinwies. Sie werden in 13 Fällen (9 ♂, 4 ♀) angegeben und sind wahrscheinlich in der Mehrzahl der Fälle vorhanden. Bei den Geschwisterfällen GULDAL-ASCHNER (Abb. bei ASCHNER) ist die Anomalie sehr stark ausgeprägt. Ein Zusammenhang mit Hypogenitalismus ist wahrscheinlich, das fast obligate Vorkommen bei Eunuchoidismus allgemein bekannt.

Von anderen Anomalien der Extremitäten oder Wirbelsäule sind zu nennen: Klinodaktylie der Kleinfinger (ASCHNER), Spaltung der distalen Epiphysenkerne der Ulna (DENZLER, 12jähr. ♂), säulenförmige Beine (RAAB), Plattfüße (DEUSCH, ASCHNER), Skoliose (NØRVIG, SEREJSKI).

Schädeldeformation. Die Schädelform wurde nur in 19 Fällen einer Beachtung gewürdigt und war in 15 Fällen anormal. Unter diesen 15 Fällen wurde 4mal die Diagnose „Turmschädel“ gestellt, in 7 weiteren Fällen wurde ein steiles oder flaches Hinterhaupt hervorgehoben. Zweimal wurde ein Mikrocephalus festgestellt und dabei einmal erwähnt, daß kein Turmschädel vorliegt. Übrigens scheinen auch die Fälle RICALDONI-ISOLA nach der Abbildung keine Turmschädel gehabt zu haben. Bei dem Geschwisterpaar BECKs hatte der Knabe Hyperbrachykephalie mit starker Verkürzung des Längsdurchmessers, das Mädchen sehr großen Kopf mit niedriger Stirn. Fall ROSENBAUM hatte Mikrocephalus mit Hydrocephalus internus, kielartiges Vorspringen der Pfeilnahtgegend, Nahtsynostosen und Impressiones digitatae. Die Röntgenuntersuchung ergab in BECKs Fällen sehr dicke Schädelkapsel.

Obwohl die bisherigen Angaben über die Schädelform noch ungenügend sind, scheint doch die Annahme berechtigt zu sein, daß dieser Anomaliekomplex besonders häufig mit der Spezialform des *Oxykranium* verbunden ist. Nach den wenigen metrischen Angaben scheint es sich dabei nicht immer um Höhenkompensation bei Hypoplasie der Schädelbasis zu handeln, sondern (z. B. Fälle GULDAL-NØRVIG) um Oxymikrocephalus, also vielleicht um eine primäre Mikrenkephalie (Neurodysplasie).

Hoher Gaumen, resp. Spitzbogengauzen wurde in 8 Fällen als vorhanden angegeben. Diese Häufigkeit ist noch besonders hervorzuheben.

Sonst sind am Gesichtsskelet keine besonderen Deformationen zu nennen. Die *Zähne* zeigen keine besonderen Anomalien. (ROSENBAUM erwähnt eine orale Mißbildung, BERTOLOTTI Aplasie der oberen und Deformation der unteren Eckzähne). Bei BECKs Fällen hatte die Mutter Kleinwuchs und überzählige Molaren. Die Dentition erfolgt rechtzeitig (BECK, SEREJSKI).

2. Neurodysplasie.

Imbezillität ist ein bei den meisten Fällen in geringem oder stärkerem Grade ausgeprägtes Kardinalsymptom. Unter 27 Fällen, bei denen dieses Symptom beachtet wurde, war 26mal ein Intelligenzdefekt vorhanden; 3mal bestand hochgradige Imbezillität. (Fall RIEGER-TRAUNER war zwar nicht imbezill, aber geistig gehemmt und schwerfällig.)

Im Zusammenhang damit steht wohl der oft späte Sprachbeginn. SEREJSKI macht auf den späten Sprachbeginn mehrerer Fälle aufmerksam (Fall DENZLER 5, BERNHARDT 4 und 7, LANGE 6, SEREJSKI 4 Jahre).

Anomalien der Augen, besonders der Retina und des Sehnerven, bilden ein wichtiges Symptom.

Exophthalmus scheint meist zu fehlen. Er war in den Geschwisterfällen GUILDAL-NØRVIG vorhanden und fehlte in den Fällen BERNHARDT, ASCHNER, RICALDONI-ISOLA. Im Gegenteil werden bei den Geschwisterfällen BERNHARDTs die Augen als *tiefliegend* beschrieben. (Übrigens wurden tiefliegende Augen auch bei den Fällen LAURENCE-MOON beobachtet.)

Nystagmus wurde oft festgestellt: Fall BERTOLOTTI (rotatorisch), DEUSCH, COHEN-WEISS (1), BERNHARDT (2), DENZLER, RICALDONI-ISOLA (2 von 4 Geschwistern), LANGE. Ebenso *Strabismus* (8 Fälle). *Epicanthus* wurde im Falle ASCHNER-RIEGER-TRAUNER gefunden.

Retinale Pigmentanomalien wurden bei allen genau untersuchten Fällen festgestellt. Es wurde aber bereits bei Fall v. JAKSCH (1921) hervorgehoben, daß es sich um *keine typische Retinitis pigmentosa* handelt. Der *atypische* Befund wurde ebenso von RAAB, DEUSCH, COHEN-WEISS, DENZLER, ASCHNER erwähnt. Man findet feinkörnige Pigmentierungen, „Pfeffer- und Salzfundus“. Im Falle ASCHNER-RIEGER-TRAUNER mit besonders genauer Beschreibung des Fundus bestand „die feinkörnige Form der tapeto-retinalen Degeneration“. In BECKs Fällen war die Gefäßwand der Retinalgefäße verdickt.

Mit dieser Affektion ist gewöhnlich *Hemeralopie* verbunden.

Opticusatrophie wurde bei 15 Fällen festgestellt und bei 3 Fällen nicht gefunden. Jedenfalls besteht in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine Amblyopie.

Bei Fall BERTOLOTTI wird besonders die *Kleinheit der Papillen* hervorgehoben, welche auf eine sehr frühzeitige Entwicklungshemmung hindeute.

Amaurose bestand in den Fällen v. JAKSCH, ROSENBAUM, DEUSCH. Im Falle v. JAKSCH sei die Erblindung mit 3 Jahren nach Meningitis eingetreten. Fall DEUSCH war seit dem 19. Jahr in einer Blindenanstalt. Auch Fall RAAB (21jähr. ♀) war fast blind. SEREJSKI vermutete in seinem Falle eine Variante der amaurotischen Idiotie, welche auch in Verbindung mit hypophysärer Insuffizienz (GORDON, SAVINI-CASTANO) angetroffen wurde.

Ferner sind noch zu nennen: *Astigmatismus* [BERNHARDT (2 Fälle), ASCHNER (1 Fall)], *Myopie* [COHEN-WEISS (1 Fall stark), BERNHARDT (2 Fälle)], *Hypermetropie* (ASCHNER), *Cataracta corticalis post.* [BIEDL-RAAB (2 Fälle), DEUSCH]. Eine Besserung des Visus und der psychischen Funktionen soll bei BECKs Geschwisterfällen nach Hypophysentherapie eingetreten sein.

Weitere neurologische Symptome wurden nur gelegentlich beobachtet. Störungen des Gehörorganes oder Geruchsinnes scheinen nicht vorzukommen. Kopfschmerzen scheinen selten zu bestehen (bei Fall DEUSCH seit Kindheit häufig).

Vasomotorische Störungen werden öfters erwähnt, wie *lebhaftes Wangenröte* (BARDET, RAAB, DEUSCH), *Cyanose der Extremitäten* (BARDET, RICALDONI-ISOLA), gesteigerte Kälteempfindlichkeit der Extremitäten (RICALDONI-ISOLA).

Kopftremor (DEUSCH) und *Händetremor* (SEREJSKI) wurden vereinzelt beobachtet. Unter Hinweis auf die S. 127 erörterte Kombination der „*Retinitis pigmentosa*“ mit hereditärer Ataxie sei hervorgehoben, daß v. JAKSCH den „schwerfälligen Gang“ seines Falles besonders erwähnt.

3. Endokrine Störungen.

Die *Dystrophia adiposo-genitalis* ist ein Kardinalsymptom, welches auf endokrine oder cerebrale Störungen in der Hypophysengegend hinweist.

Alle Fälle zeigen eine mehr oder weniger starke Adipositas und die meisten das zugehörige Symptom der Genitalhypoplasie.

Die Fettsucht ist in einzelnen Fällen sehr beträchtlich. Fall DEUSCH hatte mit 14 Jahren 80 kg, Fall NØRVIG mit 17 Jahren 105 kg, ein Fall RICALDONI mit 19 Jahren 110 kg und der Bruder mit 16 Jahren 91 kg.

Die Untersuchung des *Grundumsatzes* ergab normale Werte mit geringer spezifisch-dynamischer Wirkung (DEUSCH, 2 Fälle BERNHARDT).

Die *Genitalhypoplasie* fehlte bei Fällen von COHEN-WEISS (11 und 16jähriger Knabe) und BERNHARDT; doch handelte es sich um Geschwisterfälle mit typischem Befund der *Dystrophia adiposo-genitalis* bei den übrigen Geschwistern.

Anomalien der *Menstruation* sind bei dieser Endokrinopathie bekannt. RAAB erwähnt verspätete und geringe Menstruation. Doch kommt auch ganz normale Menstruation (Fall DEUSCH) vor.

Das zugehörige Symptom der *Hypotrichie*, besonders der mangelhaften Behaarung der Scham- und Achselgegend und der fehlenden Terminalbehaarung an Stamm und Extremitäten, ist meist deutlich ausgeprägt. Mangelhafte Entwicklung der Augenbrauen wird in einem Fall RAABs (16jähr. ♂) besonders erwähnt; tiefe Stirnhaargrenze im Falle BERLOTTIS. An die feminine Form des Brustfettes und der Schambehaarung bei männlichen Patienten sei ferner erinnert.

Bekanntlich ist die *Dystrophia adiposo-genitalis* sehr oft mit *Kleinwuchs* verbunden. Um einen Überblick über das vorhandene Material zu bekommen, habe ich die Körpergröße der einzelnen Fälle in Prozenten des Mittelwertes für die betreffende Population und das Alter auszudrücken versucht. Nach meinen Berechnungen auf Grund verschiedener Statistiken kann man als äußere *Normgrenzen* der Körpergröße bei Erwachsenen 92% und 108% setzen. Bei Kindern ist die Streuung etwas größer, so daß sich Grenzen von 90% und 110% ergeben.

Das vorliegende Material (Tabelle 21) zeigt sicherlich eine beträchtliche Asymmetrie zugunsten der Minusseite an. Die in Klammern befindlichen und Kinder betreffenden Werte sind noch nicht als anormale anzusehen. Es steht nur einem anormalen Kleinwuchs ein beträchtlich anormaler Hochwuchs gegenüber.

Tabelle 21.

Körpergröße . .	anormal		mittel		groß	anormal groß		
	klein	klein	96—100	100—104	104—108	108—112	112—116	116—120
Prozent . .	88—92	92—96	96—100	100—104	104—108	108—112	112—116	116—120
Zahl d. Fälle	1 + (1)	4	5	3	0	(1)	0	1

Kombination mit *Diabetes insipidus* zeigen nur die Geschwisterfälle von BERNHARDT. Das Fehlen einer Polyurie wird in den Fällen von RICALDONI ausdrücklich erwähnt.

Da bei diesen Fällen eine Störung der cerebro-endokrinen Stoffwechselregulationen angenommen werden kann, so interessiert besonders das Ergebnis der Untersuchungen der Hypophysengegend.

Die *Sellagegend* war im Röntgenbilde meist normal (v. JAKSCH, 3 Fälle COHEN-WEISS, MC ALPINE, ASCHNER, LISSER, LANGE), die Sella nicht erweitert (DEUSCH, 2 Fälle, BERNHARDT). Bei anderen Fällen war die Sella klein (1 Fall

COHEN-WEISS, ASCHNER, 4 Fälle RICALDONI) oder etwas abgeflacht (SEREJSKI), vertieft (BECK) oder erweitert (DENZLER, BOENHEIM). Verlängerung des Processus clin. bei kleiner Sella (RICALDONI) oder „ungewöhnlich hohes Dorsum sellae“ (BECK ♂) wurden besonders erwähnt.

Bei den Geschwisterfällen ROZABAL-FARNES wurde *Hypophysentumor* diagnostiziert (bitemporale Hemianopsie); auch BERTOLOTTI nahm auf Grund des Röntgenbefundes Hypophysentumor an. „In anderen Fällen spricht nichts für die Mitbeteiligung der Hypophyse“ (ASCHNER).

Über eine Kombination mit *Akromegalie* liegen keine sicheren Befunde vor. Drei Fälle v. CYONS mit „Akromegalie“ können auf Grund der vorhandenen Unterlagen nicht zum BIEDL-Komplex gerechnet werden. Ein Fall MC ALPINES hatte, wie P. WEBER hervorhebt, keine typische *Dystrophia adiposo-genitalis*; es bestand bei dem 15jährigen Knaben eine auffällige Körpergröße (175 cm) bei 69,6 kg. BOENHEIM fand bei einem Fall vergrößerte Sella und „partielle Akromegalie, besonders der Zunge“.

Weitere endokrine Störungen dürften Zufallsbefunde sein. Fall DENZLER hatte eine vergrößerte Schilddrüse. Bei einem Fall BECKs (♂) war die Haut der unteren Extremitäten trocken und myxödemartig, während die Schwester stecknadel- bis erbsengroße Pigmentflecke an Gesicht, Hals und Armen hatte. Bei Fall BIEDL-RAAB war die Prostata nicht tastbar.

Als weitere, mehr zufällige und für den Komplex bedeutungslose Symptome sind zu nennen: Tonsillenhyperplasie (7 Fälle), Atresia ani (BIEDL-RAAB), angewachsene Ohr läppchen (DEUSCH), Erythrocytose (RAAB, 22jähr. ♀, 6,8 E.), Darmstörungen (häufige schmerzhaft Durchfälle BIEDL-RAAB, ♀).

Therapie.

Bei einigen der zahlreichen körperlichen Mißbildungen liegt die Frage einer operativen Korrektur nahe, so besonders bei der Hexadaktylie, starkem Genu valgum und Zahndislokationen. Hinsichtlich der Augensymptome gelten teilweise die gleichen therapeutischen Erwägungen wie bei der Akrokranio-Dysopsie (S. 107).

Endokrine Funktionsstörungen sind bei diesem Anomaliekomplex vornehmlich im Bereiche des Hypophysen-Vorderlappens zu suchen. Besonders hinsichtlich der *Dystrophia adiposo-genitalis* kann man durch Behandlung mit einem Hypophysen-Vorderlappenpräparat eine wesentliche Besserung erhoffen. Vielleicht hat diese Behandlung auch einen günstigen Einfluß auf die retinalen Veränderungen. Aus den Angaben, daß eine echte Retinitis pigmentosa durch Hypophysenpräparate und antiluetische Therapie gebessert werden kann (HILGARTNER und LANKFORD), läßt sich zwar noch kein bindender Schluß auf die therapeutischen Aussichten bei der vorliegenden Augenanomalie ziehen. Doch ist ein entsprechender Versuch berechtigt. BERNHARDT erzielte mit großen Thyreoidindosen eine Reduktion der Fettleibigkeit und Besserung der Sehstörungen.

Besonders wichtig ist in diesen Fällen eine frühzeitige Entdeckung dieses Anomaliekomplexes, so daß bereits in der ersten Kindheit eine regulierende Hormontherapie einsetzen kann.

III. Der heutige Stand der Lehre von der natürlichen Ernährung.

Von

WALTHER FREUND-Breslau.

Inhalt.

	Seite
Literatur	136
Einleitung	150
I. Allgemeine Bewertung der natürlichen Ernährung	152
II. Stillverbote	154
III. Stillfähigkeit und Stillvermögen	155
IV. Pseudohypogalaktie	157
V. Laktagoga	159
VI. Ernährung und Lebensweise der Stillenden	160
VII. „Milchfehler“	162
VIII. Die technische Durchführung der natürlichen Ernährung	165
IX. Stillschwierigkeiten und ihre Bekämpfung.	170
X. Teilstillung.	176
XI. Ernährungsstörungen beim Brustkinde	181
XII. Ammenernährung und indirekte Brusternährung	185

Literatur.

(Die Übersicht beschränkt sich auf die letzten etwa 6 Jahre.)

a) Zusammenfassende Darstellungen.

- BESSAU: Lehrbuch der Kinderheilkunde von G. FEER. 10. Aufl. Allgemeiner Teil. Jena: Gustav Fischer 1930.
- BEUMER, HANS: Über die Ernährung des Säuglings. Berl. Klin. Begr. v. E. HAHN u. P. FÜRBRINGER. Herausgeg. von FRIEDR. MICHELSSON. Jg. 37, H. 414. Leipzig: Fischers med. Buchhandl. H. Kornfeld 1930. 26 S. RM 1.—.
- CHISHOLM, CATHERINE: A lecture on breast-milk feeding. (Vorlesungen über Brustmilchernährung.) *Lancet* **206**, Nr 9, 425—429 (1924).
- CZERNY, AD. u. A. KELLER: Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie. Ein Handbuch für Ärzte, Bd. 1, 2. vollk. umgearb. Aufl. Leipzig und Wien: Franz Deuticke 1925; Bd. 2. 2. vollk. umgearb. Aufl. Leipzig und Wien: Franz Deuticke 1928.
- GROSSER, PAUL: Die Praxis der Frauenmilchernährung. (Städt. Kinderheim, Frankfurt a. M.) *Dtsch. med. Wschr.* **52**, Nr 23, 951—954 (1926).
- HESS, JULIUS, H.: Feeding and the nutritional disorders in infancy and childhood. 4. revised a. enlarged edit. (Ernährung und Ernährungsstörungen im Säuglings- und Kindesalter.) Philadelphia: A. D. Davis u. Co. 1925. Nach *Zbl. Kinderheilk.* **19**, 335.
- JASCHKE, RUD. TH. VON: Physiologie, Pflege und Ernährung des Neugeborenen einschließlich der Ernährungsstörungen der Brustkinder in der Neugeburtzeit. 2. verb. u. verm. Aufl. (Dtsch. Frauenheilk. Geburtsh. Gynäkol. u. Nachbarggeb. in Einzeldarstell. Begr. v. E. OPITZ, Herausgeg. von RUD. TH. VON JASCHKE, Bd. 3) München: J. F. Bergmann 1927. Nach *Zbl. Kinderheilk.* **22**, 1.

- KLEINSCHMIDT: Therapeutisches Vademecum für die Kinderpraxis. 6. Aufl. Berlin: S. Karger 1929.
- KLOSE-HOHLFELD: Kinderheilkunde. Leipzig, Verlag Buchh. Verbd. Ärzte Deutschland, 1930.
- LANGSTEIN: Hebammenlehrbuch. 5. Aufl. Berlin: Julius Springer 1928.
- LEDERER, RICHARD: Die Ernährung des Säuglings an der Brust. Zehn Vorlesungen für Ärzte und Studierende, IV. Wien: Julius Springer 1926.
- Die häufigsten Fehler in der Säuglingsernährung. I. Brusternährung. Mitt. Volksgesdh.amt Wien 1928, Nr 8, 270—272.
- MARFAN: Clinique des maladies de la première enfance. Paris: Masson et Cie. 1926.
- MEYER, L. F. u. E. NASSAU: Die Säuglingsernährung. Eine Anleitung für Ärzte und Studierende. München: J. F. Bergmann 1930.
- PFAUNDLER, M. v.: Physiologie, Ernährung und Pflege des Neugeborenen einschließlich des Lebensschwachen. (Sonderausg. aus DÖDERLEIN, Handbuch der Geburtshilfe, Bd. 1, 2. Aufl.) München: J. F. Bergmann 1924.
- REUSS v.: Säuglingsernährung. Wien u. Berlin: Julius Springer 1929.
- RIETSCHEL: Stoffwechsel und Ernährung des gesunden Säuglings, in PFAUNDLER-SCHLOSSMANN, Handbuch der Kinderheilkunde, 3. Aufl. Leipzig 1923.
- TERRIEN, EUGÈNE: Précis d'alimentation des nourrissons. Etat normal. Etats pathologiques. 5. édit. revue et augmentée. (Abriß über die Ernährung der Säuglinge. Der normale Zustand, die krankhaften Veränderungen. 5. durchges. u. verm. Aufl.) Paris: Masson et Cie. 1926.
- b) Allgemeines und Sozialhygienisches.
- ARMAND-DELILLE, P. F.: Les erêches (chambres d'aillement) pour le personnel dans les hôpitaux des Paris. Leurs résultats pour la protection des nourrissons et le rôle de la surveillance médicale pour leur bon fonctionnement. (Die Stillkrippen für das Personal in den Pariser Krankenhäusern. Ihre Erfolge für den Säuglingsschutz und die Bedeutung der ärztlichen Überwachung für ihr gutes Funktionieren.) Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 40, No 2, 55—58 (1924). Nach Zbl. Kinderheilk. 16, 413.
- BECK, OTTO, Tübingen: Vergleich einer Stillstatistik aus dem Jahre 1875 mit einer solchen aus dem Jahre 1922. Dtsch. Ges. Kinderheilk. Göttingen, Sitzg 21 u. 23. Sept. 1923.
- BENDIX, BERNHARD: Stillwilligkeit, Stillfähigkeit, Stilldauer. (Säuglings- und Kleinkinderversorgungsstelle III, Charlottenburg.) Dtsch. Ver.igg Säuglings- u. Kleinkinderschutz Hamburg, Sitzg 16. Sept. 1928. Mschr. Kinderheilk. 41, 422—439 (1928).
- CHAPIN, HENRY DWIGHT: The operation of an breast milk dairy. (Die Tätigkeit einer Brustmilchsammelstelle.) Atch. of Pediatr. 40, Nr 7, 458—461 (1923).
- The operation of a breast milk dairy (Brustmilchsammelstelle). J. amer. med. Assoc. 81, Nr 3, 200—202 (1923). Nach Zbl. Kinderheilk. 15, 355.
- COHN, MICHAEL: Zur Begutachtung des Stillens und zur Praxis der Stillbescheinigungen. Gesdh. fürs. Kindesalt. 2, H. 4/5, 337—349 (1927).
- CONSTANTINO, G.: Rilievo e considerazioni sull'allattamento materno e mercenario uegli illegittimi. (Erhebungen und Betrachtungen über Ernährung an der Brust der Mutter und der Amme bei den unehelichen Kindern.) (Istit. Prov. per la Protezione et Assistenza dell'infanzia, Milano.) Prat. Pediatr. 7, 341—348 (1929). Nach Zbl. Kinderheilk. 23, 787.
- GROMSKI, M.: Ernährung an der Mutterbrust. Opieka Dzieck (poln.) 6, 187—194 u. franz. Zusammenfassung, S. 194—200. 1928. Nach Zbl. Kinderheilk. 22, 545.
- GROTH, A.: Erhebungen über die Ausbreitung natürlicher und künstlicher Säuglingsernährung auf den öffentlichen Impfterminen in Bayern. Bl. Gesdh.fürs. 5, H. 4/5, 125—131 (1928).
- GRULEE, CLIFFORD G.: Infant feeding. J. amer. med. Assoc. 87, Nr 3, 137—139 (1926). Nach Zbl. Kinderheilk. 20, 26.
- GURADZE, HANS: Die Stillverhältnisse in Berlin. Gesdh.fürs. Kindesalt. 4, 153—155 (1929).
- HAMBURGER, R.: Strittige Fragen aus der Säuglingsernährung. 37. Verslg dtsh. Ges. Kinderheilk. Düsseldorf, Sitzg 15.—19. Sept. 1926. Nach Zbl. Kinderheilk. 19, 884.
- HANNAH, R. J.: The influence of the obstetrician für breast feeding. (Der Einfluß des Geburtshelfers auf die Brusternährung.) South. med. J. 16, Nr 11, 847—852 (1923). Nach Zbl. Kinderheilk. 16, 186.

- HOEFER, CAROLYN and MATTIE CRUMPTON HARDY: Later development of breastfed and artificially fed infants. Comparison of physical and mental growth. (Vergleichende Untersuchungen über die spätere körperliche und geistige Entwicklung von Brust- und Flaschenkindern.) (ELIZABETH Mc CORMICK Mem. Fund., Chicago.) *J. amer. med. Assoc.* **92**, 615—619. Nach *Zbl. Kinderheilk.* **23**, 277.
- HOOBLE, B. RAYMOND: The production, collection and distribution of human milk. Retrospect and prospect. (Erzeugung, Sammlung und Verteilung von Frauenmilch.) *J. amer. med. Assoc.* **88**, Nr 23, 1786—1789 (1927). Nach *Zbl. Kinderheilk.* **21**, 249.
- Human milk its commercial production and distribution. (Die gewerbliche Produktion und Verteilung von Frauenmilch.) *J. amer. med. Assoc.* **84**, Nr 3, 165—166 (1925). Nach *Zbl. Kinderheilk.* **18**, 436.
- HUENEKENS, E. J.: Breast feeding from a public health standpoint. (Brusternährung vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege.) *Amer. J. publ. Health* **14**, Nr 5, 391 bis 394 (1924). Nach *Zbl. Kinderheilk.* **17**, 56.
- IMBODEN-KAISER: Wie steigern wir Stilldauer und Stillfrequenz? *Schweiz. med. Wschr.* **55**, Nr 26, 609—610 (1925).
- KARDOS, GEZA: Das Hungern von gestillten Säuglingen. *Orv. Hetil. (ung.)* **1930** I, 339 bis 343. Nach *Zbl. Kinderheilk.* **24**, 503.
- KAYSER, MARIE-ELISE: Hilfsmittel für den Betrieb von Frauenmilchsammelstellen. *Münch. med. Wschr.* **74**, Nr 50, 2142 (1927).
- Frauenmilchsammelstellen. *Münch. med. Wschr.* **74**, Nr 9, 373—374 (1927).
- Frauenmilchsammelstelle. (Landesfrauenklinik Erfurt.) *Mshr. Geburtsh.* **84**, 293—308 (1930).
- MC KAY, FLORENCE L.: Infant mortality in relation to breast feeding. (Kindersterblichkeit in Beziehung zur Brustnahrung.) *N. Y. State J. Med.* **24**, Nr 10, 433—438 (1924). Nach *Zbl. Kinderheilk.* **17**, 170.
- KLOTZ: Körpergewicht ehelicher und unehelicher Lübecker Brustkinder vor und nach dem Kriege. *Dtsch. med. Wschr.* **50**, Nr 15, 473.
- KRIEGER: Erfahrungen mit konservierter Frauenmilch. *Münch. med. Wschr.* **75**, Nr 13, 570 (1928).
- LEREBOULLET: Des meilleurs moyens d'encourager et de developper l'allaitement maternel. (Über die besten Methoden zur Förderung der natürlichen Ernährung.) *Nourrisson* **16**, No 4, 193—217 (1928). Nach *Zbl. Kinderheilk.* **22**, 545.
- Des meilleurs moyens d'encourager et de developper l'allaitement maternel. II u. III. (Über die besten Mittel, die Ernährung an der Mutterbrust zu fördern.) *Nourrisson* **16**, 267—290 (1928). Nach *Zbl. Kinderheilk.* **22**, 603.
- MELLROY, A. LUISE: The prevalence and duration of breast feeding in hospital practice. (Vorherrschend und Dauer der Brusternährung in der Hospitalpraxis. (Roy. free hosp., London.) *J. of Obstetr.* **34**, Nr 4, 729—738 (1927). Nach *Zbl. Kinderheilk.* **21**, 723.
- MEULEMAN, G.: Der Säugling der geisteskranken Mutter. *Geneesk. gids* **3**, H. 40, 943—958; *H.* **41**, 965—971 (1925). Nach *Zbl. Kinderheilk.* **19**, 378.
- NASILOWSKI, ANTONI: Säuglingsernährung im Gebiete Dombrowa. *Pedjatr. polska* **7**, H. 7, 491—495 u. 525 (1927). Nach *Zbl. Kinderheilk.* **22**, 6.
- OLIVELLI, E.: Rilievi statistici sull'allattamento materno misto et artificiale nell'citta di Genova, Sampierdarena e Paesi Viciniori. (Statistische Erhebungen über die Muttermilch-, Zwiemilch- und künstliche Ernährung in der Stadt Genua, in Sampierdarena und deren Umgebung.) (Reparto pediatri., osp. civ., Genova-Sampierdarena.) *Prat. pediatri.* **5**, No 1/2, 361—363 (1927). Nach *Zbl. Kinderheilk.* **21**, 327.
- RICHARDSON, FRANK HOWARD: Universalizing breast feeding in an community. (Allgemein durchgeführte Brusternährung in einer Gemeinde.) *J. amer. med. Assoc.* **85**, Nr 9, 668 bis 671 (1925). Nach *Zbl. Kinderheilk.* **19**, 164.
- Breast feeding, Past, present and futur. (Brusternährung in Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft.) *Arch. of Pediatr.* **42**, Nr 10, 651—657. Nach *Zbl. Kinderheilk.* **19**, 378.
- The breast feeding demonstration and the physician. (Die „Stilldemonstration“ und der Arzt.) *J. amer. med. Assoc.* **87**, Nr 24, 1977—1980 (1926). Nach *Zbl. Kinderheilk.* **20**, 613.
- Progress of breast feeding in New York.) *J. amer. med. Assoc.* **89**, Nr 19, 1487—1489 (1927). Nach *Zbl. Kinderheilk.* **21**, 538.

- ROSENHAUPT, HEINRICH: Das Problem der gesetzlichen Stillpflicht. *Z. Säugl.schutz* **14**, H. 9, 353—356 (1922).
- SINCLAIR, JOHN: Feeding of the Newborn. (Ernährung des Neugeborenen.) (Babies hosp., Philadelphia.) *Arch. of Pediatr.* **43**, Nr 4, 264—266 (1926).
- SWITH, LAWRENCE WELD: The experimental feeding of dried breast milk. (Fütterungsversuche mit getrockneter Brustmilch.) *Labor. Boston Floatin Hosp. Chem.* **61**, Nr 3, 625—631 (1924). *Nach Zbl. Kinderheilk.* **18**, 472.
- TOBLER, W.: Über die Stillverhältnisse in Bern. (Stadt-bernische Säuglingsfürsorge, Bern.) *Schweiz. med. Wschr.* **57**, Nr 20, 457—460. *Nach Zbl. Kinderheilk.* **21**, 137.
- WAKEMAN, B. R.: Hornell breast, feeding, demonstration. (Demonstration von Brusternährung in Hormell.) *N. Y. State J. Med.* **25**, Nr 18, 831—833 (1925). *Nach Zbl. Kinderheilk.* **18**, 887.

c) Brustdrüsensekretion, Stillbedingungen.

- AARON, ELSE: Beitrag zur Frage der „natürlichen Begrenzung der Lactation“ beim Menschen. (Akad. Kinderklin., Düsseldorf.) *Z. Kinderheilk.* **42**, H. 1/2, 39—50 (1926).
- ABRAMSON, T.: Sur l'appréciation de la secrétion lactée de la mere-nourrice. (Über die Abschätzung der Milchsekretion bei stillenden Müttern.) *Rev. franç. Pediatr.* **2**, No 6, 758—763 (1926). *Nach Zbl. Kinderheilk.* **20**, 729.
- ADAIR, FRED. L.: The influence of diet on lactation. (Der Einfluß der Diät auf die Milchsekretion.) 49. ann. meet., Hot Springs, 15.—17. Mai 1924. *Trans. amer. gynec. Soc.* **49**, 303—326 (1924). *Nach Zbl. Kinderheilk.* **19**, 165.
- ALLARIA, G. B.: Allattamento e mestruazioni. (Stillen und Menstruation.) *Prat. pediatri.* **1**, Nr 2, 54—55 (1924). *Nach Zbl. Kinderheilk.* **18**, 472.
- AZCOITIA, LOUIS: Sur l'origine des agalacties. (Über den Ursprung der Stillunfähigkeit.) *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **23**, Nr 3/4, 129—132 (1925). *Nach Zbl. Kinderheilk.* **19**, 236.
- BANU et HERESCO: Recherches sur la secretion lactee chez la femme. (Untersuchungen über die Milchsekretion der Frau.) *Asile des enfants-trouvés, Bucarest.* *C. r. Soc. Biol. Paris* **92**, No 7, 531—533 (1925). *Nach Zbl. Kinderheilk.* **18**, 614.
- Recherches sur la secretion lactee chez la femme. L'action de l'hypo- et l'hyperglycémie sur la composition du lait. L'influence de l'insuline sur la secretion lactée. (Untersuchungen über die Milchsekretion bei der Frau. Die Wirkung von Hypo- und Hyperglykämien auf die Milchezusammensetzung. Der Einfluß des Insulins auf die Milchabsonderung. *Asile Enf. trouvés Bucarest Nourrisson* **13**, No 3, 166—170 (1925). *Nach Zbl. Kinderheilk.* **18**, 697.
- BIRK, W.: Zur Frage der Veränderungen der Frauenmilch während des Stillens. (Univ. Kinderklin., Tübingen.) *Mshr. Kinderheilk.* **25**, H. 1/6, 30—35 (1923).
- BRÜHL: Das Vorkommen von weiblichem Sexualhormon und Epiphysenvorderlappenhormon im Blute und Urin von Neugeborenen. *Klin. Wschr.* **8**, 1766.
- BUTTENWIESER, S. u. W. BODENHEIMER: Über den Übertritt des Knollenblätterschwammgiftes in die Brustmilch. *Städt. Krankenhaus in Friedrichshain, Berlin.* *Dtsch. med. Wschr.* **50**, Nr 19, 607—608 (1924).
- DE CANDIA, GIOVANNI: Il passaggio del solfato di chinia nel latte e la sua influenza sulla salute dei neonati. (Der Übertritt von Chinium sulfur. in die Milch und sein Einfluß auf die Gesundheit der Neugeborenen.) *Clin. ostetr.-ginecol., Univ. Siena.* *Clin. ostetr.* **27**, H. 4, 153—163 (1925). *Nach Zbl. Kinderheilk.* **18**, 748.
- DIETRICH, ERNST F.: Untersuchungen über das Verhalten der menschlichen Brustdrüse im ersten Lebensjahre. (*Pathol. Inst., Univ. Köln.*) *Virchows Arch.* **264**, H. 2, 486—497 (1927).
- ENGEL, St.: Über Hypogalaktie. *Dtsch. Ges. Kinderheilk., Sitzg 14.—17. Sept. 1922.* *Mshr. Kinderheilk.* **24**, H. 4/5, 450—452 (1923).
- Die Stillfähigkeit. *Erg. inn. Med.* **24**, 210—224 (1923).
- FERRARO, FILIPPO: Alimentazione della nutrice e secrezione latteae. (Ernährung der Stillenden und Milchsekretion.) (*R. Sped. d. Innocenti, Firenze.*) *Clin. ed Igiene infant.* **4**, 521 bis 540 (1929). *Nach Zbl. Kinderheilk.* **23**, 787.
- FONTANA, SERGIO: Sulle cause determinanti della funzioe mammaria. (Über die die Mammafunktion beherrschenden Ursachen.) (*Clin. ostetr.-ginecol. univ., Bologna.*) *Fol. gynaec. (Genova)* **24**, H. 3, 215—332. (1927). *Nach Zbl. Kinderheilk.* **21** H 81.

- FRANK, A.: Über den Vitamingehalt der Frauenmilch. Bemerkungen zu der gleichnamigen Arbeit von L. F. MEYER und E. NASSAU. *Erg. inn. Med.* **4**, Nr 50, 2380; *Klin. Wschr.* **5**, Nr 14, 605—606 (1926).
- FRANKL, OSKAR: Relation between placenta and the secretion of milk. (Beziehungen zwischen Placenta und Milchsekretion.) (I. Frauenklin. Univ., Wien.) *Amer. J. Obstetr.* **6**, Nr 4, 399—401 u. 489—491 (1923). *Nach Zbl. Kinderheilk.* **16**, 278.
- FRENSDORF: Übergang von Luminal in die Milch. (Heil- und Pflegeanstalt, Hildesheim.) *Münch. med. Wschr.* **73**, Nr 8, 322—323 (1926).
- FREUND, WALTHER: Über eine sehr leichte und doch folgenschwere Ernährungsstörung des Säuglings; zugleich ein Beitrag zur Kenntnis pseudohypogalaktischer Zustände. (Städt. Säuglingsheim, Breslau.) *Mschr. Kinderheilk.* **42**, 192—197 (1929).
— Bedingungen der Brustdrüsenfunktion. *Fortschr. Ther.*, Okt. **1929**, H. 20.
- GERSCHENSON, A.: Zur Frage der Hypogalaktie. (Zentrale Mütterberatungsstelle, Odessa.) *Z. Kinderheilk.* **41**, H. 5/6, 612—618 (1926).
- GREINER, IRÉN u. JANOS MOSONYI: Die Wirkung der Vitamine auf die chemische Zusammensetzung der Muttermilch. *Orv. Hetil. (ung.)* **1929 II**, 1323—1327. *Nach Zbl. Kinderheilk.* **25**, 229.
- HACKENTHAL u. MEYER: Enthält die Milch tuberkulös infizierter oder verdächtiger Wöchnerinnen Tuberkelbacillen? (Inst. „Robert Koch“ Berlin.) *Z. Hyg.* **108**, H. 4, 806—807 (1928).
- HESS, ALFRED F.: MILDRED WEINSTOCK and ELIZABETH SHERMAN: The production of antirachitic properties in human milk resulting from irradiation of the mother. (Die Entstehung antirachitischer Eigenschaften in der Frauenmilch, im Anschluß an Bestrahlung der Mutter.) (Dep. of pathol. a. Sloane hosp. f. women, coll. of. physic. a. surg., Columbia univ., New York.) *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, Nr 8, 636—638 (1926).
- HESSE, MAX: Darf eine syphilitische Mutter ihr gesundes Kind stillen? (*Dermat. Klin., Graz.*) *Wien. klin. Wschr.* **37**, Nr 19, 465—467 (1924).
- HEUSLER, KARL: Temperaturerhöhungen der laktierenden Mamma. (Univ.-Frauenklin., Leipzig.) *Zbl. Gynäk.* **49**, Nr 4, 204—208.
- HOBBLER, B. RAYMOND: Human milk, factors in its production. (Bedingungen der Frauenmilchproduktion.) (Childrens hosp. of Michigan, womans hosp. a. infant's home, Detroit.) *J. Michigan State med. Soc.* **24**, Nr 6, 279—280 (1925). *Nach Zbl. Kinderheilk.* **18**, 854.
- JAROSCHKA, KARL: Ein Beitrag zur Kenntnis der Sekretionsvorgänge der Brustdrüse von Säuglingen. (II. Dtsch. Univ.-Kinderklin., Prag.) *Mschr. Kinderheilk.* **42**, 523—527 (1929).
- JASCHKE, RUD. TH. VON: Weibliche Brust in PFAUNDLER-SCHLOSSMANN, *Handbuch der Kinderheilkunde*, 3. Aufl. Leipzig: F. C. W. Vogel 1923.
- JOHANNESOHN: Welche Mittel darf man der Schwangeren und der stillenden Mutter mit Rücksicht auf das Kind nicht geben? *Z. ärztl. Fortbildg* **27**, 19—20 (1930). *Nach Zbl. Kinderheilk.* **24**, 193.
- JOSEPH, SIEGBERT: Zur Biologie der Brustdrüse beim Neugeborenen. (Geburtsh.-Gynäk. Abt., Städt. Krankenh., Berlin-Moabit.) *Mschr. Geburtsh.* **83**, 219—224 (1929).
- KAHN, R.: Die Innervation der Milchdrüse. (*Physiol. Inst., dtsch. Univ. Prag.*) *Klin. Wschr.* **4**, Nr 47, 2256 (1925).
- KLEINER, ISRAEL, S.: JOHN E. TRITTSCH and LULU G. GRAVES: The influence of supplementary feeding of carbohydrate upon lactation. (Der Einfluß einer Zufütterung von Kohlenhydraten auf die Laktation.) (Exp. laborat. of Lulu G. GRAVES a. dep. of obstetr. a. physiol. chem., New York, homeopathic med. coll. a. Flower hosp., New York.) *Amer. J. Obstetr.* **15**, Nr 2, 172—179 (1928). *Nach Zbl. Kinderheilk.* **22**, 188.
- KOLDA, J.: Du passage des substances médicamenteuses dans le lait. (Über den Übertritt medikamentöser Substanzen in die Milch.) *Lait* **6**, No 51, 12—24; No 52, 88—102; No 53, 180—194; No 54, 269—287 (1926). *Nach Zbl. Kinderheilk.* **20**, 232.
- KOVALEV, A.: Über Laktation außerhalb der Schwangerschaft und der Stillperiode. *Vrač. Telo (russ.)* **9**, Nr 12/13, 1114—1115 (1926). *Nach Zbl. Kinderheilk.* **20**, 309.
- KRAUL, LUDWIG: Zur Physiologie des Wochenbettes, Untersuchungen über den Einfluß der Laktation auf den Gesamtorganismus und auf das Genitale. (I. Univ. Frauenklin., Wien.) *Arch. Gynäk.* **130**, H. 3, 439—475.
- LIPINSKI, WITOLD u. TADEUSZ KELLER: Die diagnostische Bedeutung der Wa.R. mit der Milch der Gebärenden. (I. Klin. polozniczo-gineol., univ. Krakau.) *Polska Gaz. lek.* **4**, Nr 50, 1058—1061 (1925). *Nach Zbl. Kinderheilk.* **19**, 603.

- LORENZ, ERNST: Über das Brustdrüsensekret des Neugeborenen. (Univ.-Kinderklin., Kiel.) Jb. Kinderheilk. **124**, 268—274 (1929).
- MAURER, E. u. H. DUCRUE: Über den Einfluß von Jodgeben auf die Milchsekretion. (Univ.-Kinderpoliklin., München.) Münch. med. Wschr. **75**, Nr 6, 249—251 (1928).
- MELLON, RALPH R., DOROTHY CALDWELL and W. W. WINANS: The mothers milk as a source infection in epidemic pemphigus neonatorum (impetigo contagiosa bullosa). (Die Milch der Mutter als Infektionsquelle beim epidemischen Pemphigus neonatorum.) Dep. of obstetr., Highland hosp., Rochester, N. Y.) Amer. J. Sci. **169**, Nr 3 419—429 (1925). Nach Zentralbl. Kinderheilk. **18**, 492.
- MENACHE, M.: Contribution a l'etude des psychoses de la lactation. (Beitrag zum Studium der Laktationspsychosen.) Nourrison **17**, 43—44 (1929). Nach Zbl. Kinderheilk. **23**, 565.
- MEYER, L. F. u. E. NASSAU: Über den Vitamingehalt der Frauenmilch. (Städt. Waisen- und Kinderasyl, Berlin.) Klin. Wschr. **4**, Nr 50, 2380—2383 (1925).
- MOLL, LEOPOLD: Die erhöhte Temperatur der laktierenden Mamma als Gradmesser ihrer Funktion. Vorläufige Mitteilung. (Reichsanst. f. Mutter- und Säuglingsfürsorge, Wien.) Wien. med. Wschr. **74**, Nr 21, 1059—1061 (1924).
- Stillfähigkeit und submammilläre Temperatur. (Reichsanst. f. Mutter- u. Säuglingsfürsorge, Wien.) Mschr. Kinderheilk. **31**, H. 2, 140—150 (1925).
- NEUMANN: Die Grundlage von BUNGES Arbeit „Die zunehmende Unfähigkeit der Frauen, ihre Kinder zu stillen“. Z. Säuglingsschutz **15**, H. 1, 9—10 (1923).
- NICOTTI, VITTORIO DE: Beitrag zum Studium des Einflusses der Organo-Placenta-Therapie auf die Funktion der Mamma. (Osp. magg., Milano.) Schweiz. med. Wschr. **58**, Nr 12, 324—326 (1928).
- NITZESCU, I. I. et G. NICOLAU: L'action de l'insuline sur la sécrétion du lait. (Die Beeinflussung der Milchsekretion durch das Insulin.) Inst. de physiol., fac. de méd., Cluj.) C. r. Soc. Biol. Paris **91**, No 37, 1462—1463. Nach Zbl. Kinderheilk. **18**, 615.
- OLEW, JOHN: Über den Übergang des Äthylalkohols in die Milch stillender Frauen. (Med.-chem. Inst., Lund.) Biochem. Z. **134**, H. 5/6, 553—558 (1923).
- OPITZ, E.: Über das „Einschießen“ der Milch bei Wöchnerinnen. Nach Untersuchungen von Dr. IDA HECKMANN. Klin. Wschr. **15**, 616—617 (1924).
- PHILIPP, E.: Ein Beitrag zur hormonalen Wirkung der Placenta auf die Brustdrüse. (Univ. Frauenklin., Berlin.) Zbl. Gynäk. **48**, Nr 46, 2527—2528 (1924).
- POLJAK-BRAGINSKAJA, L.: Zur Frage der Hypogalaktie und Ernährung nach Ergebnissen einer Mutterberatungsstelle. Ž. Izuč. rann. det. Vozr. (russ.) **10** (1930). Nach Zbl. Kinderheilk. **24**, 503.
- RIESE, WALTHER: Milchsekretion und Zwischenhirn. Klin. Wschr. **1928** II, 1954—1955.
- ROI, G.: Sul valore delle proteine del latte nell'alimentazione delle nutrici. (Über den Wert des Milcheiweiß in der Ernährung stillender Frauen.) Brefotrofio, maternita e scuola d'ostetr. prov., Verona.) Pediatr. prat. **5**, 212—219 (1928). Nach Zbl. Kinderheilk. **22**, 545.
- ROSENHAUPT: Erwiderung auf NEUMANN: Die Grundlage von BUNGES Arbeit: „Die zunehmende Unfähigkeit der Frauen, ihre Kinder zu stillen“. Z. Säuglingsschutz **15**, H. 1, 11 (1923).
- RUDDER, BERNHARD DE: Natürliche Begrenzung der Laktation beim Menschen. (Univ. Kinderklin., München.) Z. Kinderheilk. **39**, H. 2/3, 197—204 (1925).
- RUNGE, H. u. A. LAUER: Erfolge des Stillens bei Wochenbetterkrankungen. (Univ.-Frauenklin., Kiel.) Dtsch. med. Wschr. **50**, Nr 19, 602—604 (1924).
- SCHILF, E. u. R. WOHINZ: Über das Vorkommen von Coffein in der Frauenmilch nach Genuß von Kaffee. (Physiol. Inst., Univ. Berlin) Klin. Wschr. **7**, Nr 25, 1186 (1928).
- SCHLOSSMANN, A., I. PANKOW u. ERNA SCHLOSSMANN: Über die Zunahme des Stillwillens. Klin. Wschr. **3**, Nr 2, 79—81 (1924).
- SCHWARZ: Dieluetische Infektiosität der Frauenmilch. (19. Verslg dtsch. Ges. Gynäk. Wien, Sitzg 3.—6. Juni 1925.) Arch. Gynäk. **125**, H. 3; Kongreßber. II, 617—619 (1925).
- SEITZ, A.: Über die Beziehungen zwischen Bau und Funktion der Mamma, mit besonderer Berücksichtigung des Entleerungsmechanismus. (Univ.-Frauenklin., Gießen) Arch. Gynäk. **123**, H. 1, 46—56 (1924).
- SHANNON, W. RAY: Eczema in breast fed infants as a result of sensitiza to foods in the mothers dietary. (Ekzem bei Brustkindern als Folge der Sensibilisierung für Nahrungs-

- mittel der mütterlichen Ernährung. (Miller hosp, clin., St. Paul.) Amer. J. Dis. Childr. **23**, Nr 5, 392—405 (1922). Nach Zbl. **14**, 43.
- SMITH, CHARLES HENDEE and KATHARINE K. MERRIT: The rate of secretion of breast milk. Über den zeitlichen Ablauf der Brustmilchsekretion) (Childr. med. div., Bellevue hosp. a. dep. of dis. of childr., Columbia univ., New York.) Amer. J. Dis. Childr. **24**, Nr 5, 413—426 (1922). Nach Zbl. Kinderheilk. **14**, 261.
- SOKOLOV, A.: Nicotin und Laktation. Sbornik rabot po ochrane materinstva im ladenčestva S. 110—115. 1927. Nach Zbl. Kinderheilk. **21**, 538.
- SPIRITO, F.: Contributo casistico alla patologia delle secrezione latte. (Kasuistischer Beitrag zur Pathologie der Milchsekretion.) (Clin. ostetr.-ginecol., univ. Napoli.) Rass. Ostetr. **34**, No 1, 17—29 (1925). Nach Zbl. Kinderheilk. **18**, 698.
- STETTNER, ERNST: Über Laktation. (Dtsch. Ges. Kinderheilk. Leipzig. Sitzg 14.—17. Sept. 1922.) Mschr. Kinderheilk. **24**, H. 4/5, 459—464 (1923).
- STUX, HERBERT: Zur Frage über die Vereinbarung des Stillens mit der Schwangerschaft. (Kinderklin., Staatl. med. Inst., Odessa.) Mschr. Kinderheilk. **38**, H. 6, 481—499 (1928).
- TODOROVIC, K.: Absonderung von Typhuskeimen mit der Muttermilch. Čas. lék. česk. **67**, Nr 21, 771—773 (1928). Nach Zbl. Kinderheilk. **22**, 546.
- VETUE, H. ST.: The infantile factor in failure of breast feeding. (Der kindliche Faktor beim Versagen der Brusternährung.) Guys Hosp. Lond.; Arch. Dis. Childh. **2**, Nr 1, 26—40 (1927). Nach Zbl. Kinderheilk. **20**, 729.
- VOLKMANN, E.: Ererbter Milchmangel bei guter Ausbildung der Brust. (Frauenklin., Univ. Halle a. S.) Zbl. Gynäk. **48**, Nr 22, 1198—1201 (1924).
- WIECZOREK: Fall von außerordentlicher Schwellung und Sekretion der Brustdrüsen beim Neugeborenen. (Univ.-Kinderklin., Königsberg Pr.) Dtsch. med. Wschr. **49**, Nr 28, 916 (1923).
- ZOCCHI, SERGIO: Turgore e secrezione mammaria dei neonati. (Schwellung und Absonderung der Brustdrüsen beim Neugeborenen.) Prat. pediatri. **1**, Nr 6/7, 179—185 (1924). (Nach Zbl. Kinderheilk. **18**, 375).

d) Stillschwierigkeiten und ihre Bekämpfung.

- ABT, ISAAC A.: Some further observations on the electric breast pump. (Weitere Beobachtungen über die elektrische Brustpumpe.) J. amer. med. Assoc. **81**, Nr 5, 391—392 (1923). Nach Zbl. Kinderheilk. **15**, 356.
- Some further observations on the electric breast pump. (Einige weitere Erfahrungen mit der elektrischen Brustpumpe.) (Amer. pediatri. Soc., French Lick Springs, Indiana, 31. Mai bis 2. Juni 1923.) Arch. of Pediatr. **40**, Nr 7, 444—445 (1923). Nach Zbl. Kinderheilk. **16**, 279.
- ALLARIA, G. B.: Di un caso di mastite durante l'allattamento curato con la confora. (Heilung eines Falles von Mastitis während des Stillens durch Campher.) Prat. pediatri. **2**, Nr 2, 33—35 (1925). Nach Zbl. Kinderheilk. **18**, 582.
- Ostacoli e controindicazioni all'allattamento materno. (Stillhindernisse und Kontraindikationen des Stillens.) Pediatr. Med. prat. **4**, 795—824 (1929). Nach Zbl. Kinderheilk. **24**, 164.
- ANDERS, FELIX: Prophylaxe der Mastitis. (Prov. Hebammenlehranstalt u. Frauenklin., Breslau.) Zbl. Gynäk. **52**, Nr 31, 1965—1967 (1928).
- COCCHI, SESARE: L-uso del tiralatte. Modello di tiralatte. (Der Gebrauch der Milchpumpe. Neues Modell.) (Clin. pediatri., istit. de studi sup., Firenze.) Riv. Clin. pediatri. **21**, H. 6, 345—356 (1923). Nach Zbl. Kinderheilk. **15**, 293.
- FELDSTEIN, GEORGE, J.: A breast an bottle shy infant, nursing only when asleep. (Ein brust- und flaschenscheues Kind, das nur im Schlafe trinkt.) Amer. J. Dis. Childr. **35**, Nr 1, 103—108 (1928). Nach Zbl. Kinderheilk. **21**, 760.
- MC GEE, W. AMBROSE: Suggestions for simplifying infant feeding. (Hilfe bei der natürlichen Ernährung des Säuglings.) Amer. Med. **34**, 864—867 (1928). Nach Zbl. Kinderheilk. **22**, 825.
- IRISH, HENRY EUGENE: Dystithia or difficult nursing. (Dystithia oder Schwierigkeiten bei der natürlichen Ernährung.) Arch. of Pediatr. **41**, Nr 3, 204—207 (1924).
- IRVING, FREDERICK C.: The feeding of the newborn infant from the obstetrician's point of view. (Die Ernährung der Neugeborenen vom Standpunkt des Geburtshelfers.) Boston med. J. **194**, Nr 25, 1167—1168 (1926). Nach Zbl. Kinderheilk. **20**, 133.

- JOST, W.: Zur Frage über die Bedeutung der pyogenen Mikroben in der Milch der an eitriger Mastitis leidenden Mutter. (Chir. Klin., Saratower Univ.) Saratov. Vestn. Zdravoochr. (russ.) **5**, Nr 4/5, 17—22 (1924). Nach Zbl. Kinderheilk. **18**, 378.
- KAHN, WALTHER: Die Verbreitung der Hypogalaktie. (St. Vinzenzheim, Dortmund.) Dtsch. med. Wschr. **48**, Nr 43, 1446—1447 (1922).
- KRITZLER, HANS: Die therapeutische und prophylaktische Chiniumspritzen der Brustwarzen. (Ein Beitrag zur praktischen Stillpropaganda und zur Verhütung der puerperalen Brustinfektionen.) (Univ. Frauenklin. Gießen.) Zbl. Gynäk. **46**, Nr 20, 802 bis 806 (1922).
- KULIGA, PAUL: Neues zur Milchpumpenfrage. (Luisenkrankenhaus, Düsseldorf.) Münch. med. Wschr. **70**, Nr 19, 604—605 (1923).
- MOLL, LEOPOLD: Stillschwierigkeiten und ihre Bekämpfung im Zusammenhang mit der Mutterberatung in der Säuglingsfürsorge. 2. Aufl. (Reichsanst. f. Mutter- u. Säuglingsfürs., Wien.) Wien u. Leipzig: Moritz Perles 1928.
- Klinische Indikationen für die Anstaltsbehandlung von Brustkindern. (Reichsanst. f. Mutter- u. Säuglingsfürs., Wien.) Gesdh.fürs. Kindesalt. **4**, 301—321 (1929).
- MOORE, G. ULYSSES and H. G. DENNIS: Breast-feeding problems with the newly born. (Probleme bei der Ernährung des Neugeborenen an der Brust.) Internat. Clin. XXXVI. s. **4**, 112—119 (1926). Nach Zbl. Kinderheilk. **20**, 613.
- — Breast feeding problems. III. Infantile. (Probleme der Brusternährung, III. Für den Säugling.) J. amer. med. Assoc. **89**, Nr 12, 945—947 (1927). Nach Zbl. Kinderheilk. **22**, 188.
- REUSS, A.: Erfahrungen über Fissan in der Kinderheilkunde. (Kinderabtlg., Kaiser-Franz-Josef-Spit., Wien. med. Klin. **1929** II, 1550.
- ROBIN, PIERRE: De la manière de faire téter et de son influence sur la guérison de la glossoptose chez le nourrisson. (Über eine Methode, die Kinder zu stillen, und ihren Einfluß auf die Heilung der Glossoptose.) Bull. Soc. Pédiatr. Paris **24**, No 3, 94—103.
- RUNGE, HANS: Über das Vorkommen von Infektionen des Brustkindes bei Mastitis der Mutter: (Univ.-Frauenklin., Kiel.) Zbl. Gynäk. **47**, Nr 46/47, 1748—1752 (1923).
- SCHAEER, K.: Die Wasserstrahlmilchpumpe. Bemerkungen zu dem Artikel von THÖNES. (Univ.-Kinderklin. Frankfurt a. M.) Münch. med. Wschr. **1929** II, 1648.
- SCHAEER, K.: Eine elektrisch betriebene Milchpumpe. (Univ.-Kinderklin., Frankfurt a. M.) Mschr. Kinderheilk. **33**, H. 5, 433—440 (1926).
- SCHOLZ, WALTER: Erfahrungen mit der elektrisch betriebenen Milchpumpe nach SCHAEER. (Univ.-Frauenklin., Frankfurt a. M.) Mschr. Geburtsh. **81**, 39—41 (1929).
- SCHREINER, H.: Soll bei Mastitis das Kind angelegt werden? (Städt. Entbindungsanst. „Sophienhaus“, Cassel.) Zbl. Gynäk. **48**, Nr 19, 1015—1018 (1924).
- SEITZ, A.: Über Stillschwierigkeiten. Klin. Wschr. **2**, Nr 44, 2042—2046 (1923).
- SMITH, FRED B.: The care of the lactating breast. (Die Pflege der laktierenden Brust.) Amer. J. Obstetr. **18**, 784—798 (1929). Nach Zbl. Kinderheilk. **24**, 406.
- TARR, EARL M.: Development and reestablishment of breast milk by use of Dr. ABTS electric breast pump. Prelim. report. (Entwicklung und Wiederherstellung der Brustmilchsekretion durch Dr. ABTS elektrische Milchpumpe.) (Dep. of research, Anita M. Baldwin hosp. f. babies, Los Angeles.) California Med. **25**, No 6, 728—732 (1925). Nach Zbl. Kinderheilk. **19**, 100.
- THÖNES, E.: Die Wasserstrahl-Milchpumpe. (Univ.-Kinderklin., Köln.) Münch. med. Wschr. **1929** II, 1464—1465.
- TRAMBUSTI, BRUNO: Contributo alla cura delle ragadi del cpezola. (Beitrag zur Behandlung der Rhagaden der Brustwarzen.) Istit. Clin. pediatr., Univ. Firenze.) Riv. Clin. pediatr. **26**, H. 6, 470—474 (1928). Nach Zbl. Kinderheilk. **22**, 360.

e) „Laktagoga.“

- ABRAHAM, GEORG: Hormone und Brustdrüse. Ein experimenteller Beitrag zur Frage der Sexualinkrete. (II. Dtsch. Univ.-Kinderklin., Prag.) Med. Klin. **1930** I, 164.
- ALEXANDER, HENNY: Über die hormonale Beeinflussung der Milchsekretion. (Jüd. Krankenhaus, Berlin.) Zbl. Gynäk. **50**, Nr 11, 669—671 (1926).

- BUNBURY, D. E.: A study of ultra-violet light during lactation. (Eine Studie über Ultraviolettbestrahlungen während der Laktation.) (Electro-Therapeut. Dep., Roy Free Hosp., London.) *Brit. J. Actinother.* **4**, 164—166 (1929). Nach *Zbl. Kinderheilk.* **24**, 195.
- BLOCK, WALTER: Mittel zur Förderung der Milchsekretion. (Städt. Kinderkrankenhaus, Berlin.) *Ther. Gegenw.* **67**, H. 8, 353—357 (1926).
- CARTIA, GIOVANNI: Sull'azione galattogoga delle Yohimbina. (Über die milchtreibende Wirkung des Yohimbins.) (*Istit. Clin. pediatri., univ., Roma.*) *Pediatria* **33**, H. 13, 715—717 (1925). Nach *Zbl. Kinderheilk.* **18**, 854.
- CHISHOLM, CATHERINE and MARGARET MCKILLOP: Notes on treatment of nursing mothers with ultra-violet rays. (Über die Behandlung von stillenden Müttern mit ultravioletten Strahlen.) *Lancet* **213**, Nr 5, 227 (1927).
- DROSSEL: Unsere Erfahrungen über den Einfluß von Höhensonnenbestrahlungen auf die Milchmengen stillender Mütter. (Städt. Mütter- und Säuglingsheim, Kettmanstiftung, Duisburg) *Dtsch. med. Wschr.* **1929 I**, 62.
- FEER, E.: Ein Laktagogum? *Schweiz. med. Wschr.* **56**, Nr 36, 884 (1926).
- FERRI, U.: Inalazioni di aria irradiata e secrezione latten. (Con speciale riferimento alla compositione chimica del latte.) (Einatmung bestrahlter Luft und Milchsekretion.) (*Clin. Pediatr., Univ. Pavia.*) *Clin. pediatri.* **11**, 387—405 (1929). Nach *Zbl. Kinderheilk.* **23**, 564.
- FLESCHE, H. u. FERD. KARNISS: Die Quarzlichtbehandlung der Hypogalaktie. (Staatl. Kinderasyl, Budapest.) *Dtsch. med. Wschr.* **1929 I**, 231—232.
- FREUND, WALTHER: Zur Frage des Bestrahlungseinflusses auf die Milchbildung stillender Mütter. (Städt. Säuglingsheim, Breslau.) *Z. Kinderheilk.* **46**, 429—439 (1928).
- GRÜTER, F. u. P. STRICKER: Über die Wirkung eines Hypophysenvorderlappenhormons auf die Auslösung der Milchsekretion. (*Histol. Inst., Univ. Straßburg.*) *Klin. Wschr.* **1929 II**, 2322—2323.
- IKEGAMI: Experimentelle Tierversuche über Milchsekretion. II. Tl. (Frauenklin., Kiushu Univ., Fukuoku.) *Jap. med. Z.* **1925**, Nr 6/7, 3—9. Nach *Zbl. Kinderheilk.* **19**, 8.
- KÄSTNER, HEINZ und RUDOLF BÖRNER: Zur Frage der Höhensonnenbestrahlung der laktierenden Mamma. (Univ.-Frauenklin., Leipzig.) *Mschr. Geburtsh.* **84**, 275—280 (1930).
- KLAFTEN, E.: Zur Beurteilungs- und Beeinflussungsmöglichkeit der Brustdrüsensekretion. (I. Univ.-Frauenklin., Wien.) *Wien. med. Wschr.* **75**, Nr 23, 1336—1340 (1925).
- LESNÉ: 2. internat. Kongr. Pediatr. Stockholm **1930**.
- NEBERT u. E. W. KOCH: Zur Frage der Einwirkung der Musik auf die Ergiebigkeit der weiblichen Brust. (Stadtgesundheitsamt, Halle a. S.) *Mschr. Kinderheilk.* **33**, H. 5, 385—390 (1926).
- NÖLLE, HUGO: Yohimbin als Galaktagogon. (Städt. Krankenh., Bielefeld.) *Zvl. Gynäk.* **47**, Nr 45, 1739—1740 (1923).
- ORNSTEIN, FRANZ: Zur Behandlung der Hypogalaktie. (II. Univ.-Frauenklinik Wien.) *Wien. klin. Wschr.* **38**, Nr 42, 1131—1132 (1925).
- PENSA, P.: Sul trattamento diatermico dell' ipogalattia. (Zur Diathermiebehandlung der Hypogalaktie.) (*Istit. ostetr.-ginecol., univ. Bologna.*) *Riv. ital. Ginec.* **8**, 113—146 (1928) Nach *Zbl. Kinderheilk.* **23**, 54.
- DELLA PORTA, P.: Sulle iniezioni di latte autogeno come galattoforo. (Über Einspritzungen von Eigenmilch zur Steigerung der Milchmenge.) (*Matern., Torino.*) *Rass. Obstetr.* **31**, No 7/9, 204—221 (1922). Nach *Zbl. Kinderheilk.* **14**, 261.
- PUEYREDON, ENRIQUE M.: Auto-Placenta als natürlich Galaktagogum. *Arch. lat.-amer. Pediatr.* **19**, Nr 5, 802—814 (1925). Nach *Zbl. Kinderheilk.* **19**, 100.
- ROSENBLATT, J.: Die Wirkung des Camphers auf die stillende Brust. (Geburtsgynäk. Privatklin., Shtomir.) *Zbl. Gynäk.* **46**, Nr 38, 1523—1524 (1922).
- SCHAUBENBERG, ED.: Traitement de l'hypogalactie. (Die Behandlung der Hypogalaktie.) (*Policlinico obstetr. et gynécol., univ. Genève.*) *Schweiz. Rdsch. Med.* **23**, Nr 6, 51—53 (1923). Nach *Zbl. Kinderheilk.* **14**, 519.
- Traitement de l'hypogalactie. (Behandlung der mangelhaften Milchabsonderung.) (*Policlin. obstétr. et gynécol., univ. Genève.*) *Rev. méd. Suisse* **23**, No 6 (1925). Nach *Zbl.* **20**, 614.
- SPIRITO, FRANCESCO: Influenza delle iniezioni sottocutanee de latte sulla secrezione mammaria. (Einfluß der subcutanen Milchinjektionen auf die Milchdrüsensekretion.) (*Ist.*

- ostetr.-ginecol., univ. Napoli.) Arch. Ostetr. **9**, Nr 2a, 338—354 (1922). Nach Zbl. Kinderheilk. **17**, 264.
- SPOLVERINI, L.: Le inalazioni di aria irradiata in terapia. II. Ricerche sperimentali sulla secrezione lattea. (Die Einatmung bestrahlter Luft in der Therapie. II. Mitteilung. Untersuchungen über die Milchsekretion.) (Istit. Clin. pediatr., univ. Pavia.) Policlino, sez. prat. **34**, No 45, 1615—1623 (1927). Nach Zbl. Kinderheilk. **21**, 588.
- STINER, OTTO: Der Einfluß des jodierten Kochsalzes auf die Milchsekretion. (Eidgen. Gesundheitsamt, Zürich.) Schweiz. med. Wschr. **55**, Nr 29, 670—674 (1925).
- STOLTE, CARL u. CARL WIENER: Hebung der Milchmengen bei stillenden Müttern durch die Lichtbehandlung. (Univ.-Kinderklin., Breslau.) Dtsch. med. Wschr. **54**, Nr 7, 259 bis 261 (1928).
- SURE, BARNETTE VII. The existence of a lactation-promoting factor in the unsaponifiable matter from wheat oil. (. . . . VII. Der unverseifbare Anteil des Weizenöls enthält einen Faktor, der die Laktation hervorruft.) J. of biol. Chem. **69**, Nr 1, 53—74 (1926). Nach Zbl. Kinderheilk. **20**, 805.
- TRAVERSARO, JUAN, C. u. ALFREDO GONZALEZ COLLAZO: Wirkung der Ultraviolettstrahlen bei Milchmangel. (Instit. de Maternidad, Univ. Buenos Aires.) Semana méd. **1929 II**, 766—770. Nach Zbl. Kinderheilk. **24**, 17.
- VOGT, E.: Über die Steigerung der Brustdrüsenfunktion durch die Bestrahlung mit der künstlichen Höhensonne. (Univ. Frauenklin. Tübingen.) Dtsch. med. Wschr. **1928 II**, 1367—1368.
- WACHTEL, MICHAEL: Die Vermehrung und Vitaminanreicherung der Muttermilch und Kuhmilch mittels bestrahlter Hefe. (II. Univ.-Klin. f. Frauenkrankh. u. Geburtshilfe, München.) Münch. med. Wschr. **1929 II**, 1513—1514.
- Wege zur Steigerung und Verminderung der Milchsekretion im Wochenbett. (II. Univ.-Kinderklin. f. Frauenkrankh. u. Geburtshilfe, München.) Zbl. Gynäk. **1929**, 987—991. (Bestrahlungseinfluß.)

f) Technik und Durchführung der natürlichen Ernährung.

- ALLARIA, G. B.: A quando la prima poppato? (Wann soll die erste Mahlzeit gegeben werden?) Prat. pediatr. **1**, Nr 5, 130—134 (1924). Nach Zbl. Kinderheilk. **18**, 295.
- BLANCO, VELASCO LEON and HUMBERTO PAPERINI: Die DE BUYSsche Methode der Prophylaxe von Störungen der natürlichen Milchsekretion. Arch. amer. Med. **3**, Nr 4, 100—105 (1907). Nach Zbl. Kinderheilk. **21**, 538.
- BLOOM, C. J.: Feeding Problems of the first month. (Ernährungsproblem für den ersten Monat.) New Orleans med. J. **77**, Nr 11, 480—486 (1925). Nach Zbl. Kinderheilk. **18**, 811.
- BRANDT, KR.: Die Gewichtszunahme der Säuglinge bei Brustnahrung. (Kvinnklin., univ., Oslo.) Norsk Mag. Laegevidensk. **88**, Nr 11/12, 1120—1123 (1927). Nach Zbl. Kinderheilk. **21**, 697.
- BRENNEMANN, JOSEPH: Some neglected practical points in the technique of infant feeding. (Einige vernachlässigte praktische Gesichtspunkte in der Technik der Säuglingsernährung.) Arch. of Pediatr. **40**, Nr 6, 359—366 (1923).
- BUYS, L. R. DE: A simple dressing for the breasts of mothers of newborn infants. (Ein einfacher Brusthalter für Mütter von Neugeborenen.) (38. sess. Niagara Falls, 31. Mai bis 2. Juni 1906.) Trans. amer. pediatr. Soc. **38**, 76—77 (1926). Nach Zbl. Kinderheilk. **20**, 648.
- A simple dressing for the breasts of mothers of the newly born. (Ein einfacher Brustverband für Wöchnerinnen.) (Pediatr. div., touro infirm. a. dep. of pediatr., Tulane univ. of Louisiana, New Orleans.) Amer. J. Dis. Childr. **33**, Nr 5, 732—739 (1927). Nach Zbl. Kinderheilk. **21**, 81.
- CARR, WALTER LESTER: Pediatrics in a maternity hospital, with special reference to nursing routine. (Kinderärztliche Fragen in der Entbindungsanstalt, mit besonderer Berücksichtigung der Stilltechnik.) (38. sess. Niagara Falls, 31. Mai bis 2. Juni 1926.) Trans. amer. pediatr. Soc. **38**, 49—54 (1926). Nach Zbl. Kinderheilk. **20**, 647.
- Pediatrics in a maternity hospital, with especial reference to nursing routine. (Kinderheilkunde auf einer Frauenklinik, mit besonderer Berücksichtigung der Ernährungsmethode.) Arch. of Pediatr. **43**, Nr 9, 585—591 (1926). Nach Zbl. Kinderheilk. **20**, 359.

- DESFOSSÉS, P.: Gymnastique respiratoire du nourrisson par la tétée physiologique. (Atemgymnastik des Säuglings durch das physiologische Stillen.) Presse méd. **1929 I**, 184. Nach Zbl. Kinderheilk. **23**, 185.
- DROSSEL: Beobachtungen über Beziehungen zwischen Gewicht- und Trinkmengen bei Neugeborenen. (Städt. Mütter- und Säuglingsheim, Duisburg.) Arch. Kinderheilk. **88**, 30—40 (1929).
- EMSLIE, MARGARET: The function of breast feeding. (Über das Funktionieren der Brusternährung.) Arch. Dis. Childh. **2**, Nr 11, 302—314 (1927). Nach Zbl. Kinderheilk. **21**, 538.
- GERSTLEY, JESSE R.: Breast feeding. (Über Brusternährung.) (Dep. of Pediatr., Northwestern Univ. Med. School a. Michael Reese Hosp., Chicago.) Arch. of Pediatr. **46**, 749—755 (1929).
- HAINISS, E.: Über den Zusammenhang der Gewichtszunahme der Brustkinder mit der Reaktion ihrer Stühle. (Kinderklin., Franz-Joseph-Univ. Szeged.) Med. Klin. **19**, Nr 37, 1258—1260 (1923).
- HOGDSON, AMY: The technique of breast feeding. (Die Technik der Brusternährung.) Infant's hisp., London) Practitioner **117**, Nr 2, 98—110 (1926). Nach Zbl. Kinderheilk. **20**, 26.
- HOLMAN, JEROME EARL: When shall feed the new-born babe? (Wann sollen wir dem Neugeborenen Zufütterung geben?) Nat. Electic. med. Assoc. quart. **19**, Nr 3, 169—171 (1928). Nach Zbl. Kinderheilk. **22**, 7.
- JEWESBURY, REGINALD C.: Some notes on breast feeding. (Bemerkungen über die Brusternährung.) Arch. of Pediatr. **40**, Nr 2, 101—111 (1923).
- KARNITZKY, A. O.: Über die Gewichtszunahme gesunder Kinder im ersten Lebensjahre. Jb. Kinderheilk. **121** (III. F. 71) 277—284 (1928).
- LASCANO, JOSÉ C. und ELIAS L. HALLAC: Über den physiologischen Gewichtsverlust beim Neugeborenen. (Argentin. med. Ges., nipiol. Sekt., Buenos Aires, Sitzg 26. Sept. 1928.) Rev. Especial. méd. **3**, 848—854 (1928). Nach Zbl. Kinderheilk. **23**, 274.
- MANICATIDE, A. STROO et SCHAPIRA: Sur la valeur du coefficient calorique dans l'alimentation des nourrissons au sein. (Über den Wert des Energiequotienten bei der Ernährung des Säuglings an der Brust). C. r. Soc. Biol. Paris **87**, No 27, 733 (1922). Nach Zbl. Kinderheilk. **14**, 119.
- MOSER, JAMES M.: Care of the newborn child. (Fürsorge für das neugeborene Kind.) Internat. Clin. XXXIV. s. **1**, 54—60 (1924). Nach Zbl. Kinderheilk. **17**, 169.
- NEFF, FRANK C.: Feeding care of the infant in the obstetric nursery. (Ernährungsfürsorge bei den Kindern in der Neugeborenenstation.) Amer. J. Dis. Childr. **34**, Nr 5, 870—876 (1927). Nach Zbl. Kinderheilk. **21**, 722.
- NEUMANN, ULRICH: Über den Energiequotienten bei Frauenmilchkindern in der Klinik. (Univ.-Kinderklin., Halle). Arch. Kinderheilk. **85**, 194—221 (1928).
- NEŽNAOW-IAVNOW, I.: Zur Frage des Einflusses des ersten Fütterungstermins auf die Gewichtskurve des Neugeborenen. Ž. Izuč. rann. det. Vožr. **9**, 99—103, u. deutsche Zusammenfassung 1929, S. 182. Nach Zbl. Kinderheilk. **23**, 434.
- POLLINI, LUIGI: Valore energatico del latte muliebri e accrescimento del bambino. (Energiewert der Frauenmilch und Wachstum des Kindes.) (Clin. pediatr., istit. clin. di perfezion., Milano.) Osp. magg. (MILANO) **12**, No 6, 182—189 (1924). Nach Zbl. Kinderheilk. **17**, 399.
- REUSS, A.: Zur Technik der Ernährung des Neugeborenen. Klin. Wschr. **1**, Nr 49, 2431 bis 2436 (1922).
- RICHARDSON, FRANK HOWARD: The technique of breast feeding. (Die Technik der natürlichen Ernährung.) Arch. of Pediatr. **41**, Nr 2, 89—94 (1924).
- ROBIN, PIERRE: De la rééducation respiratoire chez le nourrisson par la tétée physiologique. (Über die Neuerziehung der Atmung beim Säugling durch die physiologische Art des Nährens.) (Hôp. des enfants malades, Paris.) Evolut. thér. méd.-chir. **7**, No 12, 521—524 (1926). Nach Zbl. Kinderheilk. **20**, 614.
- Comment il faut faire téter les nourrissons pour supprimer les dangers de la manière habituelle. (Wie die Säuglinge angelegt werden müssen, um die Gefahren der üblichen Methode zu unterdrücken.) Pédiatr. prat. **23**, No 16, 137—138 (1926). Nach Zbl. Kinderheilk. **19**, 837.
- De la physiologie de la tétée au sein et de la forme que doit avoir la tétine du biberon. (Über die Physiologie des Saugaktes und die geeignete Form des Saugers.) Hôp. des enfants malades, Paris.) Bull. Soc. PÉDIATR. Paris **27**, 54—62 (1929).

- SCHOEDEL, JOHANNES: Trinkmengen und Trinkfolge gut gedeihender Schwachgeburtten bei Ernährung mit Mutter- und Ammenmilch. (Mütter- u. Säuglingsheim, staatl. Frauenklin., Chemnitz.) Jb. Kinderheilk. **102**; III. F. **52**, H. 3/4, 227—232 (1923).
- STOELTZNER, W.: Das Dogma von den 5 Mahlzeiten des Säuglings. (Univ.-Kinderklin., Königsberg i. Pr.) Münch. med. Wschr. **1929 II**, 1561.
- SWEET, CLIFFORT: Essential points in the dietetic management of infants. (Wichtige Punkte aus der diätetischen Behandlung der Kinder.) (Baby hosp., Oakland, California.) Arch. of Pediatr. **45**, 740—743 (1928).
- TYSON, ROLPH M.: Symposium on the newborn. Feeding schedules for maternity nurseries. (Ernährungsschemata für die Neugeborenen in Gebäranstalten.) Atlantic med. J. **31**, Nr 5, 304—308 (1928). Nach Zbl. Kinderheilk. **22**, 7.
- WILLIAMSON, HERVEY C.: Nutrition of the newborn from the obstetricians standpunkt. (Die Ernährung des Neugeborenen vom Standpunkt des Geburtshelfers. Arch. of Pediatr. **40**, Nr 4, 253—260 (1923).
- WILLKOMM: Über das erste Anlegen der Neugeborenen. (Städt. Frauenklin., Dortmund u. Univ.-Frauenklin. Hamburg-Eppendorf.) Zbl. Gynäk. **1928**, 2359—2361.

g) „Milchfehler“.

- CANELLI, ADOLFO F.: Menstruations et allaitement. (Observations cliniques statistiques.) (Menstruation und Brusternährung. (Klinische Beobachtungen. Statistik.) Nourrisson **12**, No 2, 92—100 (1924). Nach Zbl. Kinderheilk. **18**, 71.
- COURTNEY, ANGELIA M.: The effect of inadequate diet an the inorganic salt content of mothers milk. (Der Einfluß unzureichender Ernährung auf den Gehalt der Muttermilch an organischen Salzen.) (Wards a. nutritional research laborat., hosp. f. sick childr. a. subdeq. of pediatr., univ., Toronto.) Amer. J. Dis. Childr. **26**, Nr 6, 534—541 (1923). Nach Zbl. Kinderheilk. **16**, 255.
- and ALAN BROWN: Salt content of womans milk in some cases im which its use was not beneficial. (Salzgehalt der Frauenmilch in Fällen, in denen sich ihre Verwendung als unzureichend erwies.) (Sub.-Dep. of pediatr., Univ. a. Hosp. f. sick childr., Toronto.) Arch. Dis. Childh. **5**, 28—35 (1930). Nach Zbl. Kinderheilk. **24**, 407.
- ECKSTEIN, A. u. A. V. SZILY: Laktation und Vitaminmangel. (Univ.-Kinderklin. u. Augenklin., Freiburg i. Br.) Klin. Wschr. **3**, Nr 1, 15—17 (1924).
- GERDNER, J. ADDYMAN and F. W. FOX: On the variations in the composition of normal human milk. (Über die Abweichungen in der Zusammensetzung der normalen Frauenmilch.) (Biochem. Labor., St. Georges hosp., London.) Practitioner **114**, Nr 2, 153 bis 168 (1925). Nach Zbl. Kinderheilk. **18**, 344.
- KOEPPE, HANS: Über den klinischen Wert der Fettbestimmung der Frauenmilch. (Univ.-Kinderklin., Gießen.) Jb. Kinderheilk., **196**; III. F. **56**, H. 4, 177—194 (1924).
- MEYSENBUG, LUDO VON: Sensitization of breast fed infants to food proteins in mothers milk, with report of cases. (Überempfindlichkeit der Brustkinder gegen Nahrungsproteine in der Muttermilch.) New Orleans med. J. **76**, Nr 9, 421—424 (1924). Nach Zbl. Kinderheilk. **17**, 70.
- PAUL, R. K.: The etiology of green diarrhoea of infants: The deficiency factor. (Die Ursache der grünen Durchfälle der Säuglinge. Der Vitaminmangelfaktor.) (King Edward hosp. med. school, Indore.) Indian. med. Gaz. **63**, 565—566 (1928). Nach Zbl. Kinderheilk. **22**, 797.
- PETÉNYI, GÉZA: Avitaminose bei durch Muttermilch ernährten Säuglingen. Orv. Hetil. (ung.) **68**, Nr 45, 780—782 (1924). Nach Zbl. Kinderheilk. **18**, 198.
- POGORSCHESKY, HERBERT: Zur Frage des Auftretens von „Skorbut beim Brustkinde“. Z. Kinderheilk. **35**, 244.
- RIBADEAU-DUMAS, L. et FOURT: Troubles de la nutrition dus a l'alimentation par un lait maternel de composition chimique anormale. (Ernährungsstörung infolge einer chemisch abnormen Muttermilch.) Bull. Soc. Pédiatr. Paris **22**, No 2/3, 151—153 (1924).
- SILBER, WALTER: Der Cholingehalt der Frauenmilch und sein Verhalten während der Menstruation. (Kinderklin., Med. Akad., Düsseldorf.) Z. Kinderheilk. **49**, 210—217 (1930).

h) Teilstillung.

- BACHMANN, HARROLD A.: Observations on the effect of complemental feeding in Newborn infants. (Beobachtungen über die Wirkung der Zufütterung bei neugeborenen Kindern.) (St. Luke's hosp., Chicago.) Amer. J. Dis. Childr. **26**, Nr 4, 349—361 (1923). Nach Zbl. Kinderheilk. **16**, 4.
- D'HEUCQUEVILLE, R.: Les accidents du sevrage prémature. (Die Störungen beim vorzeitigen Absetzen.) Bull. Acad. Méd. **91**, No 26, 805—811 (1924). Nach Zbl. Kinderheilk. **17**, 265.
- LANGER, H. u. S. SCHMAL: Ansatzsteigerung nicht gedeihender Brustkinder durch kleine Eiweißzulagen. (Kaiserin-Augusta Viktoria-Haus, Berlin-Charlottenburg.) Z. Kinderheilk. **39**, H. 1, 80—88.
- LE LORIER: De l'emploi du lait condensé sucré vomme complément de la ration alimentaire chez le nouveau-né et le nourrisson allaités au sein. (Der Gebrauch von kondensierter, gezuckerter Milch als Ergänzung bei natürlich ernährten Neugeborenen und Säuglingen.) Lait **8**, No 72—73, 88—97 (1928). Nach Zbl. Kinderheilk. **22**, 8.
- MARCUS, JOSEPH H.: Weaning the infant. (Das Abstillen.) N. Y. med. J. **116**, Nr 2, 101 (1922) Nach Zbl. Kinderheilk. **14**, 118.
- RENAULT, JULES: Le sevrage. (Das Abstillen.) J. Med. franc. **14**, No 7, 250—254 (1925). Nach Zbl. Kinderheilk. **19**, 165.
- REUSS, A.: Die Indikationen zum Allaitement mixte beim Säugling. Med. Klin. **19**, Nr 16, 523—526; Nr 17, 565—568 (1923).
- SCHMALFUSS, MARGARETE: Bemerkungen zu Technik und Ziel der Zwiemilchernährung. (Staatl. Frauenklin., Chemnitz.) Mschr. Kinderheilk. **26**, H. 4, 387—391 (1923).
- VARIOT, G.: Les progrès réalisés dans l'aillaitement mixte. (Die Fortschritte der Zwiemilchernährung.) (Hosp. des enfants-assistés, Paris.) J. des Prat. **40**, Nr 8, 113—119 (1926). Nach Zbl. Kinderheilk. **19**, 614.

i) Ernährungsstörungen.

- ARON, HANS: Die Nährschäden des Kindes. Ihre Entstehung, Verhütung und Heilung. Ein Leitfaden für die Praxis. Berlin u. Wien: Urban u. Schwarzenberg 1928.
- ASCHENHEIM, ERICH: Idiosynkrasie gegen Frauenmilch? Z. Kinderheilk. **34**, H. 5/6, 351 bis 352 (1923).
- BORRINO, ANGIOLA: Vomito ostinato e sindrome pilorospastica nel lattante al seno, e valore terapeutico del latte di mucca. (Hartnäckiges Erbrechen und Erscheinungen des Pylorospasmus beim Brustkind und der Heilwert der Kuhmilch.) (Istit. Clin. pediatr., univ., Siena.) Pediatria **32**, H. 11, 633—649 (1924). Nach Zbl. Kinderheilk. **17**, 225.
- BYTSCH, LYDIA: Un traitement de la diarrhée primitive des nourrissons élevés au sein. (Die Behandlung der einfachen Durchfälle beim Brustkind.) Nourisson **14**, No 1, 40—43 (1926). Nach Zbl. Kinderheilk. **20**, 745.
- CALVARY, MARTIN: Habituelles Erbrechen und Ekzem beim Brustkind. Z. Kinderheilk. **38**, H. 3, 182—185 (1924).
- DEBBAS, E.: Un cas d'anaphylaxie au lait de vache et de femme. (Ein Fall von Kuhmilch- und Frauenmilchanaphylaxie.) Paris méd. **16**, No 21, 506—507 (1926). Nach Zbl. Kinderheilk. **19**, 765.
- EXACHQUET, L.: Note sur la sous-alimentation de nourrissons bien portants. (Über die Unternerährung gesunder Säuglinge.) Bull. Soc. Pédiatr. Paris **21**, No 3/4, 137—146 (1923).
- HAINISS, ELEMÉR: Die konstitutionelle Dystrophie der mit Muttermilch ernährten Säuglinge. Orvosképzés (ung.) **18**, H. 1, 62—68 (1928). Nach Zbl. Kinderheilk. **22**, 124.
- HIRSCH, HERBERT: Durstschäden bei Brustkindern. (Israel. Krankenh., Breslau.) Z. Kinderheilk. **40**, H. 6, 629—643 (1926).
- LEDERER, RICHARD: Die konstitutionellen Ernährungsstörungen des Brustkinds. Wien. klin. Wschr. **40**, Nr 5, Sonderbeil. 1—12, (1927).

- MARFAN, A. B. u. TURQUETY: L'eczéma des nourrissons peut être déterminé par l'ingestion prolongée d'un lait de femme contenant un excès considérable de beurre. (Das Ekzem der Säuglinge kann durch längere Einwirkung einer Frauenmilch, die ein beträchtliches Übermaß von Fett enthält, manifest werden.) Bull. Soc. Pédiatr. Paris **20**, Nr 7, 290—292 (1922).
- L'eczéma des nourrissons peut être provoqué par l'ingestion d'un lait de femme contenant d'une manière permanente un excès considérable de beurre. (Ekzem bei Säuglingen kann durch Frauenmilch mit dauernd abnorm hohen Fettgehalt hervorgerufen sein.) Nourrisson **11**, No 1, 1—9 (1923). Nach Zbl. Kinderheilk. **15**, 43.
- NEURATH, RUDOLF: Gleichsinnige endokrine Störungen bei Stillmüttern und Säuglingen. Wien. med. Wschr. **77**, Nr 48, 1618—1619 (1927).
- PETÉNYI, GÉZA: Avitaminosen bei mit Muttermilch ernährten Säuglingen. (Kinderklin., Univ. Budapest.) Mschr. Kinderheilk. **30**, H. 5, 422—427 (1925).
- PÉTERI, IGNÁC: Über die Ernährungsschädigungen der mit Frauenmilch ernährten Neugeborenen. Orv. Hetil. (ung.) **67**, Nr 31, 380—382 (1923). Nach Zbl. Kinderheilk. **16**, 20.
- UTHEIM, TEVERUD, KIRSTEN: Eine häufige Ursache der Dyspepsie bei Brustkindern. (Rikshosp., Oslo.) Norsk Mag. Laegevidensk. **86**, Nr 11, 1217—1228 (1925). Nach Zbl. Kinderheilk. **19**, 348.

k) Ammenfragen und indirekte Ernährung¹.

- ACUÑA, MAMERTO: Schutz der Ammenkinder. Semana méd. **31**, Nr. 36, 533—534 (1924). Nach Zbl. Kinderheilk. **18**, 71.
- CATEL, W., u. M. WALLTUCH: Über den Einfluß roher und sterilisierter Frauenmilch auf das Gedeihen frühgeborener Kinder. (Univ.-Kinderklin., Leipzig.) Mschr. Kinderheilk. **40**, 354—361 (1928).
- EMERSON, PAUL W.: Dried human milk. IV. Dried human milk as a food for infants. (Getrocknete Frauenmilch als Nahrung für Säuglinge.) (Boston floating hosp., Boston.) Amer. J. Dis. Childr. **30**, Nr 6, 769—773 (1925). Nach Zbl. Kinderheilk. **19**, 433.
- EMERSON u. W. LAWRENCE SMITH: Dried human milk. V. Its use in the feeding of premature infants. (Getrocknete Frauenmilch. V. Ihre Anwendung zur Ernährung frühgeborener Säuglinge.) Boston floating hosp., Boston.). Amer. J. Dis. Childr. **31**, Nr 1, 1—21 (1926). Nach Zbl. Kinderheilk. **19**, 545.
- FISCHER, LOUIS: Carbohydrates and their relation to malnutrition in infancy. (Kohlenhydrate und ihre Beziehung zur Fehlernährung im Kindesalter.) Arch. of Pediatr. **42**, Nr 11, 697—708 (1925).
- FISCHL, RUD.: Über den Nutzwert der abgespritzten Frauenmilch. (Dtsch. Ges. Kinderheilk. Leipzig, Sitzg 14.—17. Sept. 1922.) Mschr. Kinderheilk. **24**, H. 4/5, 453—458 (1923).
- GONZÁLEZ-ALVAREZ, MARTIN: Regulierung des Ammenwesens. Pediatr. españ. **14**, No 158, 333—341 (1925). Nach Zbl. Kinderheilk. **19**, 433.
- Vor- und Nachteile der Amme. Pediatr. españ. **16**, No 172, 10—13 (1927). Nach Zbl. Kinderheilk. **21**, 4.
- HERSCHENOWITSCH, R. S.: Zur Frage der Indikation der therapeutischen Anwendung der abgespritzten Frauenmilch. Z. Stud. früh. Kinderheilk. **18**, 697.
- KÖSTER, HANNA: Die Milchleistung der Amme für ihr Kind und für die Anstalt. (Univ.-Kinderklin., Freiburg i. Br.) Gesdh. fürs Kindesalt. **3**, 418—440 (1928).
- MARTIN, Ed.: Abgekochte Mutter- und Frauenmilch. Klin. Wschr. **1923**, Nr 7, 299—302.
- PIRQUET, SIEGFRIED WEISS, MOLL u. FINGER: Aussprache über die Regelung des Ammenwesens in Österreich. Mitt. Ges. inn. Med. Wien **25**, Nr 1, 25—44 u. 48—51 (1926).
- REBER, MAX: Über sterilisierte Frauenmilch als Säuglingsnahrung. (Säuglingsheim, Basel.) Schweiz. med. Wschr. **54**, Nr 8, 198—200 (1924).
- THOMAS, ERWIN: Die Leistungen der weiblichen Brust beim Abdrücken und über abgekochte Frauenmilch. Klin. Wschr. **2**, Nr 40, 1839—1840 (1923).
- THOMPSON, J. R.: Breast milk, concentrated by dehydration for premature and debilitated infants. (Durch Einkochen konzentrierte Brustmilch für Frühgeborene und schwache Kinder.) Arch. of Pediatr. **43**, Nr 5, 303—311 (1926).

¹ Vgl. auch oben unter b).

- WIMBERGER, HANS: Luetische Ammenmilchinfektion und Salvarsandermatitis. (Univ.-Kinderklin., Wien.) Z. Kinderheilk. **40**, H. 1/2, 68, 76 (1925).
- WÜLFING, ERICH: Ein Beitrag zur Ernährung mit gekochter Frauenmilch. (Univ.-Kinderklin., Bonn.) Z. Kinderheilk. **35**, H. 1, 56—58 (1923).
- YLPPÖ, ARVO: Über die Produktion und Zusammensetzung der Milch bei den finnischen Ammen. *Duodecim* (Helsingfors) **44**, 291—297 u. deutsche Zusammenfassung **1928**. S. 297. Nach Zbl. Kinderheilk. **22**, 790.

Einleitung.

Vielleicht mag es ungewöhnlich sein, eine wissenschaftliche Darstellung mit einer autobiographischen Notiz zu beginnen. Aber wenn der Verfasser sich anschickt, ein Bild von dem derzeitigen Stande der natürlichen Säuglingsernährung zu entwerfen, kommt ihm unwillkürlich die Erinnerung an die ihm einst gewordene beglaubigte Mitteilung, er habe als Neugeborener, ohne je eigentlich krank gewesen zu sein, nicht weniger als 9 Ammen gehabt und sei erst bei der 9. gediehen. Kennzeichnet doch eine solche Reminiszenz auf das allerschärfste den Wandel, den unsere Auffassungen während eines Menschenalters erfahren haben, indem sie einmal die Tatsache belegt, daß damals im Mittelstande die Stillung des Neugeborenen durch die eigene Mutter ganz außer Gebrauch gekommen war, und indem sie namentlich die vollkommene Hilflosigkeit beleuchtet, mit der man um diese Zeit dem Schicksal eines Kindes an der Ammenbrust gegenüberstand.

Während sich dann in der Folge die Kenntnisse von den Beziehungen zwischen dem Säugling und der ihm Nahrung spendenden Brust allmählich mehr und mehr erweiterten, blieb doch noch lange Jahre hindurch die Amme — sei es die in der Anstalt, sei es die Lohnamme in der Familie — der fast ausschließliche Gegenstand dieser Studien, bis die allgemeine Renaissance der natürlichen Ernährung erst den Säugling an der *Mutterbrust* in den Vordergrund der wissenschaftlichen Beobachtung brachte.

Es ist nicht ohne Reiz festzustellen, wie diese Entwicklung sich noch in der Literatur der neuesten Zeit widerspiegelt. An ihrer Schwelle finden wir als große und umfassende Gesamtdarstellungen unseres Gebietes die entsprechenden Abschnitte der 2. Auflage des Handbuches von CZERNY-KELLER und der 2. Auflage des DÖDERLEINSCHEN Handbuches der Geburtshilfe aus der Feder von PFAUNDLER. Müssen uns beide auch als die unerschöpflichen Fundgruben für das gesamte bis dahin vorliegende einschlägige wissenschaftliche Material gelten, so mutet uns doch heute, nur 5—6 Jahre nach ihrem Erscheinen, die Art der Darstellung und die Gruppierung des Stoffes als einigermaßen obsolet an, insofern als in beiden Werken die seither so gut wie völlig aus der Blicksphäre des modernen Lebens und der modernen Ärzte verschwundene Amme noch immer den Angelpunkt bildet, das Paradigma, auf das bei CZERNY-KELLER fast auf jeder Seite zurückgegriffen wird, während PFAUNDLER ihr einen Abschnitt widmet, der den der natürlichen Ernährung durch die Mutter an Raum übertrifft und eine Anzahl Fragen umfaßt, die nicht minder gut bei der mütterlichen Ernährung behandelt werden konnten.

Vergleicht man damit die Neuerscheinungen des Jahres 1930, so finden wir bei BESSAU im FEERSCHEN Lehrbuch der Kinderkrankheiten am Schlusse eines ausgedehnten Kapitels über die natürliche Ernährung nur etwa eine halbe

Seite über die Ammenfrage und bei MEYER und NASSAU in ihrem Buche über die Ernährung des Säuglings noch weniger, und dazu den Satz: „Als Spenderin der Frauenmilch steht heute dem Kinde fast nur noch die eigene Mutter zur Verfügung. Die Amme als Stellvertreterin der Mutter ist nicht mehr zeitgemäß, und in der Praxis wird der Arzt nur noch verhältnismäßig selten Gelegenheit haben, sein Urteil bei einer Ammenwahl abzugeben.“

Die Einschränkung, die die Verwendung der Lohnammen in der Familie erfahren hat, deckt sich nun freilich nicht ganz mit der Zunahme der Fälle vom Selbststillen der Mütter. Es ist dies vielmehr nur insoweit der Fall, als Ammen früher zur Aufzucht *gesunder* Neugeborener — und auf diese Weise gesund bleibender Säuglinge — Verwendung fanden; denn eine ehemals kaum für denkbar gehaltene Ausbreitung der natürlichen Ernährung durch die Mutter in allen Bevölkerungskreisen, und zwar übereinstimmend in der Mehrzahl der alten und neuen Kulturländer hat nicht nur die Amme, sondern auch stark die künstliche Ernährung aus der ersten Lebenszeit der Säuglinge verdrängt.

Für ein weiteres ehemaliges Anwendungsgebiet der Amme hingegen, nämlich für die Heilbehandlung der bei künstlicher Ernährung *schwer erkrankten Kinder*, haben sich — von der weit größeren Seltenheit derartiger Fälle angesichts der erzielten bedeutenden Fortschritte in der allgemeinen Prophylaxe sowie in der künstlichen Säuglingsernährung selbst ganz abgesehen — im Laufe der Zeit eine Reihe anderer Wege eröffnet. So einmal die Verwendung sog. Stillfrauen, d. i. ambulanter Stillmütter in der Regel zur Durchführung nur einer Teilstillung, ferner der Bezug von abgezogener Frauenmilch aus Säuglingsanstalten, aus Fürsorgestellen oder aus Frauenmilchsammelstellen, wie sie bei uns bisher nur hier und da zu finden sind, während aus Amerika in letzter Zeit in zunehmendem Umfange über Organisationen dieser Art berichtet wird. [Das Wort PFAUNDLERS: „Frauenmilch ist kein Handelsartikel und wird es auch nicht werden“ ist im Lande der unbegrenzten Möglichkeiten offenbar bereits widerlegt, wenn wir hören, daß die beruflichen Milchspenderinnen jener Betriebe dabei bis zu 1000 Dollar im Jahre verdienen können (HOUBLER)]. Daß endlich eine große Anzahl schwer erkrankter Säuglinge, für die ehemals die letzte Möglichkeit in der Aufnahme einer Amme bestand, heute zur Heilbehandlung in hierfür aufs beste eingerichtete Anstalten aufgenommen werden können, hat gleichfalls nicht zum wenigsten den Abbau des Lohnammenwesens mitbedingt. Kaum eines besonderen Hinweises bedarf es darauf, daß die Verdrängung der Lohnamme aus dem Kulturleben insbesondere Deutschlands in jeder Weise durch die politische, soziale und wirtschaftliche Entwicklung begünstigt wurde.

Entsprechend also diesen einleitend zu kennzeichnenden Veränderungen des sozialhygienischen Hintergrundes hat sich denn auch, wie wir sehen werden, die Lehre von der natürlichen Ernährung vielfach gegen früher gewandelt. Es kann und soll nicht Zweck dieses Artikels sein, diese mit lehrbuchmäßiger Vollständigkeit abzuhandeln. Dagegen erscheint es nicht als undankbare Aufgabe, Teilfragen von grundsätzlicher Bedeutung herauszugreifen, in denen bemerkenswerte Übereinstimmung unter den Autoren erzielt ist, oder andererseits auch solche, deren Behandlung in der Literatur noch einen Widerstreit der Meinungen erkennen läßt und so den Versuch zu klärender Stellungnahme herausfordert.

I. Die allgemeine Bewertung der natürlichen Ernährung.

Wenn BESSAU aus dem vorliegenden klinischen und statistischen Material über Krankheitsentstehung und Sterblichkeit im frühen Kindesalter den Schluß ableitet: „So droht denn dem Säugling die hauptsächlichste Gefahr für Leben und Gesundheit direkt und indirekt durch die künstliche Ernährung; für ihn steht also im Vordergrund aller prophylaktischen Maßnahmen die ausreichend lange durchgeführte Ernährung mit Frauenmilch“, eine Formulierung, die fast wörtlich mit der MARFANS zusammentrifft, so werden wir kaum einen Autor finden, der diesen Satz in seiner allgemeinen Form zu unterschreiben nicht bereit wäre, wie denn auch sein Inhalt seit Jahrzehnten zur Grundlage einer Werbearbeit für die Selbststillung gedient hat und noch dient, die stolz auf ihre Erfolge zurückblicken darf. Aber es läßt sich nicht verkennen, daß wir sowohl in seiner theoretischen Verfechtung wie in seiner praktischen Durchführung auf abweichende Nuancen stoßen, die zwar richtig verstanden seiner allgemeinen Bedeutung nicht Abbruch tun, aber doch als gewisse Einschränkungen Beachtung verdienen.

Auf der einen Seite handelt es sich hierbei um die Begrenztheit des Ernährungserfolges bei der natürlichen Ernährung, wobei aber zunächst durchaus nicht von deren etwaiger *quantitativer* Unzulänglichkeit die Rede sein soll, die uns an anderer Stelle beschäftigen wird. Wenn wir vielmehr bei FINKELSTEIN lesen: „Natürliche Ernährung bedingt keineswegs ausnahmslos ein normales und ungestörtes Gedeihen“ und bei LEDERER: „Der Satz, daß für jeden Säugling die Brusternährung die beste ist, die sein optimales Gedeihen verbürgt, ist nicht aufrecht zu erhalten“, so sollen derartige Urteile, die wir auch an vielen anderen Stellen der Literatur finden, ganz abseits von der Quantitätsfrage gelten. Den hauptsächlichsten Hintergrund solcher Feststellungen bilden die seit den ersten grundlegenden Mitteilungen von CZERNY-KELLER immer weiter ausgebauten Erfahrungen über Kinder mit anlagemäßiger Schwerernährbarkeit, deren Verhalten bei Muttermilch wesentliche Anforderungen unerfüllt läßt, die wir an ein gedeihendes Brustkind nach Zunahme, Hautfarbe, Turgor, Tonus, Stimmung und Schlaf zu stellen berechtigt sind.

Allermeistens wird aber der abfälligen Kritik des schlechten äußeren Ernährungserfolges bei der Brust einschränkend hinzugefügt, daß den betreffenden Kindern wenigstens die immunbiologischen Vorteile der Frauenmilchernährung ungekürzt zugute kämen, so daß man — mit LEDERER — wenigstens sagen könne, die Frauenmilch sei die *sicherste* Nahrung für jeden Säugling.

Aber auch dieser Satz kann noch nicht einmal ganz uneingeschränkt Geltung beanspruchen. Denn einmal ist es weder theoretisch denkbar, noch durch die klinische Erfahrung bestätigt, daß nicht bei längerem Bestande jener chronischen Dystrophien bei unergänzter Frauenmilch, die hier doch letzten Endes nichts anderes darstellt als eine relative Fehlernährung bei individuell abweichendem Partialbedarf, auch die Abwehrkräfte gegenüber Infekten allmählich schwinden müssen.

Ferner aber kennen wir — immerhin selten vorkommende — Zustände, bei denen das ungünstige Verhalten bei Frauenmilch auch nicht durch ausgiebigste Ergänzung derselben beseitigt werden kann, sondern wo nur ihr völliger Wegfall rettend wirkt und wie mit einem Zauberschlage zu befriedigendem Gedeihen führt. Noch seltener dürften Ohnmachtsanfälle bei jedem Anlegen

an die Brust den hier freilich unabweislichen Anlaß zum Aufgeben der natürlichen Ernährung bilden sowie jene Ereignisse, von denen in letzter Zeit als angeblicher Idiosynkrasie gegen Frauenmilch berichtet wird.

Damit gelangen wir bereits an die Grenze des Gebietes, das in der Angelegenheit des Nichtgedeihens von Säuglingen an der Brust jedenfalls nicht unbetreten bleiben darf, nämlich zu der Frage einer nicht nur relativen — d. h. durch Eigenschaften des Kindes bedingten — sondern absolut, d. h. durch ihre eigene Beschaffenheit ungeeigneten bzw. ergänzungsbedürftigen Frauenmilch. Diese Frage soll weiter unten erörtert werden, wobei sich zeigen wird, daß hier gewisse Interferenzerscheinungen zwischen relativ und absolut wahrnehmbar werden, insoweit als schwankende oder extreme Zusammensetzungen von Frauenmilch nicht allen, sondern eben nur gewissen Kindern von Nachteil werden mögen.

Aber alles dieses, was hier als Unzulänglichkeit des Still Erfolges aufgezeigt wurde, kann darum keinesfalls schwer wiegen, weil es ja mit seltenen Ausnahmen lediglich für die *ausschließlich* verwendete Frauenmilch gilt, für deren systematische, oft nur ganz geringfügige Ergänzung der Kundige über Indikationsstellungen verfügt, deren Einhaltung ihm im Einzelfall trotz allem den hundertprozentigen Erfolg verbürgt, was schließlich bei ihm selbst wie bei der Allgemeinheit die Überzeugung von dem überragenden Werte der natürlichen Ernährung nur zu festigen vermag.

Größere Gefahr droht indessen dieser Überzeugung von einer anderen Seite her, nämlich von einer gewissen Überschätzung der tatsächlichen Fortschritte, die die neuere Zeit auf dem Gebiete der künstlichen Ernährung gebracht hat. In dieser Richtung liegen Äußerungen, wie die von HAMBURGER in einem Vortrage in der Gesellschaft für Kinderheilkunde 1926, ganz besonders aber auch aus neuester Zeit bei L. F. MEYER und NASSAU, die in ihrem Lehrbuch der Säuglingsernährung bei der allgemeinen Würdigung des Wertes der künstlichen Ernährung ausführen, daß gegenüber der früher gerechtfertigten Skepsis vor dem Wagnis der künstlichen Ernährung die allerletzten Jahre eine wesentliche Wandlung gebracht haben. „Man darf heute“, so heißt es weiter, „ruhig die Behauptung wagen, daß auch beim Flaschenkinde in den meisten Fällen ein gutes Ernährungsergebnis erzielt werden kann, ja bei Innehaltung weniger verhältnismäßig einfacher Vorschriften erzielt werden muß¹. Damit entfällt die Vorstellung, die bei den früheren zahlreichen Mißerfolgen verständlich war, daß die künstliche Ernährung an sich schon eine Schädigung der Kinder bedeutet.“ Ähnlich klingt auch ein Satz BEUMERS: „Es wäre verfehlt, die hauptsächlichsten Mißerfolge der künstlichen Ernährung als solcher zur Last legen zu wollen, denn es besteht darüber kaum noch ein Zweifel, daß fast jeder Säugling die Fähigkeit zu ungestörtem Gedeihen bei *richtiger*“ (? Verf.) „Auswahl der künstlichen Nahrung mitbringt.“ Diese Formulierungen einer in ihrem Kern immerhin diskutablen Gedankenrichtung werden sicher von vielen — so auch vom Verfasser — als über das Ziel schießend abgelehnt werden, und dies nicht nur etwa aus sozialhygienischer Diplomatie wegen der zweifellos daraus resultierenden Schwächung der Stillpropaganda, sondern weil sie in sich den Tatsachen nicht Rechnung tragen, und zwar weder den Gefahren der artfremden Ernährung in der ersten Lebenszeit, noch den immunbiologischen Nachteilen

¹ Im Original gesperrt.

künstlicher Ernährung überhaupt, noch endlich dem Umstande, daß das Ziel der wahren Eutrophie, nämlich „eines Aufbaues des Organismus, der jeder Belastung ebenso sicher standhält, wie der bei natürlicher Ernährung“ (MEYER-NASSAU) eben mit Hilfe künstlicher Ernährung nur unter besonderen Umständen und keineswegs mit der gleichen Treffsicherheit zu erreichen ist. Diese Stellungnahme des Verfassers deckt sich im wesentlichen mit der der Mehrzahl der Diskussionsredner zu dem vorerwähnten Vortrage von HAMBURGER, der ähnliche Gedankengänge in gleich weitgehender und daher gleich bedenklicher Fassung enthielt. Unverkennbar aber ist, daß mit derartigen von Zeit zu Zeit autoritativ geäußerten Lehrmeinungen bereits ein deutliches Nachlassen der kinderärztlichen Eindringlichkeit hinsichtlich der Erzielung einer über die allererste Lebenszeit hinausgehenden Stilldauer namentlich in den Kreisen der großstädtischen Intelligenz Hand in Hand geht. Dies bedeutet aber nicht nur — wegen der führenden Rolle dieser Kreise — sozialhygienisch, sondern auch rein klinisch betrachtet, einen Rückschritt und trägt der berechtigten Forderung nicht Rechnung, die in den an den Eingang dieses Abschnittes gestellten Sätzen BESSAUS und MARFANS enthalten ist.

II. Stillverbote.

Wollen wir hier die Meinungen der neueren Autoren auf einen Generalnenner bringen, so herrscht Übereinstimmung darin, daß die meisten Erkrankungen der Mutter nur ein relatives Stillverbot begründen, nämlich nur dann, wenn sie besonders heftig auftreten oder besonders stark den Allgemeinzustand der Mutter beeinträchtigen, sonst nicht. Dies gilt für Infektionskrankheiten, Diabetes, Epilepsie, Psychosen, Anämie nach schweren Blutverlusten, Wochenbettfieber u. a. m.

Dagegen finden wir in der Aufstellung absoluter Kontraindikationen bemerkenswerte Abweichungen, die schon bei der Tuberkulose beginnen, insofern als Übereinstimmung nur bei der offenen Tuberkulose besteht, während sich hinsichtlich der sonstigen Formen Unterschiede ergeben. So schließt FINKELSTEIN die tuberkulöse Mutter und die auch nur ausgesprochen tuberkulös belastete vom Stillen aus. Auch für LEDERER genügt schon der begründete Verdacht, während BESSAU nur von einer deutlichen Lungenerkrankung, ebenso GROSSER von Lungentuberkulose — dahingestellt ob offen oder geschlossen — als Ausschließungsgrund sprechen. Weniger weit gehen MEYER und NASSAU, die nur in einer frischen oder nur kurze Zeit zurückliegenden tuberkulösen Erkrankung ein Hindernis für die Stilllaubnis sehen, sowie MOLL, der bei nicht offenen Tuberkulosen stillen läßt, sofern die Möglichkeit eingehender ärztlicher Überwachung unter Befolgung besonderer Ernährungsvorschriften gewährleistet ist, wobei er noch ausdrücklich — und zwar unter Berufung auf seine Erfahrungen in der Kriegszeit — vor einer Überschätzung der Gefahr warnt. Die letztgenannten Autoren, denen sich Verfasser in seiner Stellungnahme anschließen möchte, vertreten somit im wesentlichen einen Standpunkt, wie ihn miteinander übereinstimmend seinerzeit CZERNY-KELLER und PFAUNDLER eingenommen haben. Die erstgenannten Autoren dagegen nähern sich in ihrer wesentlich strengeren Auffassung mehr der in den Kreisen der Tuberkuloseärzte vielfach, ja vielleicht

vorzugsweise geübten Praxis des absoluten Verbotes bei jeder Form der Tuberkulose, demgegenüber vielleicht daran erinnert werden darf, daß es keinen leichter zu erreichenden Mästungserfolg gibt als bei Stillenden, und daß man tatsächlich — an Stelle des zweifellos möglichen, aber bei gebotener Vorsicht vermeidbaren Aufflackern ruhender älterer Prozesse — nicht selten einen höchst erwünschten Einfluß auf das körperliche Verhalten der hier in Frage kommenden Mütter während und infolge ihres Stillens erlebt. Während sich nun ein Teil der Autoren mit der Aufstellung der Tuberkulose als einziger absoluter Kontraindikation begnügt, finden wir von anderen noch einige weitere aufgestellt, so seitens der Mehrzahl mit Recht Erysipel, Diphtherie, Grippe und Keuchhusten, wobei freilich bei vollkommen durchgeführter räumlicher Trennung — bei Diphtherie evtl. unter Hinzunahme passiver Immunisierung — gegen indirekte Ernährung mit abgezogener, gekochter Muttermilch nichts einzuwenden wäre.

Stillerlaubnis oder Stillverbot bei Mastitis wird uns unten noch in anderem Zusammenhange beschäftigen.

In der Luesfrage herrscht Übereinstimmung, daß bei kurz vor der Geburt des Kindes von der Mutter erworbener Lues keinesfalls, bei luesfreien Kindern weniger rezent syphilitischer Mütter ebenfalls nicht oder nur mit großer Vorsicht gestillt werden dürfe.

Was die psychischen Erkrankungen betrifft, so sei einerseits eines aus Holland kommenden Vorschlages von MEULEMANN gedacht, die Irrenanstalten mit Einrichtungen zu versehen, die die Mitunterbringung und das Stillen von Neugeborenen gestatten, auf der anderen Seite aber auch eines interessanten Berichtes von MÉNACHÉ über nicht weniger als 12 im Laufe von 4 Jahren beobachtete Lactationspsychosen mit Verwirrungszuständen und manischen Anfällen, die beim Abstillen sofort heilten, um zum Teil bei späterer neuer Lactation zu rezidivieren, was mit Recht als Grund für ein Stillverbot in solchen Fällen hingestellt wird. Man wird also, selbst wenn die Möglichkeit des Stillens unter Aufsicht bei Psychotischen bestehen sollte, hier einigermaßen zu differenzieren haben.

III. Stillfähigkeit und Stillvermögen.

Die scharfe Trennung dieser beiden Begriffe erscheint dringend geboten, wenn wir in diesen wichtigsten Teil der Lehre von der natürlichen Ernährung die Klarheit hineinbringen wollen, die seine Bearbeitung in der Literatur bisher weitgehend vermissen läßt. Leidet doch die große Mehrzahl der Darstellungen stark unter dem Fehlschluß, daß ebenso wie ein gutes Stillvermögen die Voraussetzung einer guten Stillfähigkeit in sich schließt, ein schlechtes Stillvermögen mehr oder weniger nur die Folge einer schlechten Stillfähigkeit sei. So hat man sich denn auch daran gewöhnt, unter dem Begriffe Hypogalaktie beide Erscheinungen durcheinander zu verstehen, sowohl den Milchmangel der Minderstillfähigen als auch den Milchmangel der Vollstillfähigen. Dies erschwert aber außerordentlich die klinische Trennung dieser beiden gänzlich wesensverschiedenen Befunde.

Wenn wir von den Stillhindernissen infolge ungünstiger Beschaffenheit der Brustwarzen absehen, die ja schon zahlenmäßig keine irgendwie beträchtliche Rolle spielen und nur in ihren schwersten Formen nicht überwindbar sind,

so bleibt als das wesentliche Moment, von dem Stillfähigkeit und Stillvermögen abhängen, die Funktion der Brustdrüse. Die Bedingungen dieser Funktion hat Verfasser vor etwa Jahresfrist zum Gegenstand einer Studie gemacht, auf die hier verwiesen werden darf.

Diese Bedingungen ordnen sich zwanglos in zwei Gruppen. Einmal die bis zur Geburt des Kindes wirksamen, andererseits die erst nach der Geburt in Wirkung tretenden. Umfaßt die erste Gruppe die vererbte anatomische Drüsenanlage, ihr Ansprechen auf die endokrinen Reize, die ihre Entwicklung bis zur Schwangerschaft bedingen, und insbesondere ihre hormonale Umstimmung während der letzteren, die erst zur Funktionsbereitschaft bei der Geburt führt, so treffen in der zweiten Gruppe alle jene Bedingungen zusammen, die sich aus dem Verhalten des Neugeborenen und des Säuglings an der Mutterbrust und aus den Daseinsbedingungen der Mutter selbst hinsichtlich ihrer Ernährung, Lebensweise, seelisch-nervösen Verfassung usw. ergeben.

Nennen wir die Faktoren der ersten Gruppe — zugegeben nicht völlig zutreffend, weil auch sie nicht außer jeder Abhängigkeit von Umwelteinflüssen stehen — endogen, die der zweiten Gruppe dagegen exogen, so läßt sich sagen, daß *entscheidend* für das Entstehen und die Größe der Stillfähigkeit *einzig und allein die endogenen* Faktoren sind, während den exogenen nur eine akzidentelle Aufgabe zufällt, nämlich die, auf Grund der vorhandenen Stillfähigkeit das Stillvermögen herbeizuführen und zu erhalten. Während nun die endogenen Faktoren unserer Einwirkung entzogen sind, so stehen die exogenen, also in erster Reihe der Saugreiz und der Entleerungsreiz, unter unserer dauernden Kontrolle, sind weitgehend unserem Einflusse zugänglich und erlegen uns daher Verantwortung im Handeln auf. Dürfen wir im Einzelfalle annehmen, daß die exogenen Faktoren dauernd zu ihrer vollen, unbeeinträchtigten Auswirkung kommen, so stellt das so erreichte Stillvermögen die auf Grund der vorhandenen wahren Stillfähigkeit überhaupt erreichbare Höchstleistung dar. Reicht diese Leistung zur Ernährung des Kindes aus, so sprechen wir von voller, reicht sie nicht aus, von bedingter Stillfähigkeit oder von wirklicher Hypogalaktie.

Können wir dagegen im Einzelfalle feststellen, daß das Wirken der exogenen Bedingungen unzureichend ist, so kann allein dies die Ursache eines unternormalen Stillvermögens sein, während eine völlig normale Stillfähigkeit vorliegt. Die sich hier ergebende mangelhafte Milchleistung sollte keinesfalls als Hypogalaktie bezeichnet werden; sie ist vielmehr nur eine Pseudohypogalaktie, also keine wirkliche, sondern nur eine scheinbare Milchschwäche. Soweit dem Verfasser bekannt, haben diesen Sachverhalt bisher nur zwei andere Autoren ganz klar gesehen und zum Ausdruck gebracht, nämlich einmal MOLL, der die wirkliche durch endogene Unterwertigkeit des Drüsenparenchyms bedingte Hypogalaktie als *Hypogalactia vera*, die nur durch Nichtentwicklung einer vorhandenen Stillfähigkeit entstandene Unterergiebigkeit hingegen als *Hypogalactia spuria* bezeichnet, sowie ferner v. REUSS, der im gleichen Zusammenhange von essentieller und funktioneller Hypogalaktie spricht. Im übrigen finden wir durchgehends nur die farblosen Bezeichnungen primäre und sekundäre Hypogalaktie, die noch dazu beide von den verschiedenen Autoren in verschiedensten Bedeutungen gebraucht werden; diese Bezeichnungen sollten besser ganz verschwinden.

Gehen wir nun mit dem vorgeschlagenen klaren Begriffsschema an die Prüfung der Angaben über Stillfähigkeit, so finden wir Übereinstimmung darin, daß in den Entbindungsanstalten nahe an 100% der Frauen stillen können, und daß dies bei den im Anstaltsleben stillenden ungefähr ebenso liegt, während lediglich die Stillung bei den Müttern in der Familie bisweilen auf Schwierigkeiten stößt, und dort oft eine Milchbildung entweder gar nicht oder nur unvollständig zustande kommt, um nach mehr oder weniger kurzer Zeit ihr Ende zu erreichen, so daß nach vorliegenden Angaben und Schätzungen da und dort 30% und mehr von den Müttern als Stillende ausfallen. Stellt man nun fest, daß Agalaktie nach der übereinstimmenden Ansicht so selten ist, daß sie praktisch nicht in Frage kommt und damit auch ein *häufiges* Vorkommen ihr quantitativ nahestehender Varianten nicht gerade naheliegt, und daß ferner ein spontaner, d. h. ohne Nachlassen der exogenen Faktoren erfolgreicher Rückgang der Milchbildung als physiologische Erscheinung zwar nach Jahren anzunehmen ist (PFAUNDLER, DE RUDDER), aber z. B. im Anstaltsleben im zeitlichen Bereiche einer normalen Stillperiode ebenfalls praktisch nicht in Betracht zu ziehen ist — Verfasser hat ihn in Jahrzehnten nie erlebt —, so liegt der Schluß überaus nahe, daß es sich in dem überwiegenden Teil der Fälle von nach Menge und Dauer unzureichender Stillung eben nicht um die relativ seltene echte Hypogalaktie, sondern vielmehr um Pseudohypogalaktie handelt.

IV. Pseudohypogalaktie.

Wenn eine potentiell leistungsfähige Milchdrüse ihrer adäquaten Reize beraubt ihre Tätigkeit von vornherein nicht entfaltet oder nach anfänglicher Entfaltung wieder einschränkt und schließlich einstellt, so liegen die Gründe hierfür keineswegs immer auf der Hand. Wenn es auch keines besonderen Hinweises darauf bedarf, daß ein durch die Geburt schwer beschädigtes oder ein ernstlich erkranktes Neugeborenes, oder eine kleine Frühgeburt, oder ein brustscheuer Neuropath in seinem Trinkvermögen so stark beeinträchtigt sein kann, daß unter solchen Umständen eine ausreichende Entleerung der Brust gar nicht in Betracht kommt, so gibt es doch andererseits Möglichkeiten, die zu dem gleichen Ergebnis führen, ohne daß sie dem Beobachter ohne weiteres einen derartigen Schluß oder auch nur Verdacht nahelegen.

Dies gilt beispielsweise, wenn ein Säugling bei normalen, ja bedeutenden Trinkmengen in jeder Hinsicht einwandfrei gedeiht, aber hierzu nicht annähernd die von der Mutter überreichlich gebildeten Milchmengen benötigt, eine Sachlage, die sich dann noch verschärft, wenn dieser Säugling die untere Grenze des physiologischen Energiebedarfs innehält oder sogar unterschreitet; oder aber, wenn ein trinkfaules Kind — eines von denen, die sich auch späterhin auf erblicher neuropathischer Grundlage zu schlechten Essern und Trinkern entwickeln — ganz unmerklich schon in der ersten Lebenszeit hinter den normalen Trinkmengen mehr oder weniger zurückbleibt; oder wenn ein etwas protrahierter Icterus neonatorum infolge der dabei vorkommenden Schlafsucht etwas Ähnliches bewirkt; oder endlich, wenn es durch übergroßes mütterliches Nahrungsangebot zu jenem zwar häufigen, aber seiner Leichtigkeit und Symptomarmut wegen meist unerkannt bleibenden Krankheitsbilde kommt, das Verfasser als Mikrodyspepsia neonatorum beschrieben hat, und das in vielen Fällen einzig und allein

in einem zeitweiligen Rückgange der Trinkmengen zu bestehen braucht. Wie wir später noch sehen werden, stehen zur Zeit Erkrankungen durch Überfütterung an der Brust wenigstens bei uns zu Lande nicht hoch im Kurs. Um so wertvoller ist dem Verfasser die leider erst nachträglich erlangte Kenntnis, daß vor ihm bereits LEDERER diese leichte Dyspepsieform beschrieben hat, freilich ohne die gebührende Würdigung ihrer Häufigkeit und ihrer bedeutenden Folgen für die Entstehung pseudohypogalaktischer Zustände. Bei diesem Autor lesen wir: „Es handelt sich da um jene Fälle (bei Neugeborenen), wo eine überschießende Milchproduktion bei der Mutter eintritt, wo die Trinkmengen die für die Norm angegebenen Zahlen wesentlich überschreiten und wo allenfalls vermehrte Stühle oder gelegentliches Erbrechen die einzigen klinischen Symptome darstellen.“ Den nachfolgenden spontanen Rückgang der vorher übergroßen Trinkmengen und seine Wirkung auf die Milchbildung hat LEDERER freilich übersehen. Er warnt nur — und zwar auch im Interesse der Milchbildung — vor einer therapeutischen Herabsetzung der Trinkmengen.

Manches spricht auch dafür, daß die von MEYER und NASSAU anscheinend häufig gemachte und mehrfach erwähnte Erfahrung, daß bei Frauen „nach einem stolzen Anlauf“ bereits kurz nach der Geburt die Milchabsonderung versiegt, in den hier betonten Zusammenhang gehört und gewiß nicht die Deutung einer echten Hypogalaktie gestattet; gerade der stolze Anlauf sollte diese als ausgeschlossen erscheinen lassen.

Bisher haben wir die Pseudohypogalaktie lediglich unter dem Gesichtspunkte ihrer Entstehung durch ungenügenden Entleerungsreiz infolge eines durch die mannigfaltigsten Umstände hervorgerufenen Mißverhältnisses zwischen Milchangebot und Milchentnahme erörtert.

Eine bedeutsame Quelle pseudohypogalaktischer Zustände kennen wir aber außerdem in Gestalt der psychisch-nervösen Hemmungen einer an sich auf voller Höhe potentieller Parenchymleistung stehenden Milchdrüse. Über die Auffassung CZERNYS; daß nervöse Einflüsse nicht auf die Drüse selbst, sondern nur auf ihren Entleerungsmechanismus zu wirken imstande sind, ist die Literatur seit PFAUNDLER einmütig hinweggegangen. Nun scheint aber nach auf diesem Gebiete besonders maßgebenden neueren Autoren (MOLL, FINKELSTEIN, MEYER-NASSAU) eine Differenzierung unter den Gemütsbewegungen hinsichtlich ihres hemmenden Einflusses notwendig zu sein. Unbedingt nämlich scheint dieser letztere am ausgesprochensten, wenn sich die Emotionen etwa im Sinne der MOLLschen Maternitätsneurose auf das Stillgeschäft selbst beziehen und in Angst und Sorge über das Gedeihen der Kinder gipfeln. Da nun diese Sorge sich naturgemäß am häufigsten bei den pseudohypogalaktischen Zuständen — weil sie mit echter Hypogalaktie verwechselt werden — einstellt, so liegt hier die Gefahr eines Circulus vitiosus nahe, der die Schwierigkeiten der Behebung der scheinbaren Milchschwäche oft nicht wenig zu steigern imstande ist.

Derartig gelagerte Fälle zeigen uns ganz besonders eindrucksvoll, wie ein Behandlungserfolg bei pseudohypogalaktischen Zuständen nur dem winkt, der örtliche Behandlung der Brust mit Psychotherapie im richtigen Mischungsverhältnis anzuwenden weiß, so daß weder die eine noch die andere zu kurz kommt. Stets ist daran zu denken, daß die alleinige Konzentration der Bemühungen auf möglichst ausgiebige Entleerung der Brust die vorhandene nervös-seelische Erschöpfung der Stillenden geradezu zu einem Hemmnis der Sekretion

zu steigern vermag; schlagartig setzt diese oft ein in dem Augenblick, wo auf jede örtliche Maßnahme verzichtet wird.

Es kann nicht überraschen, daß das Mitwirken der psychisch-nervösen Hemmungen von den Autoren nicht gleich stark bewertet wird. Deutlich ist zu erkennen, wie sich in den Darstellungen der Charakter des Beobachtungsmaterials widerspiegelt, dem der einzelne seine Erfahrungen in dieser Beziehung vorzugsweise verdankt, ob er stärker beeindruckt ist von einem Durchschnitt primitiver und robuster Persönlichkeiten eines Findelhauses, wie CZERNY, oder mehr von stillenden Müttern von komplizierterer nervöser Struktur, wie man sie in der Elite der großstädtischen Intelligenz antrifft, wie etwa GROSSER oder MEYER-NASSAU, welche das depressive Wirken der seelischen Momente wohl besonders stark in den Vordergrund stellen.

V. Laktagoga.

Die Erörterung der Hypogalaktie und Pseudohypogalaktie leitet von selbst zu der weiteren Fragestellung über, ob es außer den unmittelbar den physiologischen Bedingungen der Brustdrüsenfunktion Rechnung tragenden Maßnahmen, nämlich der Sorge für einen ausreichenden Entleerungsreiz und für den Wegfall seelisch hemmender Momente, noch besondere milchtreibende Mittel gibt, deren Wirkung erweisbar wäre.

Bei anderer Gelegenheit hat Verfasser ausführlich dargelegt, daß auch für diese Frage scharf zwischen echter und scheinbarer Hypogalaktie unterschieden werden muß. Es können nämlich laktagoge Wirkungen einzig und allein daran erprobt werden, ob sie imstande sind, die Leistungen einer unter physiologisch ausreichenden Bedingungen zu ihrer erreichbaren Höchstfunktion gelangten Brustdrüse noch über diesen Punkt hinaus zu steigern, was ja zur Behebung einer echten Hypogalaktie erforderlich wäre. Nun hat die gesamte Literatur bis in die neueste Zeit einen schlüssigen Beweis dieser Art für keines der vorhandenen Mittel erbracht, wenn auch die theoretische Möglichkeit hierfür insbesondere bei Stoffen von hormonaler Wirkung nach Tierversuchen nicht abgelehnt werden kann. Die echte Hypogalaktie muß somit ausdrücklich als unheilbar bezeichnet werden; es bleibt lediglich übrig, sie durch geeignete Zufütterung in eine bedingte Stillfähigkeit umzuwandeln.

Die Pseudohypogalaktie hingegen ist, wenn es nur gelingt, die außer Wirkung gekommenen physiologischen Bedingungen örtlicher und psychischer Art wiederherzustellen, *grundsätzlich* in jedem Falle heilbar. Ohne diese Wiederherstellung dagegen ist an sich eine Heilung nicht möglich. Zu entscheiden, ob nun ein in diesen Heilungsvorgang eingeschaltetes sog. Laktagogum anders als psychisch an dem eingetretenen Erfolge mitgewirkt hat, ist aber eine grundsätzliche Unmöglichkeit. Sofern also der wirkliche Wert laktagoger Maßnahmen lediglich bei der Behebung *pseudo*-hypogalaktischer Zustände zu zeigen versucht wurde, muß er als unbewiesen gelten. Die Fülle der Laktagoga stützt sich aber ausschließlich auf derartige Beweisführungen bei *Pseudohypogalaktie*. Sofern aber die Erprobung auch bei echter Hypogalaktie hinzugenommen wurde, wie z. B. bei der Wirkung der Höhensonnenbestrahlung durch den Verfasser und bei einigen anderen Mitteln durch MOLL unter Zuhilfenahme seiner Tempe-

raturmessung der Mammafalte, hat sich nur immer der Unwert der geprüften Methoden gezeigt.

So gibt es denn auch nur vereinzelte Stimmen, die den laktagogen Mitteln und Maßnahmen eine andere als eine lediglich suggestive Kraft beimessen. Eine solche aber können sie sämtlich, ein Mittel wie das andere, bei geeigneter Verwendung in höchstem Maße entfalten. Seit PFAUNDLER in diesem Zusammenhange eine Lanze für die Nahrungsmittelindustrie brach, deren geschickte Laktagogenreklame letzten Endes jenen Einfluß begründet hat, durch den schon manchem Säugling die Mutterbrust erhalten wurde, der sonst der unnatürlichen Ernährung überantwortet worden wäre, braucht es der Arzt gewiß nicht zu verschmähen, unter gegebenen Voraussetzungen diese Suggestivwirkungen auszunützen.

So erübrigt sich hier ein näheres Eingehen auf Einzelheiten, die in dem oben bereits erwähnten Aufsatz des Verfassers über die Bedingungen der Milchdrüsenfunktion zu finden sind. Den dort von ihm aus der Literatur zusammengestellten 5 Gruppen von sog. laktagogen Mitteln und Methoden, nämlich:

1. Stoffen von hormonaler Wirkung (Organpräparaten),
2. Reizen für das vegetative Nervensystem (Yohimbin, Eigenmilchinjektion u. a.),
3. hauptsächlich Eiweiß enthaltenden Nährpräparaten,
4. Salinischen Laktagogis (Jodverbindungen, Calciumtabletten),
5. physikalischen Maßnahmen verschiedenster Art (von der Saugglocke bis zur bestrahlten Luft)

läßt sich sinngemäß eine sechste hinzufügen in Gestalt der der *bewußt suggestiv gedachten* und durchgeführten Methoden, die ihre volle Berechtigung und auch Wirkung haben, wenn sie in den Händen einer überlegenen ärztlichen Persönlichkeit einer stillenden Mutter die verlorene Überzeugung ihrer Stillfähigkeit wiedergeben, und so die Heilung ihrer Pseudohypogalaktie ermöglichen.

VI. Ernährung und Lebensweise der Stillenden.

Die Nahrung stillender Mütter braucht hinsichtlich ihrer Mindestmenge durch Vorschriften kaum geregelt zu werden, da der Instinkt im allgemeinen zu einer ausreichenden Mehraufnahme führt; zudem ist aus Kriegs- und Notzeiten bekannt, daß Unterernährung in weitem Umfange — wenn auch auf Kosten der Mutter — wenigstens die Milchbildung nicht hemmt. Da aber andererseits genugsam bekannt ist, daß zu den physiologischen Reizen für die Tätigkeit der Brustdrüse keineswegs eine übermäßige Ernährung gehört, ja daß sogar als Begleiterscheinung der eintretenden Mästung ein Rückgang der Milchbildung zu befürchten ist, wird von vielen mit Recht vor Überernährung der Stillenden ausdrücklich gewarnt, so namentlich von MEYER-NASSAU und von MOLL, der besonders noch rät, den bei zahlreichen Müttern unter der Mitwirkung konstitutioneller Momente nach dem 3. bis 4. Monat eintretenden starken Fettansatz außer durch Kostherabsetzung auch durch gesteigerte Körperarbeit zu bekämpfen, wodurch mit ein Rückgang der Milchbildung hintangehalten wird. Soweit zahlenmäßige Anhaltspunkte für die notwendige Energiezufuhr angegeben werden, so decken sie sich zumeist mit der SCHICKSchen Regel, die für die Stillende das $1\frac{1}{2}$ -fache ihrer Normalkost fordert, wobei rund 1000 Calorien für die

abgegebene Milch und den zu ihrer Bildung benötigten Arbeitsaufwand gerechnet werden.

Nicht gleiche Übereinstimmung herrscht in den Fragen der Nahrungsbeschaffenheit. Zwar haben eine Anzahl neuerer Arbeiten bei systematischer Prüfung extremer Nahrungszusammensetzung auf die Milchbildung in Bestätigung älterer Angaben nichts ergeben, was dem einen oder anderen Nährstoff eine besondere Rolle für das Tempo des Milchanstiegs oder die Zusammensetzung des Sekretes beimessen ließe, und so werden denn auch in dieser Hinsicht besondere Anforderungen an die Zusammensetzung der Kost der Stillenden nicht gestellt. Dagegen findet sich besonders in der ausländischen Literatur eigentümlicherweise noch ein Festhalten an bei uns längst überwundenen Vorschriften über die Auswahl von Geschmacksreizen und Genußmitteln. So verbietet z. B. COMBY Knoblauch, Zwiebel, Spargel, Salat — TERRIEN auch Artischocken —, weil sie der Milch einen dem Säugling unangenehmen Geruch oder eine nachteilige Beschaffenheit verleihen, desgleichen Wein, Kaffee, Likör, weil der Alkohol in die Milch übergeht und beim Säugling Aufregtheit, Schlaflosigkeit und Krämpfe verursache. (Ähnlich bei TERRIEN).

Dies steht in einem eigenartigen Kontrast zu der herrschenden Auffassung in Deutschland, die seit CZERNY-KELLER sich von allen derartigen Kostbeschränkungen frei gemacht hat. Nur drei Autoren in der ganzen modernen deutschen Literatur zeigen auffälligerweise ein, wenn auch nur leichtes Paktieren mit solchen Anschauungen. Einmal weisen MEYER-NASSAU ausdrücklich auf die von der deutschen abweichenden französischen Lehre hin und raten, Müttern, die Kohl, Salat, rohes Obst usw. als schädlich für die von ihnen gestillten Kinder bezeichnen, nicht zu diesen Nahrungsmitteln zuzureden, und auch v. REUSS möchte immerhin von besonders stark gewürzten Speisen und reichlichem Genuß von Zwiebeln abraten.

Aber nicht nur aus Frankreich, sondern neuerdings auch aus Amerika kommen in gleicher Richtung liegende Anschauungen. Mögen sie dort mehr ihren Grund in einer gewissen konservativen Leichtgläubigkeit gegenüber den Berichten der stillenden Mütter haben, so lehnen sie sich hier offensichtlich an die klinischen Auswertungen der Anaphylaxielehre an und rechnen mit Überempfindlichkeit gegen gewisse Proteinkörper in der zugeführten Nahrung der Mutter. So werden Eier, Rüben, rohe Zwiebeln, Rharbarber, Erdbeeren, Weintrauben als Erreger von Verdauungsstörungen beim Kinde beschuldigt (MOSER), werden Ekzeme von Brustkindern durch Eruiierung ihrer Überempfindlichkeit gegen Nahrungsproteine der Mutter und entsprechende Korrektur der Ernährung derselben geheilt (SHANNON); oder aber genügt es schon, bei dyspeptischen und exsudativen Erscheinungen den in der mütterlichen Ernährung vorherrschenden Proteinfaktor, ob dies Eier- oder Haferspeisen oder anderes ist, auszuschalten und erst wenn diese Maßnahme erfolglos bleibt, mit Hilfe von Cutanreaktionen nach etwaigen sonstigen Überempfindlichkeiten zu suchen und aus dem Ergebnis die Konsequenzen für die mütterliche Ernährung zu ziehen (MEISENBUG).

Die deutsche Pädiatrie, die über jahrzehntelange Erfahrungen mit einer qualitativ in keiner Weise eingeschränkten Ernährung stillender Mütter verfügt, ohne daß irgendwelche Nachteile der gestillten Säuglinge dabei zutage getreten wären, sollte den klinischen Aussichten einer derartigen Forschungsrichtung

nur mit größter Skepsis entgegensehen und die schärfste Kritik bei evtl. Nachprüfung üben.

Einstweilen sind die deutschen Kinderärzte immer noch in der Lage, ein allerfreiestes Gewährenlassen in der Menge und der Art der den Stillenden zugeführten Nahrung als ein Mittel zur Erzielung größtmöglicher persönlicher Behagens auszunützen, das zur ungestörten Entfaltung der Milchdrüsentätigkeit sicher von nicht geringer Bedeutung ist, zumal im Volke auch heute fast unausrottbar noch der Irrglaube an den Wert einer Überfütterung stillender Mütter mit einförmigen, aber nahrhaften Speisen, wie Milch, Suppen, Breien u. dgl. und andererseits an die Gefahren einer mit Geschmacksreizen reich ausgestatteten und abwechslungsreichen Normalkost herrscht und immer noch so mancher Mutter das Stillen verleidet und seine frühe Beendigung herbeiführt.

Auch hier treffen wir wieder auf die von der seelisch-nervösen Sphäre aus möglichen Hemmungen der Sekretion und sehen die Aufgabe vor uns, in dieser und in jeder anderen Richtung in der Lebensweise der Mütter nach Möglichkeit alles das auszuschalten, was als Störung des seelischen Gleichgewichtes wirken könnte, und zwar in allererster Reihe jede Sorge um den Erfolg der Stillung und um das Gedeihen der Kinder. „Eine fortschreitende Entwicklung des Kindes ist das beste Sedativum und das beste Laktagogum“ (MEYER-NASSAU).

Von mancher Seite (bes. MOLL) wird mit Recht auf ein erhöhtes Schlafbedürfnis Stillender hingewiesen, dem stattzugeben von großer Wichtigkeit ist, was uns später bei der Frage nach der Zahl der Brustmahlzeiten und bei der ersten Zufütterung noch beschäftigen wird.

VII. Milchfehler.

In der Frage, ob es eine minderwertige Frauenmilch mit nachteiligen Folgen für den Säugling gibt, dürfen wir uns mit dem Hinweis auf die durch ihre bis ins kleinste gehende kritische Einstellung vorbildlichen Ausführungen von FINKELSTEIN in der 2. Auflage seines Lehrbuches zu diesem überaus verwickelt liegenden Gegenstande begnügen, die durch keine wesentlichen neuen Tatsachen als überholt anzusehen sind, so daß ihr Ergebnis, das auf ein „Non liquet“ hinausläuft, auch heute noch als zu Recht bestehend anerkannt werden muß. Die großen Schwierigkeiten der Beurteilung rühren teils daher, daß eine scheinbare schädliche oder nachteilige Wirkung der Frauenmilch im Einzelfalle ebenso von einer falschen Menge wie von einer ungünstigen Beschaffenheit abhängen kann, teils daher, daß individuelle Konstitutionsbesonderheiten der Kinder deren abnorme Reaktion auf eine an sich nicht schädliche Milch verursachen, daß ferner alle Feststellungen auf diesem Gebiete mit Rücksicht auf die technischen Schwierigkeiten einer einwandfreien Milchentnahme zur Untersuchung mit großer Vorsicht aufzunehmen sind, und daß endlich die Grenzwerte für den Gehalt der Frauenmilch an den einzelnen Nährstoffen in Fällen extremer Zusammensetzung ohnehin weit auseinanderliegen, ohne daß damit regelmäßige nachteilige Folgen für die Säuglinge verbunden sein müssen, weil offenbar durch Veränderungen der Trinkmengen ein Ausgleich herbeigeführt werden kann. Somit liegt mindestens für die Frage des Vorkommens sog. *chronischer* Milchfehler nicht genug Material vor, um sie im bejahenden oder verneinenden Sinne zu entscheiden.

Zu denken ist in diesem Zusammenhange auch durchaus an die Möglichkeit eines — je nach dem Bedarf des gestillten Kindes — im gegebenen extrem gelagerten Falle sich bemerkbar machenden Mindergehaltes der Frauenmilch an Vitaminen, wofür die amerikanische experimentelle Literatur mancherlei Anhaltspunkte bietet. Für den menschlichen Säugling steht Sicheres hierüber bisher nicht fest. Erwähnung verdienen vielleicht Beobachtungen von PETENY, die er als Nichtgedeihen infolge Vitaminmangels der Frauenmilch deutet und zum Anlaß zu der Aufforderung nimmt, neben der Konstitution des Kindes auch derartige Milchfehler in Betracht zu ziehen. Auch die vereinzelt Fälle von BARLOWScher Krankheit bei reiner Brusternährung könnten hierher gehören (POGORZELSKY).

Bezüglich *akuter* Änderungen in der Milchezusammensetzung als Quelle von Störungen beim Kinde steht FINKELSTEIN allerdings auf einem wesentlichen ablehnenden Standpunkte; weder erscheint ihm der Einfluß der mannigfachen in diesem Zusammenhange beschuldigten krankhaften Störungen bei der Mutter auch nur plausibel, geschweige denn erweisbar, noch mißt er den im vorhergehenden Abschnitt besprochenen Ernährungsfaktoren Bedeutung bei. Einzig und allein auf die Wirkung der Menstruation fiel in seinen Beobachtungen hier und da ein Verdacht. Er hält nach der älteren Literatur eine Rückwirkung der Menstruation in Gestalt periodischer Senkungen der Gewichtskurve evtl. mit leichten Durchfällen — allerdings nur bei einem Teil der Kinder — für gesichert und bringt dies anscheinend nicht nur mit dem bei einem Teil der Fälle erwiesenen Rückgange der Menge, sondern auch mit einer Änderung der Zusammensetzung und dem Auftreten von Colostrumkörperchen (PLANTENGA und PHILIPPS) in Verbindung. Mit dieser Anschauung entfernt sich FINKELSTEIN in bemerkenswerter Weise von der ganz negativen Stellungnahme in dieser Frage bei CZERNY-KELLER, sowie auch von der Auffassung PFAUNDLERS, der nichts Sicheres über einen ungünstigen Einfluß der Menstruation als festgestellt anerkennt.

Prüfen wir demgemäß die Urteile aus neuerer Zeit, so findet BESSAU im allgemeinen keinen Einfluß, nur „daß bei von Hause aus knapp sezernierenden Brüsten, oder wenn sich die Mutter in dieser Zeit sehr elend fühlt, Hand in Hand mit ihrer nervösen Erregung eine Erschwerung der Entleerung der Brust oder eine Herabsetzung der Menge für einige Tage vorkommen mag“. Auch MEYER-NASSAU führen einen bei manchen Frauen während der Menstruation vorkommenden und sich dann wieder ausgleichenden Rückgang der Milch auf die bei ihnen heftigen subjektiven Menstrualbeschwerden zurück. Von einer Qualitätsveränderung ist aber bei diesen Autoren jedenfalls nicht die Rede.

Dagegen beschreibt LEDERER eine akute Dyspepsie mancher Kinder *vor* Eintritt der Menstruation als Folge qualitativer Veränderungen der Milch, die meist schon *mit* Eintritt oder einige Tage später von selbst heilt. MOLL hält die Frage für nicht ganz geklärt, ist aber geneigt, eine leichte Unruhe und Dyspepsie *vorher*, eine Mengenreduktion *während* der Menstruation mit dieser in Verbindung zu bringen. Auch CANELLI bestätigt eine Gewichtsverminderung der Kinder in der Menstruationswoche — namentlich bei häufig menstruierenden Erstgebärenden — unter gleichzeitigem oder etwas späterem Auftreten von Durchfällen in einem Sechstel der Fälle.

Wir stellen also eine ganze Reihe positiv lautender Äußerungen fest, die zum Teil noch über die Stellungnahme FINKELSTEINs hinausgehen.

Es läßt sich eine Klärung der Sachlage nur herbeiführen, wenn man die Bedeutung des Auftretens der Menstruation bei Stillenden zum Ausgangspunkt nimmt.

In dieser Hinsicht bedeutet die Auffassung ENGELS einen bemerkenswerten Fortschritt, der in der Literatur bisher auffallend wenig gewürdigt erscheint.

ENGEL stellte fest, daß bei Frauen mit ungenügender Milchsekretion in 100% der Fälle die Menstruation noch während der Stillperiode eintritt, und zwar desto früher, je geringer die Milchleistung, wofür er sogar eine zahlenmäßige Gesetzmäßigkeit aufstellt. Hiernach ist also die geringe Milchbildung nicht die Folge, sondern umgekehrt die Ursache des Wiedereintretens der Menstruation. Ist die Sekretion besonders schwach, so wird die Menstruation überhaupt nicht gehemmt, sondern tritt bereits 4—6 Wochen nach der Geburt ein.

Verfasser sieht sich auf Grund von klinischen Beobachtungen von 124 Fällen (in Gemeinschaft mit H. SGALLER-WREZINSKY¹) in der Lage, zu den Mitteilungen ENGELS Stellung zu nehmen. Es geht aus seinen Beobachtungen mit großer Wahrscheinlichkeit hervor, daß es nicht die wahre, sondern vielmehr die Pseudohypogylaktie ist, für die die von ENGEL aufgestellten Beziehungen gelten. Von den beobachteten 16 in der Anstalt sichergestellten echten Hypogalaktien blieben bei durchaus kleinen Milchmengen 13 menstruationsfrei, während von 45 Pseudohypogalaktien 33 menstruierten. Es scheint also, als ob nur die ihrer vollen Fähigkeit entsprechend lactierende Mamma ihren hemmenden Einfluß auf die Menstruation voll ausübt. Diese Annahme deckt demnach auch die wenig zahlreichen Fälle — in unserem Materiale 15% —, in denen auch bei ausreichender Milchmenge die Menstruation eintrat, weil sich auch unter den ihre Kinder voll befriedigenden Müttern vielfach solche befinden, deren Brustdrüse — weil zu noch weit höherer Leistung fähig — als nicht voll in Anspruch genommen gelten muß, so daß hier die Verhältnisse denen bei der Pseudohypogalaktie grundsätzlich gleichen. Sie tun es auch in der Hinsicht, daß das erreichte Sekretionsniveau sich hier als einigermaßen labil erweist.

In allen den Fällen also, in denen es zur Menstruation in mehr oder weniger regelmäßigen Zeitabständen kommt, liegt es nach unseren Erfahrungen nahe, anzunehmen, daß der Eintritt derselben besonders leicht ausgelöst wird durch alle die Ereignisse, die zur Minderfunktion der Brustdrüse führen, also vorzüglich durch alle wenn auch nur leichten Störungen in der Gesundheit und damit in der Nahrungsaufnahme der Kinder. Haarscharf passen zu dieser Annahme z. B. die oben erwähnten Schilderungen LEDERERS und MOLLS, nach denen gesetzmäßig die Menstruation *in der Folge einer akuten Dyspepsie* auftritt. Es wird zu prüfen sein, ob nicht im Einzelfalle auch sonstige Umstände erkennbar werden, die primär den vorübergehenden Sekretionsrückgang und damit erst die Auslösung der Menstruation verschulden. Durch diese Umkehr des bisher allein ins Auge gefaßten Kausalnexus dürften sich voraussichtlich die in der Literatur niedergelegten Beobachtungen über angeblichen Menstruationseinfluß auf die Milchbeschaffenheit auf einen gemeinsamen Nenner bringen lassen. Auch das Auftreten von Colostrumkörperchen mit Verschiebungen in der Zusammensetzung der Milch wird dann nicht mehr als Folge einer menstrualen Sekretionsstörung, sondern als die wohlbekanntete Begleiterscheinung eines stärkeren Sekre-

¹ Diese Untersuchungen sind noch nicht veröffentlicht.

tionsrückganges — der aber durchaus noch reversibel sein kann — aufzufassen sein, eine Erscheinung, die aber ihrerseits wiederum ähnliche Wirkungen auf den Ernährungsvorgang des Säuglings zu üben vermag, wie sie ein rascher Rückgang der Milchbildung auch z. B. beim Eintritt einer Schwangerschaft oder auch aus anderen Gründen in Gestalt von Erbrechen und Abnahme haben kann (FINKELSTEIN). Auch die Reaktion mit Durchfall auf Nahrungsmengenrückgang ist genügend bekannt (s. u. XI).

In dem Abschnitt über die Milchfehler wären endlich noch die Fragen nach dem Übergang von Medikamenten in die Milch aufzunehmen. Hier darf im einzelnen wohl auf die Lehr- und Handbücher verwiesen werden. Im allgemeinen verdient angemerkt zu werden, daß die ältere Literatur, so CZERNY-KELLER, PFAUNDLER, FINKELSTEIN u. a. unbeschadet des experimentell festgestellten Überganges verschiedenster Stoffe in kleinsten Mengen auch in die menschliche Milch, in praxi eine erhebliche Sorglosigkeit bekundet. So stellt FINKELSTEIN z. B. ausdrücklich die Unschädlichkeit von Antipyrin, Aspirin, Phenacetin, Pyramidon, Urotropin, Salol, lang dauernder Äther- und Chloroformnarkosen, großer tagelanger Opium- und Morphiumdosen für den gestillten Säugling fest und macht nur eine Einschränkung für Extractum filicis, wonach er 8 Stunden lang die Verwendung der Milch vermieden wissen will, und für Brom, das bei fortgesetzter Anwendung zu Ausschlägen führen kann.

Demgegenüber wollen MEYER-NASSAU von den Sedativa der Morphium- und Veronalgruppe eine vorübergehende Schläfrigkeit beim Kinde gesehen haben, rät MOLL gleichfalls zur Vorsicht mit Opiaten, warnt JOHANNESSEN vor Morphium und häufigem Genuß stärkerer alkoholischer Getränke (vgl. auch die Vorschriften der Franzosen weiter oben im Abschnitt über Ernährung). Verfasser glaubt es im wesentlichen mit der älteren Richtung halten zu sollen.

VIII. Die technische Durchführung der natürlichen Ernährung.

Es liegt in der Natur der Sache, daß der Stand der Lehre gerade auf diesem Gebiete eine besondere Mannigfaltigkeit zeigt. Es wäre unfruchtbar, der Fülle des hier sich Darbietenden durch eine Registrierung der zahlreichen sich mehr oder weniger stark unterscheidenden Wege des Vorgehens beikommen zu wollen, über die man sicherlich häufig mit Recht verschiedener Meinung sein könnte, weil ihrer oft mehrere nach Rom führen. Als ein Beispiel dieser Art sei das Vorgehen am ersten Lebenstage angeführt. Übersieht man mit der natürlich hier nur annähernd erreichbaren Vollzähligkeit die Stimmen der Literatur, so stoßen wir, abgesehen von denen aus Frankreich, die nicht genug jede Flüssigkeitszufuhr anderer Art vor dem ersten Anlegen tadeln können, auf eine ebenso große Zahl solcher, die — offenbar nach dem Vorschlage CZERNY-KELLERS, 1. Aufl. — Tee mit Saccharin zu geben raten, wie anderer, die — nach CZERNY-KELLER, 2. Aufl. — Tee oder Wasser mit Zucker bevorzugen, während wieder andere dabei noch einen Kochsalzzusatz für richtig halten, wenn sie nicht überhaupt — nach von REUSS, Anregung — die RINGERSche Lösung wählen. Da jede der Gruppen durch maßgebendste Autoren vertreten ist, so könnte man hieraus einen vielleicht mathematisch exakten Beweis dafür ableiten, daß die für das eine wie das andere Vorgehen angeführten theoretischen Argumente hinfällig,

und daß die praktischen Ergebnisse unter allen Umständen befriedigende sein müssen. So käme man zu dem Schlusse, daß das Einfachste, nämlich die Verabreichung von etwas Zuckerwasser, die Methode der Wahl sein müsse.

Etwas grundsätzlicher wird die Sache schon, wenn es sich um die Frage handelt, wann erstmalig angelegt werden soll. Die große Mehrzahl der kinderärztlichen Autoren hält immer noch an der Antwort: erst nach 24 Stunden! fest. Es scheint aber, als ob die Praxis, namentlich soweit sie von den Frauenärzten bestimmt wird, zu einer Abkürzung dieses Zeitraumes neige, etwa entsprechend einer besonders auch in der ausländischen Literatur vertretenen Vorschrift, ausgetragene Kinder bereits 12—24 Stunden post partum anzulegen. Da sich die weitergehende Forderung im wesentlichen auf das Gebot der Schonung der Mutter stützt und andererseits im Einzelfalle das Interesse der Milchbildung für ein früheres Anlegen des nicht etwa durch die Geburt besonders alterierten und daher gleichfalls schonungsbedürftigen Neugeborenen sprechen würde, hält Verfasser es im allgemeinen für das Zweckmäßigste, am Morgen nach der ersten vollen Nacht mit dem Anlegen zu beginnen, auch wenn der volle 24stündige Zeitraum noch nicht verstrichen ist. Dies wird dann wohl für die Mehrzahl der Fälle auf das Gleiche hinauskommen, wie die Vorschrift des preußischen Hebammenlehrbuches (LANGSTEIN), nach 10—20 Stunden das erste Mal anzulegen. Dies alles gilt für ausgetragene Kinder. Für die Debilen besteht, wiewohl ausdrückliche Angaben hierfür nicht gerade zahlreich zu finden sind, jedenfalls die Neigung, den Zeitraum bis zur ersten Milchfütterung noch weiter zu verkürzen. Hier wird das Anlegen bisweilen schon in den ersten Stunden nach der Geburt und gleich in zweistündlichen Pausen (ALLARIA, PERTERY) empfohlen.

Seit CZERNY-KELLER die Ernährung des Säuglings von Geburt an mit 5 Mahlzeiten als ein wesentliches Moment der Ernährungstechnik zur Geltung brachten, hat sich um diesen Punkt in der Literatur eine lebhaftere Diskussion bewegt. Es scheint uns aber, daß MEYER-NASSAU Recht haben, wenn sie hierzu schreiben: „Die Fünfzahl der Mahlzeiten hat sich, wenigstens in Deutschland, völlig durchgesetzt“; es wäre aber hinzuzusetzen: Keineswegs als Dogma (STÖLZNER), sondern vielmehr nur als ideale Forderung, mit der von Fall zu Fall Kompromisse geschlossen werden müssen, wenn nicht für einzelne Kinder Schaden entstehen soll. So lautet denn das schon von PFAUNDLER aufgestellte Gebot: Nicht schematisieren! das sich bei ihm in der Vorschrift: 5 bis 6 Mahlzeiten, ja gegebenenfalls auch 7—8, auswirkt, falls die drohende Subalimentatio e medico es erfordern sollte. Auch bei v. REUSS begegnen wir dieser Vorschrift, desgleichen bei BESSAU, RIETSCHEL u. a. LEDERER formuliert seinen Standpunkt dahin, daß erst von 2 Monaten an, wenn die Lactation auf der Höhe ist, das Regime der 5 Mahlzeiten mit achtstündiger Nachtpause durchführbar sei, früher nur bei leichtgehender Brust und gut trinkendem Kinde, also selten bei Erstgebärenden. Diese Einschränkungen gehen dem Verfasser zu weit, ebenso wie die Ausführungen STÖLZNERs, nach denen die Fünfzahl besser nicht als Regelfall bestehen bliebe. Vielmehr muß ausdrücklich hervorgehoben werden, daß wir an der Durchführbarkeit der fünf Mahlzeiten in der überwältigenden Überzahl der Fälle festhalten und darin für Kind und Mutter eine höchst wichtige Maßnahme erblicken, von der nur auf Grund strikter Indikationsstellung abgegangen werden sollte, worin wir uns auch mit der Mehrzahl — und nicht nur der deutschen — Kinderärzte eins glauben. Denn auch in der ausländischen Literatur

finden wir diese Lehre in zunehmendem Ausmaße vertreten, mit Ausnahme freilich besonders der französischen, in der meist mehr oder weniger weit über die Fünzfzahl hinausgegangen wird. (Vgl. hierüber auch die Übersicht bei CZERNY-KELLER, deren Allgemeingültigkeit aber seither offenbar abgenommen hat.) Die Tendenz zur niedrigen Zahl scheint neuerdings sich besonders in Amerika durchzusetzen, was aus Vorschlägen, wie denen von WILLIAMSON, an der Fünzfzahl festzuhalten und lieber vorübergehende Frühzufütterung einzuleiten, oder aber von EMSLIE, die Zahl der Mahlzeiten im Interesse der berufstätigen Mütter der Intelligenz noch weiter zu vermindern, hervorzugehen scheint. So berichtet die letztere Autorin über 103 Kinder, die mit 4 Mahlzeiten und über 10, die mit nur 3 Mahlzeiten ohne Zufütterung bis zum Alter von 8—9 Monaten ernährt wurden, wobei die Körpergewichtskurven der meisten dieser eingehend beobachteten Kinder noch dazu oberhalb der Normalkurve verliefen. Diese Angaben sind sicher bemerkenswert, denn wenn dem Verfasser — wie sicher vielen anderen auch — zwar die gelegentliche Spontaneinstellung auf 4 und die freilich höchst seltene auf 3 Mahlzeiten etwas Wohlbekanntes ist, so muß es doch überraschen, in einer wie großen Zahl von Fällen die bewußt erstrebte und geförderte Herabsetzung der Mahlzeiten unter die Fünzfzahl erfolgreich sein kann, der gegenüber diese schon fast nicht mehr als das von manchen ehemals — und zum Teil neuerdings wieder — mit Scheu betrachtete Extrem erscheint.

Worin die Vorzüge der grundsätzlichen Fünzfzahl für das Kind bestehen, wird uns unten im Abschnitt über die Ernährungsstörungen bei der Brust noch begegnen. Für die Mutter ist an der wohltätigen Wirkung der ausreichenden Nahrungspausen, namentlich der Nachtpause, sowohl für ihr Allgemeinbefinden wie für ihre Milchbildung gar nicht zu zweifeln; die Herabsetzung der Pausen ist schon bei der Sechszahl für viele Mütter deutlich als Nachteil bemerkbar. Die in Ausnahmefällen auch vom Verf. gestellte Indikation: trinkschwaches Kind, milchschwache Mutter, zu noch weiterer Vermehrung der Mahlzeiten führte nach seinen Erfahrungen selbst im Anstaltsleben — und um wieviel mehr noch in der Familie — stets zu einem ernststen Eingriff in das Befinden der Mutter mit der Gefahr der Entmutigung und Sekretionshemmung, ein Umstand, der den dringenden Hinweis enthält, hier auf anderen Wegen sein Auskommen zu finden. Die zweifellos bestehenden Anzeigen zur Vielzahl der Nahrungsdarreichungen bei Frühgeburten und schweren Krankheitsfällen, von denen hier nicht näher die Rede sein soll, dürften demnach ihre Erfüllung kaum anders als durch das Mittel der Ernährung mit abgezogener Frauenmilch finden.

Ähnlich wie man von einer grundsätzlichen Übereinstimmung in der Erkenntnis von dem Werte der 5 Mahlzeiten sprechen kann, gilt auch im allgemeinen die Vorschrift des nur einseitigen Anlegens bei einer Stillung. Indessen nicht ohne bemerkenswerte Ausnahmen. So hält PFAUNDLER für den Beginn der Lactation das doppelseitige Stillen ungeachtet der theoretischen Gegenründe für praktisch empfehlenswerter. Vielen, so auch FINKELSTEIN, gilt die doppelseitige Stillung berechtigt, wenn eine Brust nicht ausreicht oder das Kind sich an einer Brust nicht sättigt. Diese einfache Fassung ist indessen nicht ohne weiteres zu akzeptieren. Vielmehr ist LEDERER beizupflichten, wenn er zwischen den beiden Fällen der Hypogalaktie und der unvollkommenen Trinkleistung des Kindes an ausreichend milchreicher Brust differenziert, und wenn er nur im ersteren Falle die doppelseitige Stillung empfiehlt, im letzteren

dagegen davor warnt; für gewisse günstig liegende Fälle der letzteren Art könnte man aber immerhin dieser Warnung entgegenhalten, daß auch eine regelmäßige und erfolgreiche künstliche Entleerung der erstgetrunkenen Brust nach dem Anlegen das doppelseitige Trinken für die Entwicklung der Lactation unbedenklich macht, und so dem Kinde doch zu seinem Rechte verholfen werden kann.

Die unbedingtere Anzeige zum doppelseitigem Anlegen liegt aber freilich in der *wirklichen* Hypogalaktie, bei der *nur* auf diese Weise der erreichbare Höchstertrag erzielt und das mindest erforderliche Quantum einer Zufütterung bestimmt werden kann, sowie bei der Pseudohypogalaktie bis zum Zeitpunkt der *mit* auf diese Weise herbeizuführenden Heilung. Darüber hinausgehend läßt BESSAU überhaupt nur bei sehr großen Brüsten einseitig stillen, bei kleineren dagegen doppelseitig unter der Voraussetzung, daß eine ausreichende Entleerung stattfindet. Verf. bekennt sich als sehr geneigt, diesem Verfahren zuzustimmen und es sogar bisweilen auch noch auf größere Brüste auszudehnen, wobei sich zeigt, daß entgegen der theoretischen Erwartung nur eine kleinere Zahl der wirklich auf die Höhe der Lactation gelangten Milchdrüsen sich in ihrem Ertrage gegen das doppelseitige Anlegen sehr empfindlich erweist. Etwa bemerkbare Gefahr des Rückganges ist dabei schließlich schon durch mehrmalige gute künstliche Entleerung vor der Nachtpause oder selbst durch vorübergehende Rückkehr zur einseitigen Stillung abzuwenden. Auf Grund solcher Erfahrungen wird man von Fall zu Fall mit nicht allzuviel Bedenken, namentlich bei kräftigen und gut trinkenden Säuglingen, die Doppelstillung gestatten, ja sogar empfehlen können, namentlich dann, wenn die sonst achtstündige Pause für jede Seite zur unangenehm empfundenen Spannung der Brust führt. Bei der Doppelstillung kommt es naturgemäß niemals zu einer derart erheblichen Füllung, womit übrigens auch ein kosmetischer Vorteil verbunden ist, auf den bisher anscheinend noch nicht hingewiesen wurde, nämlich der, daß infolge Vermeidung der regelmäßigen maximalen Dehnung der Haut und der dadurch oft verursachten Striaebildung die nach beendigter Stillzeit zurückbleibende dauernde Veränderung der Hautbedeckung der Mammae eine minder hochgradige wird. Unnötig zu sagen, daß dieser Punkt keineswegs im Vordergrund zu stehen, und daß überhaupt jedes nicht streng indizierte Abgehen von der einseitigen Stillung einerseits vor der schiefen Ebene der Pseudohypogalaktie, andererseits vor der Unannehmlichkeit empfindlicher Brustwarzen Halt zu machen hat. Dazu ist aber zu sagen, daß wir gelegentlich in der Literatur sogar der Empfehlung des doppelseitigen Anlegens schlechthin begegnen (SWEET), die aber nach dem vorstehend Ausgeführten nur cum grano salis genommen werden sollte.

Übereinstimmung besteht im großen und ganzen über die obere Begrenzung der Trinkzeit bei jeder Nahrungsaufnahme, die bei 20 Minuten liegen sollte, und nach den einen (PFAUNDLER) bei geringer Trinkleistung auf 25—30 Minuten verschoben werden dürfte — was übrigens zu einem häufigen Mißbrauch in praxi führt —, während andere, wie LEDERER — dem Verf. sich hier anschließen möchte — durch unbedingtes Einhalten der Höchstzeit unter Anwendung gewisser Anregungen die Erziehung der Kinder zu rascherem Trinken anzustreben raten. Beachtenswert sind in dieser Hinsicht neuere Feststellungen aus einer geburtshilflichen Anstalt, in der bei systematischer Reduktion der Trinkzeiten auf wenige Minuten von Anfang an mindestens gleich gute und

bessere Trinkmengen der Neugeborenen erzielt wurden, als bei längerem Anlegen. Hier liegen sicherlich noch erhebliche Möglichkeiten der Prophylaxe der Rhagadenbildung.

Eine letzte in diesem Abschnitt zu berührende Frage ist die nach der Dauer der Stillperiode in den Fällen, in denen nicht der Rückgang der Sekretion auf dem Wege über die Pseudohypogalaktie erst die quantitative Ergänzung und — früher oder später — den Ersatz der natürlichen Ernährung erfordert, oder das Verhalten des Säuglings ihre Korrektur durch Zugaben bestimmter Art nötig macht. Für das Ende der ausschließlichen Stillung geben die meisten deutschen Autoren bis in die neueste Zeit etwa die Wende des ersten Lebenshalbjahres an (6—7 Monate), doch steht die Praxis, wie jeder zugeben wird, hiermit nicht mehr im Einklange, insofern als, offenbar unter dem Einfluß der stark popularisierten Vitaminlehre — und möglichenfalls nicht einmal ohne wirklichen Grund (vgl. oben unter Milchfehler) — Laien und Ärzte in neuerer Zeit allorten dazu übergegangen sind, auch ohne den eigentlichen Zwang der Ergänzung oder Korrektur, also ausgesprochen vorbeugend, von immer früherer Lebenszeit an die Beigabe vitaminhaltiger Nahrungsmittel anzuwenden.

Aber das oben angeführte hohe Grenzalter für eine Beikost zur Brust selbst in neuesten Darstellungen muß auch auffallen angesichts der Erörterung, die bereits im Jahre 1924 ein Autor von Range FINKELSTEINS dieser durchaus erheblichen Frage gewidmet hat. Dieser sieht als spätesten Zeitpunkt für die Beikost den 5. oder 6. Monat, d. h. also im ersteren Falle ein Alter von 4 Monaten, an, empfiehlt aber noch darüber hinausgehend vom 3. Monat an, d. h. also bereits im Alter von nur 2 Monaten, die Beigabe von „einem Teelöffelchen Suppe und einem Krümelchen Gemüse oder Mehlbrei“, um die in diesem frühen Alter leichtere Gewöhnung an einen neuen Geschmack und an ein neues Gefühl auszunutzen.

Verf. darf hier berichten, daß er bereits einige Zeit vor dieser Empfehlung zu einem System übergegangen ist, das im wesentlichen mit dem FINKELSTEINS übereinstimmt, indem er den ersten Ersatz einer Brustmahlzeit durch Brühgrieß mit Gemüsezulagen vom Alter von 6 Monaten der älteren Lehre auf 5 Monate vorverlegte, und für die Zeit etwa von der Mitte des 4. Lebensmonats an täglich einmal — und zwar ohne Anrechnung auf die Zahl der Mahlzeiten und auf die Nahrungsmenge — ähnliche kleine Verabreichungen, wie FINKELSTEIN, aber in noch wesentlich erweiterter Auswahl einführte, die seither in seinem Arbeitsbereiche als „Naschbeikost“ bekannt sind, und neben ihrem tatsächlichen Werte noch die Aufgabe erfüllen, den in dieser Hinsicht über die untere Altersbegrenzung hinaus ausufernden Tendenzen der Laien einen Damm entgegenzusetzen.

Es ist zu erwarten, daß die nächsten Auflagen der Lehrbücher präzisere Angaben über diesen Gegenstand aufnehmen werden.

Übereinstimmung herrscht wiederum — und zwar nicht allein unter den deutschen Autoren darüber, daß sich im dritten Lebensquartal die allmähliche vollständige Entwöhnung von der Brust vollzieht, ohne daß sein Ende etwa eine scharfe Grenze bildet, die vielmehr aus jahreszeitlichen Gründen weiter vor- oder aus sozialen und sonstigen Gründen weiter zurückgerückt werden kann.

Wenn wir auch die Erfahrung ARONS teilen, daß in Ausnahmefällen die unergänzte Brusternährung bis gegen Ende des ersten Lebensjahres gut vertragen werden kann, so muß uns doch immer wieder der krasse Gegensatz eigenartig

berühren, in dem bis in die letzte Zeit die Vorschriften französischer Autoren mit Bezug auf die Dauer der natürlichen Ernährung zu den bisher berichteten stehen. So finden wir hier die ausschließliche Stillung bis zu 10 Monaten, die Teilstillung noch bis 16—18 Monaten, ja sogar je länger, je besser, empfohlen, was unter vielen in der deutschen Pädiatrie geläufigen Gesichtspunkten kaum verständlich erscheint.

IX. Stillschwierigkeiten und ihre Bekämpfung.

Die Stillschwierigkeiten von seiten des Kindes, deren Bedeutung durchgehend darin liegt, daß sie zu einer Beeinträchtigung der Entleerung der Brust führen, sind oben im Abschnitt über Pseudohypogalaktie in ihren alltäglichsten Typen aufgezählt, da sie ja die wesentlichste Entstehungsursache jenes Zustandes bilden; man könnte ihnen zusammenfassend noch alle jene Störungen des Trinkaktes hinzufügen, die nur irgend durch örtliche, also an Nase, Mund, Kiefer sich vorfindende oder im gestörten Allgemeinbefinden oder Verhalten des Kindes beruhenden regelwidrigen oder krankhaften Momente veranlaßt werden. Sie finden sich in den Lehr- und Handbüchern eingehend behandelt und können, wenn auch die Autoren in der Bewertung des einen oder anderen Momentes sich hier und da voneinander unterscheiden, im Rahmen dieses Überblicks nicht im einzelnen durchgesprochen werden.

Nur den hier in Betracht kommenden rein funktionellen Störungen des Kindes seien einige Ausführungen gewidmet, weil über die begriffliche Unterscheidung der hierzu gehörigen Gruppen bei den Autoren nicht vollkommene Klarheit besteht, ohne die aber auch keine Sicherheit über das jeweils verschiedene therapeutische Vorgehen zu gewinnen ist. Es ist auseinanderzuhalten:

1. Trinkschwäche infolge von Debilität und von Erkrankungen.
 2. Trinkungsgeschick infolge noch nicht erlerntem Trinkmechanismus (nicht zu verwechseln mit 3.).
 3. Trinkfaulheit, die neuropathisch bedingte Trinkunlust in ihrer stillschweigenden Erscheinungsform und
 4. die sog. Brustscheu, d. h. die heftige, geräuschvolle Abwehr gegen jedes Anlegen bei gleichfalls konstitutionell abnormen Kindern;
- und zwar sind die Schwierigkeiten zu 1 bis 3 relativ, nämlich geringer oder größer im Verhältnis zur leichteren oder schwereren Entleerbarkeit der Brust, die zu 4 dagegen absolut.

Bezüglich des Vorgehens nun in diesen Fällen gehen die Vorschläge einigermaßen auseinander. Unzureichend saugende Kinder ganz allgemein auf 7 bis 8 Mahlzeiten zu überführen (v. REUSS) wird nicht allgemeiner Zustimmung begegnen. Daß man zwar bei der Gruppe 1 sowohl in dieser Hinsicht als auch in der Frage des doppelseitigen Stillens im Interesse einer ausreichenden Nahrungszufuhr sehr entgegenkommend sein muß, darüber besteht Einigkeit; desgleichen darin, daß auch bei der Gruppe 2 eine Vermehrung der Zahl der Mahlzeiten angezeigt ist, einerseits aus dem gleichen Grunde, andererseits aber, um auf diese Weise die Bahnung der nervösen Reflexvorgänge zu fördern. Dagegen versprechen sich manche von dieser Maßnahme durchaus nichts bei der Gruppe 3 — so MEYER-NASSAU, denen sich Verf. anschließen möchte — während hier sogar LEDERER sowohl vor der Vermehrung der Zahl der Mahlzeiten, wie auch

(vgl. vorstehenden Abschnitt) vor dem Nachgeben der zweiten Brust warnt, um den bewußt anzustrebenden Erziehungserfolg in diesen Fällen nicht zu gefährden.

Hier sei übrigens auf einen kleinen nicht allgemein bekannten Kunstgriff dieses Autors zur Differentialdiagnose zwischen Trinkfaulheit des Kindes und Minderproduktion von Milch aufmerksam gemacht, nämlich die sog. fraktionierte Wägung der Trinkmengen. Im ersten Falle sinken die in gleichen Zeitabständen von z. B. je 5 Minuten vom Beginn des Anlegens an festgestellten Teilmengen nicht ab, sondern halten sich auf etwa der gleichen Höhe, in letzterem Falle, d. h. bei Milcharmut der Mutter, wird das Kind in den ersten 5 Minuten alles oder fast alles trinken, in den zweiten 5 Minuten fast nichts und weiterhin gar nichts mehr¹. Diese Methode sei besonders auch denen empfohlen, die etwa die neuerdings von BEUMER aufgestellte Behauptung nachprüfen wollen, daß Trinkfaulheit eines sonst gesunden Kindes eine Rarität sei, und daß dem von den Müttern so bezeichneten Phänomen fast regelmäßig Milchmangel zugrunde liegt.

Daß in den Fällen von Trinkfaulheit beim Beharren auf dem Grundsatz der 5 Mahlzeiten eine Löffelnachfütterung — sei es von bereits vorrätig gehaltener abgezogener Brustmilch, sei es eines am besten konzentrierten Nahrungsgemisches — erforderlich werden kann, bedarf kaum der Erwähnung.

Übereinstimmung herrscht darin, daß bei unseren ersten 3 Gruppen unter der Voraussetzung eines Hand in Handgehens mit ausreichender Sorge für manuelle oder mechanische Entleerung der Brust und für Beruhigung der Mutter die genannten stilltechnischen Maßnahmen zur allmählichen Überwindung der Schwierigkeiten einschließlich der Gefahr der Pseudohypogalaktie führen.

Ebenso unsicher hingegen, ja geradezu ungünstig gilt ganz allgemein — soweit Verf. sieht, mit der alleinigen Ausnahme PFAUNDLERS — den Autoren die Prognose bei der letzten Gruppe, den sog. Brustscheuen, bei denen jede Mahlzeit zur tumultuarischen Szene wird und wo alle erdenklichen Versuche, von denen der mit dem Saughütchen vielleicht als erster empfohlen werden kann (LEDERER), Anwendung fanden und nicht selten fehlschlügen. Gelegentlich scheint die Abnormität bei Angewöhnung gewisser geradezu perverser Trinkgewohnheiten, wie Trinken im Dunklen (FELDSTEIN) oder — in der Erinnerung des Verf. — Trinkenlassen im Umhergehen der Mutter, oder bei Musik und anderem mehr zu weichen, worauf bisweilen die durch das Verhalten des Kindes terrorisierte und zermürbte Mutter schließlich verfällt. In der Mehrzahl der Fälle bleibt aber der Erfolg aus, und so kommt es bald zum Ende der Stillung, wenn nicht die Mutter — unter der Voraussetzung einer leichtgehenden Brust und einer unbegrenzten Hingabe an ihre Nährpflicht — auf den Ausweg indirekter Dauerernährung hinauskommt, wie Verf. dies gerade in derartigen Fällen bisweilen erlebte.

Hier ist vielleicht der Ort, auf die insbesondere bei den durch den Zustand und das Verhalten des Säuglings hervorgerufenen Stillschwierigkeiten ausschlag-

¹ Das kleine Buch von LEDERER sei hier besonders hervorgehoben. Der Autor schöpft sichtlich aus dem Vollen und darf in seinem Vorwort mit vollem Recht darauf hinweisen, daß er dem Praktiker manchen aus der Praxis gewonnenen Wink bieten kann, den dieser in den Lehr- und Handbüchern vergebens suchen wird.

gebend wichtigen Methoden der künstlichen Entleerung der Brustdrüse einzugehen.

Von der Mehrzahl der Autoren scheint dabei dem manuellen Verfahren der Vorzug gegeben zu werden mit Ausnahme bei flachen oder kegelförmigen und dabei zugleich sehr prall gefüllten Brüsten, an denen man auf diese Weise weniger gut zum Ziele kommt. Es werden verschiedene Arten des Abdrückens ausführlich beschrieben; die meisten werden so geübt, daß die ausführende Person der Mutter gegenüber sitzt und einhändig oder zweihändig arbeitet. Ohne Eulen nach Athen tragen zu wollen, darf der Verf. hier kurz seine eigene Technik, die sich von allen beschriebenen völlig unterscheidet, und sich ihm dabei seit Jahrzehnten bestens bewährt und deshalb in seinem Arbeitsbereiche einige Ausbreitung gefunden hat, kurz angeben. Sie wird so geübt, daß der Ausführende seitlich hinter der sitzenden Mutter steht und die Brust der betreffenden Seite über die Schulter der Frau hinweg zwischen Daumen und kleinem Finger seiner einen, und zwar der ungleichnamigen Hand von oben her an der Basis umfaßt und nun die Reihe der zum Daumen opponierten Finger sich im Druck einander ablösen läßt, wobei eine Art von peristaltischer Bewegung resultiert, die, fortgesetzt wiederholt, das Sekret von der Peripherie zum Zentrum hin bewegt, wo es sich in den Sinus lactiferi sammelt und aus ihnen durch einen gelegentlich dazwischen geschalteten leicht umfassenden Druck etwa im Bereiche der Grenze des Warzenhofes nach außen entleert werden kann; freilich eignet sich das Verfahren vorzugsweise für Hände mit einigermaßen langen und kräftigen Fingern.

Die mechanische Entleerung der Brust scheint im Laufe der letzten Zeit technische Fortschritte gemacht zu haben, die sich im wesentlichen an die ABTSche elektrische Milchpumpe anlehnen, deren Erfolge nach amerikanischen Berichten (ABT, TARR) denen mit älteren Verfahren weit überlegen sein sollen. Ähnliches wird von dem SCHEERSchen gleichfalls elektrischen und weiteren deutschen durch Wasserstrahlpumpen (THÖNES u. a.) betriebenen Saugapparaten gerühmt¹, worüber dem Verf. trotz einiger Gelegenheiten zu vergleichender Beobachtung ein abschließendes Urteil nicht zusteht. Ihm scheint die JASCHKEsche Milchpumpe — in Ergänzung des auch für ihn in erster Reihe stehenden manuellen Verfahrens — einstweilen noch das Wünschbare zu leisten.

Erwähnt sei hier eine weitere amerikanische Erfindung, zu deren Nachprüfung bisher weder der Verf., noch soweit bekannt geworden, andere deutsche Kinderärzte Gelegenheit hatten, nämlich der sog. „Brustfütterer“ nach MOORE und DENNIS, eine Flasche mit Schlauch, der beim Saugen an der Brust in den Mundwinkel des Kindes zu liegen kommt, so daß dieses an beiden zugleich saugen kann, was bei Kindern, die an der Brust schlecht trinken, zu einer verstärkten Saugarbeit führen soll.

Als ein Weg endlich, verschiedenen, teils funktionellen, teils organischen Trinkschwierigkeiten von seiten des Kindes abzuhelpen, erscheint einer Anzahl französischer Autoren (DESFOSSÉS, COMBY) die von ROBIN empfohlene Stillung bei aufrechter Haltung des Kindes, wie sie bei Affen und bei Naturvölkern stattfindet, weil damit eine erleichterte und den Saugakt begünstigende Atmung

¹ Vgl. das Literaturverzeichnis.

verbunden sei, ein gleichfalls in Deutschland anscheinend noch nicht nachgeprüftes Verfahren.

Wenn nun freilich alle diese Technizismen zur Förderung der Brustentleerung durch den Säugling oder zur künstlichen Entleerung nicht imstande sind, die drohende Pseudohypogalaktie zu verhindern, oder der bereits im Beginne stehenden Einhalt zu gebieten, so gibt es nach übereinstimmendem Urteil immer noch eine ultima ratio, ein letztes Mittel, das, nicht allzu spät angewendet, den Erfolg verbürgt, das ist die gründliche und genügend lange fortgesetzte Entleerung der Brust durch einen gut und kräftig saugenden, natürlich einwandfrei gesunden anderen Säugling oder — was noch wirksamer, aber freilich noch seltener leicht durchführbar — durch eine Mehrzahl solcher Säuglinge. Keinerlei Schwierigkeiten bereitet allerdings die Anwendung dieses Mittels einem Anstaltsleiter, der stets über zahlreiche solcher Kinde mit Zustimmung ihrer Mütter verfügen kann. Das Vorgehen des Verf. besteht in diesem Falle darin, daß er die zu behandelnde Mutter, nachdem das eigene Kind zunächst beide Brüste weit-möglichst entleert hat, zur Stillzeit in der Anstalt erscheinen läßt, worauf nun von den anwesenden hungrigen Säuglingen an jeder Seite 2—3 trinken, ehe sie bei der eigenen Mutter angelegt werden. Dies wird an zwei weiteren aufeinanderfolgenden Tagen noch je einmal, im ganzen also dreimal durchgeführt mit dem Ergebnis, daß bereits während dieser Zeit, manchmal aber auch erst unmittelbar danach, ein Wiederanstieg der Milchsekretion einsetzt, dessen Aufrechterhaltung mit einfacheren Mitteln dann keine besonderen Schwierigkeiten mehr macht. Besonders groß ist der Erfolg, wenn die Par force — Entleerung etwa vor der Nachtpause durchgeführt werden kann, weil sich der starke dadurch gesetzte Sekretionsreiz während derselben besonders gut auszuwirken scheint. Hier genügt bisweilen ein einmaliger derartiger Anstoß zum erfolgreichen Wiedereingangbringen der Lactation. Daß das ganze Verfahren, wenn vom Vertrauen der zu behandelnden Mutter zum Arzt und der von ihm angeratenen Maßnahme getragen, besonders gut wirkt, kann keinem Zweifel unterliegen. Sein Erfolg ist aber auch bei skeptischen und mißtrauischen Persönlichkeiten sicher erweisbar. Zur Durchführung gehört natürlich auch, daß man die Mutter während der 3 Tage zum Ausgleich der bei ihr von den Anstaltskindern getrunkenen Milch und darüber hinaus noch in Rücksicht auf den beim eigenen Kinde eingetretenen Notstand mit einem ausreichenden Quantum abgezogener Frauenmilch zur Nachfütterung versieht. Nach Abschluß der Aktion wird sie diese nicht mehr brauchen.

Ein gleiches Verfahren kommt übrigens in Betracht, wenn bei aus irgendwelchen Gründen gebotener Teilstillung (s. u.) das Niveau der Milchleistung sich nicht auf der gewünschten Höhe erhält; hier kann man leicht durch einige jeweils im Abstände von ein paar Wochen eingeschaltete aufeinanderfolgende Entleerungstage die Herstellung des Status quo — und mehr als das — erreichen.

Wenden wir uns nun den Stillschwierigkeiten von seiten der Mutter zu, so gelten die anatomischen Abweichungen der Brustwarze — die harte, die übergroße, die Hohl- und die Schlupfwarze — im allgemeinen, mit Ausnahme der schwersten Formen, als nicht unüberwindbar, und zwar vorzugsweise dank der Hilfe des Stillens mit Warzenhütchen, von denen das STERNSche „Infantibus“ und das von SCHICK angegebene gläserne — Vorbedingung gute Ausbauchung an der Basis! — am meisten empfohlen werden.

Die nervöse Hyperästhesie der unverletzten Warze weicht — nach übereinstimmenden Erfahrungen — bald der antineuralgischen oder der anästhesierenden Behandlung, bald beim Stillen mit Warzenhütchen, aber niemals wohl ohne Miteinsatz größtmöglicher suggestiver Beruhigung und Vertröstung auf das Ende der ersten Stillwochen, nach deren Ablauf in der Tat vielfach ein Spontanrückgang dieser Beschwerden eintritt. Ein Rest von Stillenden freilich erweist sich — auch nach den Erfahrungen des Verf. — alledem gegenüber unzugänglich und rettet sich günstigsten Falles durch den Notausgang der indirekten Stillung oder — was wohl der Regel entsprechen dürfte — durch Übergang zur künstlichen Ernährung.

Zahlenmäßig weit größere Bedeutung als den vorgenannten Hindernissen kommt den überaus häufigen Rhagaden der Brustwarze zu. Wenn wir aus der Fülle der zu ihrer Vermeidung von vielen Seiten angegebenen Vorschriften das wohl allgemeinst Gültige zusammentragen wollen, so steht obenan der weitgehende Verzicht auf die schon während der Schwangerschaft und auch nachher angeratenen abhärtenden und desinfizierenden Maßnahmen; nur auf Beobachtung der einfachsten Sauberkeitsregeln und namentlich einer sorgfältigen Trocknung der Brustwarze nach dem Stillen kommt es an.

Ferner wirkt sicher vorbeugend das möglichst seltene Anlegen, woraus sich die Forderung ergibt, von der Fünfzahl der Mahlzeiten und der einseitigen Stillung nur nach den strengen im vorigen Abschnitt aufgestellten Indikationen abzugehen und die etwaige Gegenanzeige von seiten der Warzen nicht unbeobachtet zu lassen.

Wichtig ist ferner die Einhaltung der festgesetzten Höchstdauer der einzelnen Mahlzeit, erstrebenswert sogar eine durch Erziehung und Gewöhnung zu erreichende möglichste weitere Verkürzung.

Übereinstimmung herrscht über die ursächliche Bedeutung des Stillens in Rückenlage für die Entstehung der Schrunden; daher wird allgemein auf frühestmögliches Loskommen von dieser Stilltechnik Gewicht gelegt.

Zur Zeit des stärksten Milcheinschusses wird ferner die Herabsetzung der Hautspannung durch Abpumpen vor der Brustmahlzeit als Mittel zur Verhütung von Einrissen empfohlen.

Endlich besitzt das Tragen von Schutzhütchen, wie sie aus Glas und aus Aluminium (cave Blei!) angegeben sind, nach verschiedenen Berichten einen erheblichen prophylaktischen Wert.

Dahingestellt, ob die Befolgung aller dieser Vorschläge vereint die Rhagadenentstehung restlos verhindern würde; Tatsache ist, daß uns die Literatur in gleicher Reichhaltigkeit wie zur Prophylaxe, auch Anweisung zur Therapie der nicht verhinderten Rhagaden an die Hand gibt.

Die Schwierigkeit, auch hier einen Querschnitt durch den Stand der Lehre zu geben, ist begreiflicherweise groß. Gegenüber denen, die hier ohne weiteres zur Stillung mit Warzenhütchen raten, sei an den interessanten und zweifellos in oft überraschender Weise zutreffenden Vergleich PFAUNDLERS mit dem Durchreiten, das am raschesten im Sattel heilt, erinnert; Zurückhaltung scheint aber hier namentlich auch deshalb geboten, weil das Warzenhütchen meist verschlechterte Bedingungen für die vollkommene Brustentleerung schafft.

Rhagaden *ohne* Hyperästhesie werden sich meist durch geeignete örtliche Behandlung und zweckentsprechende Stilltechnik beherrschen lassen. Rhagaden

mit Hyperästhesie erfordern die Beachtung der oben bei Erörterung dieser letzteren besprochenen Gesichtspunkte, zu denen hier nach vielfach übereinstimmenden Hinweisen die Notwendigkeit des Aussetzens einzelner Mahlzeiten oder selbst des Aussetzens der direkten Stillung durch einige Tage hindurch hinzutritt; gerade übrigens bei derartigen Gelegenheiten konnte Verf. nicht selten den Übergang zur indirekten Dauerstillung beobachten, wenn die Mütter im Hochgefühl des Erlöstseins von den Qualen des direkten Stillens den Entschluß zum erneuten Anlegen nicht aufzubringen vermochten, nachdem sie sich erst einmal davon überzeugt hatten, daß es ihnen gelingen würde, ihre durchaus ernst genommene Mutterpflicht dem Kinde gegenüber auch auf dem neuen, wenn auch ungewöhnlichen und gleichfalls mühevollen, aber doch wenigstens schmerzlosen Wege zu erfüllen.

Zu den Stillschwierigkeiten von seiten der Mutter zählt ferner die Mastitis, von der übereinstimmend von vielen Seiten bestätigt wird, daß ihr häufiges Auftreten bei den stillenden Müttern in der Familie mit einem nahezu völligen Fehlen bei den in den Anstalten Stillenden in einem eigenartigen Kontrast steht, offenbar deshalb, weil die hauptsächlichsten Entstehungsursachen, nämlich Milchstauung und Rhagadenbildung bei der letzteren Gruppe infolge der in der Anstalt geübten dauernden Überwachung und Regelung des Stillvorganges zu den Seltenheiten gehören.

Von alters her differierten die Ansichten darüber, ob und wie weit mit dem Auftreten der Mastitis die Fortsetzung des Stillgeschäftes zu vereinen sei. Auch heute noch gehen die Stimmen der Literatur hierüber einigermaßen auseinander.

Der ältere CZERNY-KELLERSche Rat, bei der Mastitis auch trotz Absceßbildung unentwegt weiter stillen zu lassen, findet unter neueren Autoren nur noch in BESSAU einen Vertreter. Das entgegengesetzte, ehemals hauptsächlich von Gynäkologen und Chirurgen teils in einer gewissen souveränen Geringschätzung der Belange des Säuglings, teils aber auch im Interesse des Krankheitsverlaufes selbst geübte Verfahren, schon beim ersten Beginn der Mastitis abzusetzen, bzw. nur zur Vermeidung stärkerer Stauung die Milch mit Vorsicht ein wenig abzuziehen, wird bemerkenswerterweise auch von FINKELSTEIN gelehrt, und wird auch von anderen Autoren (JOST, SCHREINER, RUNGE) empfohlen. Und dies geschieht nicht etwa nur im Interesse der Mutter, sondern auch mit Rücksicht auf das Kind, das — nach RUNGE — auch bei nicht abzcedierender Mastitis durch das Auftreten von septischen Erkrankungen (wenigstens *ein* Fall von Peritonitis in gesichertem Zusammenhange!) gefährdet erscheint. Andere wieder erwarten, ohne einen Schaden für das Kind zu gewärtigen, in beginnenden leichten Fällen von der ununterbrochenen Stillung einen günstigen Verlauf der Entzündung (LEDERER, GROSSER) oder sie sind überhaupt an sich für die Fortsetzung, indessen nicht länger als bis zur eingetretenen Absceßbildung, weil sie in diesem Falle auf Grund von unglücklichen Einzelfällen, die durch Aufnahme des Eiters entstehende Gefahr schwerer Allgemeininfektion (MARFAN, PFAUNDLER) oder auch nur die Möglichkeit des durch Oberflächenkontakte vermittelten Auftretens von Pyodermien, Furunkeln und Erysipel (MEYER-NASSAU) fürchten.

Über die Verpflichtung, nach eingetretener Absceßbildung nicht mehr anzulegen, kann heute ein Zweifel schlechterdings nicht mehr bestehen, zumal

dies ja bei der interstitiellen Mastitis auch im Interesse der Mutter unerlässlich erscheint. (v. JASCHKE, MEYER-NASSAU). Wie weit man im Interesse des Kindes, d. h. auf Grund der gewiß ungemein seltenen Vorkommnisse von Infektion desselben bereits früher unterbrechen soll, dürfte Temperamentssache sein. Will man es nicht riskieren und gleichwohl den Vorteil der möglichst ausgiebigen Brustentleerung für die Rückbildung beginnender Mastitis nicht missen, so wäre nachhaltige künstliche Entleerung und Verwendung der abgekochten Milch die Methode der Wahl. Verf. selbst steht in dieser Frage seit langer Zeit auf dem Standpunkte der bis zur etwaigen Absceßbildung, aber nicht länger, durchzuführenden Stillung und sieht sich einstweilen an der Beibehaltung desselben nicht gehindert.

Als letztes, alle sonstigen bisher besprochenen Stillschwierigkeiten, sowohl die von seiten des Kindes wie die von seiten der Mutter, stets steigernes Moment, sei hier die sog. Schwergiebigkeit mancher Brüste erwähnt, d. h. eine schwere Entleerbarkeit des in ausreichender Menge gebildeten Sekretes. Sie kann bisweilen einfach nur darauf beruhen, daß eine jeweils zu Beginn des Trinkaktes vorhandene allzu pralle Spannung den Säugling an der Erfassung der Brustwarze hindert; ferner wird neuerdings für gewisse Fälle eine anatomische Erklärung in einer nicht rechtzeitig, sondern erst allmählich eintretenden Ausbildung der Sinus lactiferi gefunden (SEITZ). Für die größte Mehrzahl dürfte indessen der neuromuskuläre Charakter der Erscheinung Gültigkeit behalten, vermöge dessen bisweilen eine spastische Zusammenziehung der araeolären Schließmuskulatur — der spastischen Obstipation vergleichbar — auftritt, die den Austritt der Milch erschwert und sich in der Regel auf psychischen Impuls hin geradezu zum Brustwarzenkrampf (STETTNER) steigern kann. Verf. gelang es bisweilen, bei nervösen Frauen mit besonders langer Brustwarze diese Schließmuskelnkontraktur zu sehen, wobei die eintretende Verschmälerung an der Basis der Warze dieser geradezu eine pilzförmige Gestalt verleiht, die sich gelegentlich unter den Augen des Beobachters zurückbildet.

Diese Labilität in der Entleerbarkeit der Brust findet sich anscheinend bei den gleichen Frauen, bei denen auch eine besonders ausgesprochene Beeinflussbarkeit ihrer Sekretion — im negativen wie im positiven Sinne — besteht; beide Erscheinungen in ihrem Nebeneinander und ihrem voneinander unabhängigen Wechsel können die Beurteilung der Stillfähigkeit und des Stillvermögens im Einzelfalle oft außerordentlich erschweren. Die gegebenenfalls durchaus erfolgreiche Therapie dieser neuromuskulären Form der Schwergiebigkeit kann natürlich nur auf dem gleichen Gebiete liegen, wie die der an und für sich von ihr unabhängigen nervösen Sekretionshemmung.

X. Teilstillung.

Dieser von PFAUNDLER eingeführte Ausdruck ist eine brauchbarere Bezeichnung für das, worauf es hier ankommt, als die mehr wortgetreue Übersetzung des *Allaitement mixte* mit Zwiemilch oder Zweimilch (FINKELSTEIN), weil Teilstillung auch die Fälle milchfreier Zufütterung einschließt. Vor 2—3 Jahrzehnten in Deutschland noch wenig bekannt und geübt und unter dem französischen Namen erst allmählich eingebürgert, wird das Verfahren von allen Seiten übereinstimmend zur Erfüllung mannigfacher Anzeigen warm empfohlen

und seine hohe Überlegenheit gegenüber der gegebenenfalls in Frage kommenden ausschließlich künstlichen Ernährung hervorgehoben. So rühmt PFAUNDLER die geradezu fermentartige Wirkung von 100—200 g Frauenmilch pro Tag, neben denen alles mögliche sonst Unverträgliche vertragen wird, und lesen wir bei FINKELSTEIN: „Bedeutet doch selbst eine Wenigkeit Frauenmilch eine sehr große Vermehrung aller Bürgschaften für das Gedeihen.“ Eigenartig berührt demgegenüber eine Stimme aus der Heimat des Allaitement mixte (COMBY), die, freilich auch dort vereinzelt (vergl. z. B. TERRIEN) mit besonderem Nachdruck die Nachteile und Gefahren dieses Regimes gegenüber der ausschließlichen Stillung betont und daher — um nur auf jede Art die Zufütterung zu vermeiden — arbeitenden stillenden Müttern empfiehlt, fünf Mahlzeiten von Abend bis früh und nur eine Mahlzeit am Tage zu geben!

Die Teilstillung tritt uns unter einer ganzen Reihe verschiedener Gesichtspunkte und Indikationen entgegen.

1. Bei der sichergestellten echten Hypogalaktie.
2. Als bewußt eingeleitete nur vorübergehende Zufütterung in der ersten Lebenszeit bei zögernder Entfaltung der Brustdrüsensekretion.
3. Während der normalen Entwöhnungszeit vom etwa 6. bis etwa 10. Lebensmonat.
4. Während eines pseudohypogalaktischen Stadiums, und zwar a) aus psychologischen Gründen für die Mutter, b) zur einstweiligen Vermeidung erheblicherer Unterernährung, c) nach Verzicht auf Wiederherstellung der vollen Milchbildung.
5. Aus gesundheitlichen Gründen zur Schonung der Mutter.
6. Aus sozialen Gründen bei teilweiser Behinderung der Mutter.
7. Nicht — wie bei 1 bis 6 — nur zur quantitativen Ergänzung der Frauenmilch, sondern zu ihrer qualitativen Korrektur bei nicht gedeihenden Kindern.

Zu 1. Wie BESSAU es zutreffend ausdrückt, sollte unzureichende Sekretion nie zum Entwöhnen, sondern stets nur zur Teilstillung führen; man könnte, im Hinblick auf die einleitend hervorgehobenen Hinweise PFAUNDLERS und FINKELSTEINS, hinzufügen, auch dann, wenn die Sekretmengen 100 bis 200 g pro Tag nicht übersteigen. Zu Unrecht begegnen wir in manchen Darstellungen und namentlich auch in der Praxis der Auffassung, daß man bei einer anlagemäßig so ungünstig ausgestatteten Brustdrüse allzubald ein völliges Einstellen ihrer Tätigkeit gewärtigen müsse. Das Umgekehrte trifft zu, und zwar aus klarliegenden physiologischen Gründen: Die Teilstillung in derartigen Fällen erweist sich oft von besonders solidem Bestande, weil die vollkommene Entleerung der in geringerer Menge gebildeten Milchmengen durch das hungrige Kind mit größerer Sicherheit erfolgt und so der Reiz zur Sekretbildung maximal bleibt. Es liegt auch durchaus nicht so, daß die Mehrzahl der zugefütterten Kinder an der Brust schlechter trinkt; ein Teil von ihnen trinkt sogar besser (v. REUSS). Für andere freilich ist das Gegenteil zuzugeben, wobei dann allerdings für künstliche Hilfe bei der Entleerung Sorge zu tragen wäre, wodurch aber die Teilstillung sicher mindestens über die ersten Wochen hinaus zu retten ist. Merkwürdig verschieden sind die Auffassungen, ob die zweckmäßigere Form der Durchführung der Teilstillung die abwechselnde Verabreichung von Mahlzeiten an der Brust und mit der Flasche, oder das jedesmalige Anlegen

mit darauffolgender Nachfütterung ist. Ein Teil der Autoren rühmt dem einen, der andere dem anderen Modus die gleichen Vorteile, also z. B. die geringere Verschlechterung der Saugtechnik des Kindes, die geringere Beeinträchtigung des Vertrauens der Mutter in ihre Stilleistung u. a. m. nach, während die dritten wieder beide Verfahren nebeneinander gelten lassen wollen. Verf. ist — mit PFAUNDLER, FINKELSTEIN, LANGSTEIN, LEDERER u. a. — ohne Bedenken für die Methode des Nachfütterns, falls nicht äußere Gründe zu anderer Regelung Anlaß geben. Die Verschiedenheiten der Ansichten rührt wahrscheinlich davon her, daß die Empfindlichkeit der Brüste gegen Schwankungen der Entleerung, und zwar auch in ihrem zeitlichen Verlauf individuell verschieden sein dürfte, und daß auch auf diesem Gebiete die Unterscheidung zwischen echter und scheinbarer Hypogalaktie eine nicht immer genug beachtete Rolle spielt. Gerade übrigens bei den echten Hypogalaktien würde die Durchführbarkeit der Teilstillung noch relativ am wenigsten unter dem Wechsel von Brust- und Flaschenmahlzeiten zu leiden brauchen.

Zu 2. Es besteht darin Übereinstimmung, daß man in Fällen von verspätetem Einschließen der Milch oder von allmählicher aber verlangsamter Entwicklung der Milchsekretion weder zu früh zufüttern soll, weil um diese Zeit noch kein Anlaß zur calorischen Vollzufuhr besteht, und die Entwicklung des Saugmechanismus nicht gefährdet werden möchte, noch auch zu spät, um jede Schädigung des Neugeborenen durch Unterernährung zu vermeiden. Je nach der Einstellung des Autors wird bald mehr vor dem zu spät, bald mehr vor dem zu früh gewarnt. Versuchen wir, für den optimalen Mittelweg einige Richtlinien zu gewinnen, so wollen MEYER und NASSAU die bis zum 10. Lebens-tage physiologisch bedingte Unterernährung, wenn sie fort dauert, jedenfalls spätestens von der dritten Lebenswoche an ausgleichen; bei LEDERER finden wir die Anzeige zur künstlichen Zufütterung in der ersten Lebenswoche — von ganz elenden debilen Kindern und bei völliger Agalaktie abgesehen — verneint; FINKELSTEIN warnt vor der Lehrbuchregel, ohne weiteres bis zum Ende der ersten oder bis in die zweite Woche hinein abzuwarten, was nur bei einem geringen Fehlbetrag zulässig sei und erinnert an die Gefahr des Hungerkollapses; auch BESSAU ist nur dann für längeres Abwarten (unter Teezufuhr), wenn auf die rasche physiologische Abnahme nur noch eine solche in ganz allmählichem Tempo folgt. HOLMAN ist für Zufütterung am 5. bis 6. Lebens-tage, wenn der Säugling 3 Tage nach der physiologischen Abnahme weiter abgenommen hat.

Dies führt zu den vielfach auch aus dem Auslande kommenden Stimmen, die zum Teil eine mögliche Vermeidung der physiologischen Abnahme und eine möglichst rasche Wiedererreichung des Geburtsgewichtes für schlechthin erstrebenswert halten, während sich die deutschen Autoren im allgemeinen in Abkehr von der älteren Auffassung heute mit der Einholung des Gewichtsverlustes in 2—3 Wochen begnügen. So tritt GROSSER für alsbaldige Zufütterung von Dubo ein, was nach seiner Erfahrung den Säugling nicht verwöhnt, sondern ihn stärkt und saugkräftiger macht. BRUCE erreicht durch Trockenmilchzufütterung geringere initiale Abnahme und raschere Wiederherstellung des Geburtsgewichtes. BACHMANN bringt eine Zusammenstellung, aus der sich ergibt, daß ohne alle Zufütterung der Gewichtsverlust 9% beträgt, bei bloßer Wasserzufuhr nur 7% und bei Zufütterung von Nahrungsmischungen

(darunter auch 10% Zuckerlösung) nur 5%. Von den so ernährten 3 Gruppen von Kindern hatten bei der Entlassung aus der Entbindungsanstalt von der ersten nur 40%, von der zweiten 44% und von der dritten 69% das Anfangsgewicht wieder erreicht.

Wenn wir von den durch die letztgenannten Autoren vertretenen Bestrebungen absehen, so wird es wohl darauf hinauskommen, daß selten vor Ende der ersten Woche zugefüttert und kaum länger als bis zum Ende der zweiten damit gewartet werden sollte, um die Unterernährung des Säuglings innerhalb vernünftiger Grenzen zu bekämpfen. Selbstverständlich ist etwa zur Verfügung stehende Frauenmilch für diesen Zweck jedem künstlichen Gemisch vorzuziehen.

Zu 3. Über die Teilstillung innerhalb der normalen Entwöhnungszeit wäre dem oben in dem Abschnitt über die technische Durchführung der natürlichen Ernährung Gesagten wenig hinzuzufügen. Von selbst versteht sich, daß hier allein die Wechselstillung und nicht die Nachfütterung in Betracht kommt. Eine gewisse Aufmerksamkeit wird daher, wofern die Absicht einer Ausdehnung der Teilstillung bis zum planmäßigen Endtermin besteht, der Möglichkeit der Entwicklung einer Pseudohypogalaktie gewidmet werden müssen.

Zu 4. Bei den Fällen von Pseudohypogalaktie in Kombination mit mehr oder weniger ausgesprochener Maternitätsneurose wird aus psychotherapeutischen Gründen — und zwar sowohl für die Neurose, als auch für die durch sie gefährdete Lactation — eine Zufütterung oft nicht zu umgehen sein, auch wenn die Indikation für das Kind sie eigentlich nicht streng fordern würde. In vielen derartigen Fällen liegt diese Indikation indessen vor; hier sieht man in der Tat, wie oft hervorgehoben wird, die infolge von Unterernährung nachlassende Saugkraft des Kindes unter dem Einflusse der Zugabe wie nach einem Analepticum ansteigen und die Lactation auf diese Weise sich wieder heben, sofern die hierfür sonst in Betracht kommenden Voraussetzungen gegeben sind. Geschieht dies nicht, so bleibt freilich nichts anderes übrig, als die Teilstillung im Wege der Resignation auf immer kleiner werdende Anteile der mütterlichen Nahrung solange wie möglich aufrecht zu erhalten und schließlich zu beenden.

Zu 5. Von Fall zu Fall wird es, je nach übereinstimmenden Erfahrungen, unumgänglich sein, schonungsbedürftige Mütter durch Einführung von Teilstillung zu entlasten. Haben wir oben bei der Frage der Stillverbote die große Relativität der Bedeutung der meisten Krankheitszustände der Mütter hervorgehoben, so gelten entsprechende Gesichtspunkte natürlich auch während der Durchführung der natürlichen Ernährung. Als eine besondere Indikation werden die Fälle von inaktiver oder latenter Tuberkulose hervorgehoben (v. REUSS), bei denen man sich zunächst auf den Standpunkt der Stillurlaubnis gestellt hatte, wo sich aber doch nach einiger Zeit der Rückzug auf die Teilstillung ratsam erweist. In mannigfachen anderen Fällen wird es ähnlich liegen; auch interkurrente Erkrankungen können zur vorübergehenden Entlastung durch Teilstillung auffordern, und endlich wird bei zahlreichen Frauen der mehr subjektiv zu begründende Wunsch hiernach Berücksichtigung finden müssen. Mit Recht weisen MEYER-NASSAU darauf hin, daß bei vielen Frauen die Zufütterung die psychologische Methode sei, um sie überhaupt zum Stillen zu

bringen und beim Stillen zu erhalten, während GROSSER den gleichen Gedanken in der Form ausdrückt, daß die Stillpropaganda nicht nur durch leichtfertige Zufütterung, sondern auch durch Prinzipienreiterei bei der Verweigerung von Zufütterung gehemmt werde. Verf. darf hier vielleicht auf einen Weg der Entlastung subjektiv schonungsbedürftiger stillender Mütter hinweisen, der sich ihm häufig als sehr wertvoll erwiesen hat, nämlich den alleinigen Ersatz der ersten Frühmahlzeit durch künstliche Beinahrung, sofern diese von der Hand einer anderen Person verabreicht werden kann, so daß der Mutter ein schwer entbehrtes morgendliches Ausschlafen ermöglicht wird; dies wirkt bisweilen Wunder für den ganzen weiteren Verlauf der Stillung.

Zu 6. Soziale Gründe haben mit der Zunahme der Berufstätigkeit der Frau eine große Bedeutung für die Einführung einer Teilstillung erlangt, weil für manchen Säugling allein in dieser Form die natürliche Ernährung über die erste Lebenszeit hinaus fortgesetzt werden kann. Günstigste Erfahrungen dieser Art sind in großem Stile in dem besonders auf die Möglichkeit der Teilstillung zugeschnittenen Zweige der sozialen Fürsorge, dem Krippenwesen, erzielt worden. Aber auch die an sich unabhängigeren Mütter der gebildeten Kreise leiden bisweilen unter der während der Stillzeit eintretenden gesellschaftlichen Gebundenheit, so daß ihnen zur Erhaltung des zum Stillen erforderlichen persönlichen Behagens einigermaßen entgegengekommen werden muß. So empfiehlt v. REUSS mit Recht in derartigen Fällen die Gewährung von Stillurlauben für Theater, Landpartien u. dgl. aus einer Diplomatie heraus, die ihren Lohn in einer verlängerten Stildauer findet.

Zu 7. In den bisher betrachteten Fällen von Teilstillung handelte es sich lediglich um die Ergänzung der Trinkmenge. Es gibt aber auch solche, wo die Frauenmilch eine Korrektur verlangt, weil sie trotz ausreichender Menge nicht zum Gedeihen der Kinder führt, sei es, daß die Ursache hierfür auf dem oben in einem besonderen Abschnitt behandelten problematischen Gebiete der Milchfehler liegt, sei es auf dem der abnormen kindlichen Konstitution. Diese Fälle werden uns im folgenden Abschnitt beschäftigen.

Über die Grundsätze nun, nach denen die Auswahl der bei der Teilstillung zu verabreichenden Zukost erfolgt, läßt sich in Kürze nur so viel berichten, daß von der Mehrzahl der Autoren mit Recht in den Fällen, wo noch mit einem Ansteigen der Sekretion gerechnet wird — also namentlich bei den Fällen unserer Gruppen 2 und 3 — die Zugabe kleinerer Volumina konzentrierter Nahrungsmische (Dubo, Vollmilch mit 10% Zucker, $\frac{2}{3}$ Milch mit 5—8% Zucker, Trockenmilch usw.) bevorzugt wird — womöglich in löffelweiser Nachfütterung, daß ferner je älter das Kind bei Einleitung der Teilstillung ist, das Verfahren sich naturgemäß desto stärker dem bei der regelrechten Entwöhnung annähert, und daß endlich dazwischen ein Stadium liegt, in dem sich die Verwendung von Buttermilch mit Kohlehydratzusatz einer verdienten Verbreitung erfreut. Diese — ebenso wie die gleichfalls im Alter von 3—4 Monaten als erste Beikost bei der Teilstillung erfolgreich verwendeten Breie (Zwieback) — leitet bereits über zu den in den Fällen unserer Gruppe 7 planmäßig verwendeten Kontrasternährungen, von denen im nächsten Abschnitt noch die Rede sein wird.

XI. Ernährungsstörungen der Brustkinder.

Die Ursachen der Ernährungsstörungen beim Brustkinde liegen — und diese Einteilung wird nahezu ohne Varianten ganz allgemein zugrunde gelegt — in alimentären, konstitutionellen und infektiösen Momenten.

Die ersteren wiederum können — wenn man von dem immerhin noch einer erheblicheren Aufhellung bedürftigen Gebiete der „Milchfehler“, über die oben in einem besonderen Abschnitte das Erforderliche gesagt ist, absieht — nur quantitativer Natur sein, sie können in Überfütterung und in Unterernährung bestehen.

Als Gemeingut der deutschen Kinderärzte ist wohl die Feststellung zu bezeichnen, daß die Überfütterung beim Brustkinde heute eine unvergleichlich viel geringere Rolle spielt als ehemals, und zwar beruht dies auf zwei Gründen. Tatsächlich dürfte es früher Überfütterungserkrankungen in erheblich größerer Zahl gegeben haben; daß sie heute nicht mehr gleich zahlreich sind, wird sicher mit Recht darauf zurückgeführt, daß sich das System der 5 Mahlzeiten im wesentlichen als Volkssitte durchgesetzt hat, und damit die offenbar wesentlichste Voraussetzung für die Entstehung einer Überfütterung in Wegfall gekommen ist. Es kann kein Zufall sein, daß in starkem Gegensatze zur Auffassung aller deutschen Pädiater in Frankreich, dem Lande der 7—8 Mahlzeiten der Brustkinder, es nach maßgebender moderner Darstellung (COMBY, TERRIEN) noch immer als besonders wichtig gilt, die Gefahren der Überfütterung zu vermeiden, die viel mehr zu fürchten und weit häufiger seien, als die der Unterernährung.

Es kann wohl keinen stärkeren Gegensatz hierzu geben, als wenn ein deutscher Autor (ARON) genau um die gleiche Zeit bei Erörterung der Ätiologie der alimentären Störungen des Brustkindes die Überfütterung gänzlich außer Betracht läßt, oder ein anderer (GROSSER) kurz erklärt, die Überfütterungsfrage spiele keine Rolle.

Nun geht freilich die Mehrzahl der übrigen keineswegs ebenso weit. So weisen vor allem CZERNY-KELLER auch noch in der 2. Aufl. ihres Handbuches (1928) bei der Darstellung des Milchnährschadens der Brustkinder der Überernährung eine nicht unbeträchtliche ursächliche Rolle beim Zustandekommen der Magendarmsymptome dieses Krankheitsbildes zu. Wenn ihnen hierin auch namhafte Autoren nicht gefolgt sind, so wird doch auch von diesen mindestens für debile Kinder bei der Brust besonders milchreicher Mütter oder Ammen (FINKELSTEIN, MEYER-NASSAU) und auch für wenn auch seltenere Fälle anderer Art (FINKELSTEIN, MOLL, LEDERER), an der Überfütterungsmöglichkeit als solcher festgehalten. Auch Verf. möchte sich nach seinen Erfahrungen dem anschließen. Denn einmal gehört in diesen Rahmen die oben bei der Entstehung der Pseudohypogalaktie angeführte von ihm sog. Mikrodyspepsia neonatorum, jene leichte, aber wegen ihrer unauffälligen deletären Wirkung für die Entwicklung der Lactation so folgenschwere Erkrankung. Ferner aber erinnert er sich einiger Spezialerfahrungen, die er vor Jahren zu s. mmeln Gelegenheit hatte, als er es sich zur Aufgabe machte, das in anderen Ländern vielfach eingebürgerte System der Übergabe von Pflegekindern an stillende Pflegemütter in seinem sozialhygienischen Wirkungskreise einzuführen. Da nun aber bekanntlich Stillende im allgemeinen nur dann zuzugeben pflegen, daß sie

ausreichende Milch haben, wenn sie ein bedeutendes Übermaß davon produzieren, so meldeten sich zu der neuen Aufgabe ausschließlich Mütter mit phänomenalem Milchreichtum. Aber nicht genug damit, pflegten diese Frauen nach Übernahme des Pflegekindes — teils, weil sie vor der Stillung zweier Kinder zurückschreckten, teils, weil sie auf diese Weise besondere Diligenz zu prästieren glaubten — das eigene Kind sofort seltener anzulegen oder gar ganz zu entwöhnen. Auf diese Weise kam ein Kind nach dem anderen nach kurzer Zeit mit meist schwerer — bisweilen toxischer — und leider mehrfach tödlicher Erkrankung ex superalimentatione in die Anstalt zurück, so daß unter den gegebenen Verhältnissen von weiteren Versuchen in dieser Richtung sehr bald Abstand genommen werden mußte. Diesen Erfahrungen — mögen sie sich auch immerhin auf extrem gelagerte Fälle beziehen — läßt sich eine grundsätzliche Bedeutung kaum absprechen, zumal sie in der Erinnerung des Verf. durch weitere gelegentliche ähnliche Einzelbeobachtungen bei sichergestellten 5 Mahlzeiten ihre Ergänzung finden. Es mag aber gerne zugegeben werden, daß alles dies im Vergleich zu früher weit seltener geworden ist.

Der zweite Grund, weshalb früher von der Überfütterung weit mehr die Rede war als ehemals, liegt darin, daß ihre anscheinenden Symptome sicher in zahlreichen Fällen falsch gedeutet worden sind, weil die Erkenntnis ihrer Mehrdeutigkeit erst allmählich folgte.

Namentlich die sich immer stärker durchsetzende Erfahrung, daß das Gegenstück zur Überfütterung, die Unterernährung, keineswegs immer in semiotischer Hinsicht auch das Gegenspiel bedeute, daß also nicht dem Durchfall und der Unruhe der Überernährten ausnahmslos die Pseudoobstipation und der verlängerte Schlaf der hungernden Brustkinder gegenüberstehe, sondern daß vielmehr auch die letzteren in einer großen Zahl von Fällen jene vermeintlichen Überfütterungszeichen aufwiesen, hat der älteren Auffassung den Hauptstoß versetzt.

Der Umstand ferner, daß in weiterer Erkenntnis nicht nur die Anlässe einer nach oben oder unten abnormen Nahrungsmenge, sondern auch manches andere, so Wärme, Kälte und andere Reize zum akuten Durchfall führten, daß endlich chronische Durchfälle als Begleiterscheinungen der noch zu erörternden dystrophischen Störungen konstitutioneller Natur bekannt wurden, und daß für alle diese Vorkommnisse Nahrungsbeschränkung als Therapie keineswegs in Betracht kommen konnte, mußte für zahlreiche weitere Symptombilder die Verknüpfung mit dem Überfütterungsbegriff vollends ausscheiden lassen.

Eine analoge Entwertung erfuhren auch die weiteren Hauptsymptome der Überfütterung, Erbrechen und Unruhe, indem sie immer stärker als der Ausdruck konstitutioneller Abweichung in die Erscheinung traten.

So ist gegenüber der Annahme einer Überfütterungsdyspepsie, wenn ohnehin schon die Bedingungen ihres Zustandekommens gegen früher sicher weit seltener geworden, heute auf Grund fortgeschrittener klinischer Kenntnis noch besondere differentialdiagnostische Vorsicht geboten.

Im Gegensatz nun zu der an Bedeutung so stark zurückgetretenen Überfütterung hat die Rolle der Unterernährung beim Brustkinde sich gegen früher erheblich gesteigert, und zwar wohl einmal dadurch, daß sicher durch die große Ausbreitung der natürlichen Ernährung ein reichlicher Zuwachs an milch-

schwachen Müttern hinzugekommen ist, die sich allerdings — nach den Ausführungen in den entsprechenden früheren Abschnitten — zum geringeren Teil aus den wirklich hypogalaktischen, zum sicher weit größeren aus den pseudo-hypogalaktischen Frauen rekrutieren dürften. Ferner hat aber auch fraglos die in manchen Kreisen nicht ausgebliebene dogmatische Übertreibung des Grundsatzes der 5 Mahlzeiten das ihrige dazu beigetragen.

Übereinstimmend finden wir daher die Unterernährung als häufige große und nicht immer leicht erkennbare Gefahr geschildert. Ihr Symptombild wird dadurch kompliziert, daß, wie oben bereits erwähnt, die Reaktionen auf zu geringe Nahrungszufuhr bei den einzelnen Kindern sehr verschieden sein können. Die extremen Zustandsbilder — bei denen freilich die allmählich sich ausbildende Dystrophie mit ihrem Verlust an Immunität und Entwicklungsfortschritt das Gemeinsame bildet — sind in eindrucksvoller Weise von LEDERER unter den Bezeichnungen der „stillen Dulder“ und der „Rebellen“ geschildert worden, von denen sich die ersteren durch ominöse Ruhe und Pseudoobstipation, die letzteren durch Durchfall, Erbrechen und heftige Unruhe auszeichnen. Verf. möchte dabei dem Autor darin Recht geben, daß die Reaktion der Rebellen in das Gebiet der Neuropathie gehört, es hingegen dahingestellt sein lassen, ob die entgegengesetzte Reaktion ohne weiteres als die der normalen anzusehen ist, oder ob nicht hier eine familiäre Disposition zur Verstopfung mit hineinspielen mag, namentlich bei den durch besonders hochgradige Pseudoobstipation ausgezeichneten Fällen, und angesichts der Tatsache, daß der Grad der Pseudoobstipation oft in gar keinem Verhältnis zum Grade der Unterernährung steht. Auch die Familienanamnese und die Beobachtung der Kinder im späteren Alter legt oft eine solche Annahme nahe¹.

Diese Reaktionsverschiedenheit auf Unterernährung führt uns bereits auf den Einfluß der konstitutionellen Veranlagung für die Ernährbarkeit an der Brust.

Bevor wir uns ihr zuwenden, sei noch besonders darauf hingewiesen, daß sich die grundlegende kritische Erörterung der Diagnostik der Überernährung und Unterernährung namentlich bei PFAUNDLER (a. a. O.) und FINKELSTEIN (a. a. O.) findet und ihre klinische Gesamtwürdigung einschließlich der therapeutischen Fragen in neuester Zeit bei MEYER-NASSAU in besonders vorzüglicher Weise zusammengefaßt ist.

Der Gesichtspunkt, daß ein Brustkind, wenn es nicht gedeiht, dies keineswegs der Beschaffenheit der ihm verabreichten Milch verdankt, sondern vielmehr der Eigenart seines besonderen individuellen, anlagemäßigen Bedarfs, dem eben die Frauenmilch — und zwar gleichviel ob die der eigenen Mutter oder anderer Frauen — nicht Rechnung trägt, ist von A. CZERNY durch die Aufstellung der Typen des exsudativen und neuropathischen Säuglings in die Pädiatrie eingeführt worden.

Von hier aus hat sich die Lehre in der Richtung weiter entwickelt, daß einerseits durch verschärfte Analyse der Konstitutionstypen nicht gedeihender Brustkinder solche herausgefunden wurden, die sich nicht ohne weiteres in die

¹ Hier darf vielleicht eine, soweit dem Verfasser bekannt, von anderer Seite noch nicht bestätigte Angabe NEURATS Platz finden, wonach nach 6 Wochen bei Mutter und Kind gleichzeitig eine endokrin bedingte Verstopfung auftreten kann, die bei Thyreoidin unter Zunahme des Kindes weichen soll.

beiden klassischen Haupttypen einordnen ließen, andererseits aber die Bedingungen näher kennengelernt wurden, die das Gedeihen der aus konstitutionellen Ursachen verkümmerten Kinder — und zwar gerade im Rahmen der für sich allein nachteiligen mütterlichen Ernährung — herbeizuführen geeignet schienen.

So finden wir bei FINKELSTEIN eine „Dystrophie auf Grund angeborener Eigenschaften“ beschrieben, die sich nicht nur bei Frühgeburten und Debilen, sondern auch bei ausgetragenen Kindern findet, und darin besteht, daß trotz ausreichender Trinkmengen und ohne Anzeichen gestörter Darmfunktion ein Gedeihen zunächst ausbleibt, um erst einige Wochen nach der Geburt einzusetzen und einem normalen Verhalten Platz zu machen.

Ein Seitenstück zu dieser anlagemäßigen Erscheinung der ersten Lebenszeit bildet die von ARON hervorgehobene „individuelle Änderung des Nährstoffbedarfs“ etwa um die Wende des ersten Lebenshalbjahres. Je nach der Eigenart des Individuums wird hier die Ergänzung der Frauenmilch bei einer Anzahl von Kindern, und zwar auch wieder besonders bei Debilen, bedeutend früher erforderlich, so daß die Nichterfüllung dieses individuellen Anspruches zum Nährschaden führt.

Von LEDERER werden gleichfalls abseits der beiden CZERNYSchen Konstitutionstypen erstens eine Reihe von Kindern beschrieben, deren einzig kennzeichnendes Merkmal ex juvantibus aus einem vermehrten Eiweißbedarf erschlossen werden muß, und zweitens eine weitere Gruppe mit nicht zur exsudativen Diathese gehörigen Hauterscheinungen (trockene, schilfernde, selten nässende Ekzeme bei tadellos gepflegten Kindern), bei deren Zustandekommen außer dem genannten Eiweißmehrbedarf, allerdings auch die bloße Unterernährung an der Brust als ursächlich mitwirkend angenommen werden muß, Erscheinungen, die bei entsprechender Richtigstellung der Ernährung rasch in Heilung übergehen. Die zugrunde liegenden klinischen Beobachtungen begegnen sich mit Bezug auf ihre Nichtzugehörigkeit zu exsudativen Diathese durchaus mit der Auffassung von MORO, L. F. MEYER, RIETSCHEL u. A.¹.

Als weitere von den meisten Autoren, so namentlich auch von CZERNY-KELLER selbst, als von der exsudativen Diathese wesensverschieden abgetrennte Konstitutionsanomalie gehört hierher die Erythrodermia desquamativa Leiner, die in ihren schwersten Fällen nach LEDERER — fraglich, ob mit Recht, (Verf.) — als strikte Indikation zur Ablactation gelten soll.

Die große Mehrzahl aber der nicht gedeihenden Brustkinder wird aber unstrittig von den beiden klassischen Konstitutionstypen CZERNYS umfaßt, und zwar werden offenbar die schwersten Formen durch die Kombination beider miteinander hervorgebracht.

Wir wissen heute — empirisch wohl gemerkt — genug, um in allen diesen Zuständen mehr oder weniger schwerer Dystrophie mit Immunitätsverlust, Hauterscheinungen, Durchfällen und Koliken, Flatulenz und Singultus, Appetitlosigkeit und Unruhe Abhilfe zu schaffen.

Dies geschieht durch Deckung des offenbar hier vorliegenden Partialbedarfs an Eiweiß — ebenso wie bei der besonderen oben erwähnten Gruppe LEDERERS —

¹ Vergl. die Diskussion über das kindliche Ekzem in den Verhandlungen der 40. Versammlung der deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde in Wiesbaden 1929.

und an Alkalien, wobei schon kleine Mengen eines Eiweißpräparates in einem Mineralwasser aufgeschwemmt, oder ein Quantum Buttermilch, oder die Zufuhr einer Milchemischung ausreichendes leisten, sofern nicht etwa der bestehenden Indikation mit Rücksicht auf ein schweres habituelles Erbrechen besser durch Breivorfütterung (B. EPSTEIN) oder durch sonstige Verwendung hochkonzentrierter Nahrungsmische wie Dubo (Vollmilch mit 17% Zucker), konzentrierter Eiweißmilch mit 20% Zucker (MEYER-NASSAU) u. a. m. entsprochen werden muß.

Hier stehen wir also bei den im vorigen Abschnitte noch offen gelassenen Fällen der Gruppe 7, wo eine Teilstillung nicht zur quantitativen, sondern zur qualitativen Ergänzung der Frauenmilch eingeleitet wird, weil diese trotz ihrer an sich einwandfreien Menge und Beschaffenheit nicht imstande ist, den abnormen Partialbedarf gewisser Kinder zu decken.

Dies sind aber die gleichen Fälle, in denen immerhin hier und da noch die Frage aufgeworfen werden könnte, ob nicht etwa Frauenmilch von einer mit Bezug auf einen ihrer Bestandteile extremen Zusammensetzung für gewisse Kinder stärker korrekturbedürftig wäre, als etwa eine Durchschnittsmilch oder gar eine Milch von entgegengesetzt extremer Beschaffenheit (vgl. unter „Milchfehler“), wodurch sich dann gelegentlich beobachtete Erfolge durch Ammenwechsel erklären würden.

Zum Schlusse dieses Abschnittes darf Verf. nochmals daran erinnern, daß seine Aufgabe keineswegs in einer erschöpfenden Darstellung der hier berührten Krankheitsbilder bestehen konnte, sondern daß es ihm vielmehr lediglich oblag, die große Linie in der Entwicklung der maßgebenden Auffassungen aufzuzeigen.

Er darf deshalb auch über die 3. Gruppe der Ernährungsstörungen beim Brustkinde, der *ex infectio*, kurz hinweggehen, weil ihr klinisches Bild mit seinem akuten Erbrechen und Durchfall, seinen sonstigen örtlichen und allgemeinen Erscheinungen sich von den analogen Zustandsbildern auch des künstlich ernährten Kindes nicht grundsätzlich unterscheidet, es sei denn durch das freilich bedeutungsvolle Moment der erheblich günstigeren Prognose. Hierüber dürften sich auch in der Literatur keine abweichenden Auffassungen finden.

XII. Ammenernährung und indirekte Frauenmilchernährung.

Die Lohnamme in der Familie hat aus eingangs erörterten Gründen in der neueren Zeit ihren Boden verloren und ist im wesentlichen durch eine Anzahl anderer Hilfsmittel ersetzt. Die undankbare Aufgabe, sich mit der Ammenwahl zu befassen und die damit verbundene nicht geringe Verantwortung zu tragen, ist dem heutigen Kinderarzte, von seltenen Ausnahmefällen abgesehen, abgenommen. Die Fülle spezialistischer Erfahrung auf diesem Gebiete, die in den älteren Darstellungen der natürlichen Ernährung niedergelegt ist, hat demgemäß in der neueren Literatur keinerlei Zuwachs erhalten. Die meisten Autoren stimmen im übrigen darin überein, daß sich bei der Auswahl einer Amme für ein Privathaus heutzutage einzig und allein solche Mütter empfehlen dürften, und auch stets zu finden sind, die bereits eine Anzahl von Wochen in einer Anstalt unter ärztlicher Aufsicht ihr Kind mit Erfolg gestillt haben, deren Gesundheit unter diesen Umständen im Bereiche des Möglichen gesichert ist,

und die die Technik der manuellen Entleerung der Brust beherrschen, wobei mit Recht nicht nur aus ethischen, sondern auch aus stilltechnischen Gründen die Mitnahme des Ammenkindes, sondern auch aus stilltechnischen Gründen die Mitnahme des Ammenkindes, und seine Miternährung mindestens im Wege der Stillung gefordert wird. Unter solchen Umständen kann das Versagen einer Amme als ausgeschlossen und alle komplizierten Methoden der Prüfung und Sicherung als entbehrlich gelten.

Diese Einfachheit des Verfahrens besteht natürlich nicht bei der Annahme sog. Stillfrauen, doch gibt es hier hinsichtlich der Strenge des Vorgehens Unterschiede. Während z. B. FINKELSTEIN in derartigen Fällen eine besonders genaue Kontrolle des Gesundheitszustandes fordert, will sich v. REUSS angesichts der hier fehlenden engen Lebensgemeinschaft mit einer Lungenuntersuchung und allgemeinen Begutachtung von Mutter und Kind begnügen und sogar auf die Wa.R. verzichten. Hierin scheint er indessen allein zu stehen, wenn ihn nicht eine Mitteilung aus seiner nächsten Nähe über eine Infektion eines 18 Monate alten Kindes gesunder Eltern durch eine syphilitische Amme mit tödlichem Ausgange inzwischen umgestimmt haben sollte (WIMBERGER).

Die verschiedenen Wege, auf denen Frauenmilch zur indirekten Ernährung zur Verfügung steht, wurden eingangs bereits gestreift. Im wesentlichen dürfte wohl auch im Anstaltswesen mit Rücksicht auf die Luesgefahr allenthalben von direkter Stillung nur mehr wenig Gebrauch gemacht werden. In diesem Zusammenhang interessiert die Frage nach der Gleichwertigkeit der direkten und indirekten Stillung. Hierüber liegen Beobachtungen von FISCHL vor, sowie von SCHOEDEL an einer Anzahl Frühgeburten, nach denen von beiden ein gewisser Minderwert des Ernährungsergebnisses bei indirekter Ernährung behauptet wird. Indessen kann dem allgemein mit überwältigend glänzenden Ergebnissen, und zwar insbesondere auch bei der Heilung schwerkranker Kinder durchgeführten indirekten Verfahren — wie MEYER-NASSAU zutreffend bemerken — hierdurch kein Abbruch geschehen.

Wo Frauenmilch in größeren Mengen gesammelt und abgegeben wird, kann die Frage nach dem Einfluß eventuellen Kochens, Sterilisierens und Aufbewahrens auftreten. Während einige Beobachter hiervon keinen oder keinen wesentlichen Nachteil sehen (MARTIN, WÜLFING, REBEN, KRIEGER) oder die Frage einstweilen unentschieden lassen wollen (THOMAS), so berichten CATEL und WALLTUCH, daß Debile von der sterilisierten Frauenmilch ein wesentlich größeres Quantum brauchten und dabei eine Mehrsterblichkeit an Durchfällen mit Bronchitis und Bronchopneumonie aufwiesen.

Verf. darf allen diesen Angaben hinzufügen, daß es ihm selbst in Jahrzehnten nicht möglich gewesen ist, irgendwelche Nachteile der indirekten Ernährung überhaupt, noch der — auch von ihm neben roher vielfach verwendeten — gekochten Frauenmilch klinisch sicher zu erkennen.

Endlich wurden von einigen amerikanischen Autoren offenbar im Hinblick auf die in Amerika verbreitete Großabgabe von Frauenmilch aus Sammelstellen, Ernährungsversuche mit getrockneter und einige Zeit gelagerter Frauenmilch an normalen Säuglingen und an Frühgeborenen unternommen, wonach diese Trockenmilch sich gleichfalls als Ersatz frischer Frauenmilch mit allen Indikationen dieser verwendbar erwies.

IV. Die Quecksilberdiurese¹.

Von

KARL ENGEL und **TIBOR EPSTEIN**-Budapest.

Mit 8 Abbildungen.

Inhalt.	Seite
Literatur	187
1. Die Kalomeldiurese	196
2. Die neueren synthetischen Mitteln (Novasurol, Salyrgan, Novurit, Neptal). . .	198
3. Dosierung. Anwendungsart	202
4. Verlauf, Anfang, Stärke und Dauer der Diurese	207
5. Indikation	217
6. Kontraindikation	220
7. Das Ausbleiben der Salyrganwirkung	223
8. Nebenwirkungen	225
9. Wirkungsteigerung, Wirkungshemmung	229
10. Gibt es eine Salyrgangewöhnung?	240
11. Wirkung der Quecksilberdiuretica auf die morphologische, chemische Zusammen- setzung des Blutes und der Flüssigkeitsansammlungen	241
12. Wirkungsart, renale, extrarenale Angriffspunkte	256

Literatur.

- ACHARD: Pathogenie de l'oedeme. *Medicine* **1928 III**.
- ADLERSBERG u. PERUTZ: Experimentelle Untersuchungen über Resorption der Hautquaddel. *Wien. biol. Ges., Sitzg* 7. April 1930.
- — Experimentelle Untersuchungen über den Wasserhaushalt der Haut mittels Quaddelprobe. *Wien. klin. Wschr.* **1930**, Nr 28, 868.
- ALDRICH, I. and M. CLURE.: Time required for disappearance of intradermally injected salt solutions. *J. amer. med. Assoc.* 28. Juli **1923**, 293—294.
- AMBARD: Diurese par les sels mercuriels. *Arch. Mal. Reins* **1**, No 4, 470 (1923).
- AMBARD-SCHMIED: De la diurese aqueuse. *Arch. Mal. Reins* **4** (1929).
- D'AUTEM, LEONARDO e CARBINI: Sull'azione dei diuretici mercuriali nel diabete insipido., *Atti Accad. Fisiocritici Siena* **1929**, 4.
- ASCHER: Beiträge zur Physiologie der Drüsen. *Biochem. Z.* **209** (1929).
- AZERAD: ALDRICH and M. CLURES cutaneous test of hydrophilie. *Medicine* **1927 VII**.
- BARANSKI et BUSSEL: Contribution à l'étude du Novasurol chez enfants. *Rev. franç. Pédiatr.* **25**, 6, 736 (1926); *Pedjatr. polska* **742** (1927).
- BARIETY, BOLTANSKI et CARNOT: L'action diurétique du 440 B. chez le cirrhotiques. *Paris méd.* **1927**, Nr 20, 463.
- BARKER and O'HARE: The use of Salyrgan in Edema. *J. amer. med. Assoc.* **1928**, Nr 29.
- BARRIER: Zur Verstärkung der Hg-Diurese durch Ammoniumchlorid. *Texas State J. Med.* **1927**, Nr 24.

¹ Aus der II. medizinischen Abteilung der Graf Albert Apponyi Poliklinik in Budapest. Vorstand: Prof. Dr. KARL ENGEL. (Eingegangen am 30. Oktober 1930.)

- BARTHE, L.: Sur la recherche du mercure, toxicologie. *Annuaire de Medicine legale*, p. 440—446. Paris 1923.
- BAUER, J.: Habituelle Oligurie. *Klin. Wschr.* **1926**, Nr 29.
- BAUER u. ASCHER: Die Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **138** (1922).
- Die therapeutische Wirkung des Novasurols bei Diabetes insipidus. *Zbl. Med.* **1927**, 682.
- BAYER: Ein mächtiges Entfettungsmittel. *Wien. klin. Wschr.* **1926**, Nr 12, 333.
- BAYLISS: The osmotic pressure of electrolytically dissociated colloids. *Proc. roy. Soc. Lond.* **84**, 229.
- BAYLISS and STARLING: Observations on venous pressure and their relationship to capillary pressures. *J. of Physiol. Am.* Nr 16, 159.
- BECHER: Studien über Diurese usw. *Münch. med. Wschr.* **1924**, 499.
- BELTRANDI: Contribution à l'étude clinique d'un nouveau diuretique mercuriel le Neptal. Thèse de Bordeaux **1928**.
- BERGER, B.: Fortgesetzte Untersuchungen über den Einfluß der Electrolyte usw. *Biochem. Z.* **209**.
- BERGER, E.: Húgyhajtó hatású új magyar higanykészítmény. *Gyógyászat (ung.)* **1928**, Nr 15.
- A kénésös húgyhajtók hatásának fokozásáról. *Gyógyászat (ung.)* **1930**, Nr 30, 657.
- Über Wirkungssteigerung quecksilberenthaltende Diuretika. *Wien. klin. Wschr.* **1930**, Nr 49.
- EPSTEIN: A kénésös húgyhajtók hatásmódjáról. *Budapesti Orv. Ujság (ung.)* **1930**, Nr 35—36.
- BERNHHEIM: Über das neue Quecksilberpräparat Salyrgan als Diuretikum. *Ther. Gegenw.* **1924**, Nr 12, 538.
- Histohämorale Verteilungsstudien. *Novasurolversuche. Z. klin. Med.* **105**.
- BESUARD et BIANCI: Considerations sur la pathogenie des oedemes. *Presse méd.*, 7. Juni **1924**.
- BIEDERMANN: Novasurol, mint diureticum. *Gyógyászat (ung.)* **1921**, Nr 6.
- BLEYER: Erfahrungen über die Novasurol-diurese. *Klin. Wschr.* **1922**, Nr 39, 1941.
- BLUM: Recherches sur le rôle des sels alcalins dans la pathogenie des oedemes. *Presse méd.* **29. Sept.** **1921**.
- BLUM et CARLIER: Du mode d'emploi des diurétiques mercuriels. *Presse méd.* **1927**, 196.
- — De l'emploi des diurétiques mercuriels. Application au traitement de l'ascite de la cirrhose atrophique de la cirrhose cardiaques. *Presse méd.* **1928**, No 23.
- BLUM et SCHWAB: L'action diurétique des composés mercure. *Presse med.* **30**, No 106, 1081 (1922).
- — L'action diurétique des composés mercuriels. *Presse méd.* **1922**, No 46, 506.
- BOHN: Experimentelle Studien über die diuretische Wirkung des Novasurols. *Klin. Wschr.* **1923**, Nr 8, 352; *Z. exper. Med.* **31**, H. 3/6 (1923).
- Fortgesetzte Studien über Novasurol. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **143**, 225 (1923).
- Salyrgan, ein neues injizierbares Diuretikum. *Wien. klin. Wschr.* **1924**, Nr 37.
- Studien über Novasurol. *Arch. klin. Med.* **143**, 225 (1929); *Z. exper. Med.* **31** (1930).
- BOURGEON: Die diuretische Wirkung des Kalomels. *Rev. de Ther. med.-chir.* **1928**, No 16.
- BROCK: Über das Auftreten hämorrhagischer Colitis als einzige Störung nach Novasurol-injektion. *Klin. Wschr.* **1922**, 1051.
- BROTH, H. and S. SCHREIBER: The determination of traces of mercury. The sensitivity of the qualitative test for mercury. A new method for the detection of mercury sensitive to on part in a billion. *P. an Chem. Soc. Easton Pa.*, 1925.
- BRUNN: Zur Wirkung des Novasurols als Diuretikum. *Münch. med. Wschr.* **1921**, Nr 48, 1554.
- Salyrgan ein neues injizierbares Diuretikum. *Wien. klin. Wschr.* **1924**, Nr 37, 901.
- Die Behandlung der Wassersucht. *Wien. klin. Wschr.* **1925**, Nr 14.
- Beitrag zur Frage der Genese und Therapie des Asthma cardiale. *Med. klin.* **1926**, Nr 29.
- BRUCKNER: Novasurol und Insulin bei jugendlichen Diabetes. *Dtsch. med. Wschr.* **1924**, 1054.
- BURWINKEL: Über Novasurol. *Münch. med. Wschr.* **1922**, Nr 20, 69.
- CAHN: Erfahrungen mit Salyrgan in Klinik und Praxis. *Fortschr. Ther.* **1928**, Nr 9.
- CARNOT, BARIETY et BOLTANSKI: L'action diurétique du 440 B. chez les cirrhotiques. *Paris méd.* **1927**, No 20.

- CHABANIER, LEBERT et LUMIÈRE: Analyse de l'action du 440 B.
Soc. franç. Urol., 19. Dez. 1927.
- et RICHEL: Anurie etc. Soc. franç. Urol. 1928.
- CHABROL, CHARAMON, PORIN, MAXIMOV et BOQUENTIN: Recherches experimentales sur l'action cholérétique du Neptal. Presse méd. 1930, No 1.
- CHEVALIER, P. e STIFFEL: La mesure de l'équilibre hydrique par l'intradermoreaction à l'eau chlorurée sodique. Soc. Biol., 14. Nov. 1925.
- CLAUSSEN: Über den Wasseraustausch zwischen Blut und Geweben. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 42. Kongr. 1930, 102.
- COHNHEIM u. LICHTHEIM: Über Hydrämie und hydrämische Ödeme. Virchows Arch. 69, 106.
- COHNSTEIN: Zit. nach HOFMEISTER.
- COLLIN: Chemical examination of Salyrgan. J. amer. med. Assoc. 1928, Nr 25.
- CRAWFORD, HAMILTON a. MCINTOSH: Observations on the action of novasurol in heart disease. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 1929, Nr 26, 874
- CURTIS: Spezifische Diuretica. Biol. Z. 163 (1925).
- CUSHUNY: The secretion of urine. London 1917.
- DAVID, O.: Über Entfettungskuren. Med. Klin. 1925, Nr 47, 1747.
- DENNING, DILL u. TALBOT: Bilanzuntersuchungen über Salmiakacidose. Arch. f. exper. Path. 144 (1929).
- DOLL: Über die diuretische Wirkung des Novasurols und die Verhütung seiner schädlichen Nebenwirkungen. Zbl. Herzkrkh. 1922, 315.
- DRONET: A propos de l'action diurétique du 440 B. Concours med. 1928, Nr 3.
- DUSCHKOFF-KESJAKOFF: Die Behandlung der Pleuritis mit Salyrgan. Medicinsko Spisanie 1928, Nr 1.
- ELLINGER: Die Bedeutung des Quellungsdruckes der Serumeiweißkörper für den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe und für die Harnabsonderung. Münch. med. Wschr. 1920, 1399.
- Absonderung des Harns. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 4 und 17.
- Die Angriffspunkte der Diuretica. Klin. Wschr. 1922.
- Zustandsänderungen der Serumkolloide und ihre Bedeutung für den Wasserhaushalt. Verh. Kongr. inn. Med. 34, 274 (1922).
- EPPINGER: Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Berlin: Julius Springer 1917.
- Zur Behandlung der Fettsucht mit Novasurol. Ther. Gegenw. 1921, Nr 4; Wien. klin. Wschr. 1925, Nr 2 u. 8.
- Zur Nephritisfrage. Wien: Perles Verlag 1923.
- u. KISCH: Entwässerung. Wien. klin. Wschr. 1925, Nr 11, 299.
- EPSTEIN u. BERGER: A kénésös hugyhajtók hatásmódjáról. Budapesti Orv. Ujság 1930, 35/36.
- FABER: Über die Größe der Diurese. Kongreßzbl. inn. Med. 46.
- FALTA: Über das Kriegsödem. Wien. klin. Wschr. 1917, Nr 52.
- Neue Probleme des Wasserstoffwechsels. Wien. klin. Wschr. 1926, Nr 8/9, 39.
- FAZEKAS: Egy új higanydiureticum (Novurit). Orv. Hetil. (ung.) 1928, 16.
- FEHÉR: Salyrgandiurese und zirkulierende Blutmenge. Med. Klin. 1929, 964.
- FEUILLÉ: Dédoublement acido-basique du chlorure de sodium dans l'organisme. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 49, 23, 26. Juni 1925.
- FIESSINGER: L'action diurétique des sels mercuriels. J. des Prat. 1922.
- De l'ascite des cirrhoses. J. des Prat. 1924.
- Les effets du nouveau diurétique français, le 440 B. de Fourneau. J. des Prat. 1927, No 30, 494.
- FIESSINGER, WALTER: L'exploration fonctionnelle du foie et l'insuffisance hépatique. J. des Prat. 1924.
- FISCHER: Das Ödem. Dresden: Theodor Steinkopff 1910.
- Die Behandlung der Frambosie mit Novasurol. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 1925, 339.
- FLECKSEDER: Die Kalomel-Diurese. Arch. f. Exper. Path. 67, 409 (1912).
- Steigerung der entwässernden Wirkungen des Salyrgans zu Höchstleistungen. Wien. klin. Wschr. 1930, Nr 5, 136.

- FLESCH: Simultanbehandlung des Hydrops mit Strophantin-Novasurol. Wien. klin. Wschr. **1922**, 865.
- FODOR: Über das Indikationsgebiet des Novasurols als Diuretikum. Med. Klin. **1923**, Nr 20, 684.
- FREY: Der Mechanismus der Hg-Diurese. Pflügers Arch. **11**, 223 (1906).
- FRÖHLICH u. ZACK: Theophyllin und seine Gewebswirkung als Mittel zur Potenzierung von Giften und Arzneien. Arch. f. exper. Path. **121**, 108 (1927).
- FÜRBRINGER: Zur Kenntnis der diuretischen Wirkung der Quecksilberpräparate. Dtsch. med. Wschr. **1887**, Disk. Nr 17.
- GALGÓCZY: A novuritól, egy új injiciálható higanyos huyhajtóról. Orv. Hetil. (ung.) **1928**, Nr 35, 996.
- GALLAVARDIN-REGGUIERX: Kalomel. Presse méd. **1923**, No 42, 482.
- GENEFF, Sp.: Über zwei hochwirksame Quecksilberdiuretica. Lätopisi 1927 (Bulgarien).
- GERONNE: Über Novasurol. Ther. Gegenw. **1922**, 2, 77.
- GILCHRIST: Novasurol a diuretic. Lancet **209**, 1019 (1925).
- GOLDRING: Edema in congestive heart failure. J. amer. med. Assoc. **1928**.
- GOVAERTS: Origine renale ou tissulaire de la diurese par un composé mercuriel organique. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 647 (1928).
- Du rôle de la pression osmotique des proteines du sang dans la pathogenie des oedemes. Presse méd. **1929**.
- Sur la pathogenie des oedemes néphritiques et les causes de leurs variations d'intensité. Presse méd. **1929**, 1053.
- GREMELS: Über die Wirkung einiger Diuretica am STARLINGSchen Herz-Lungen-Nierenpräparat. Arch. f. exper. Path. **130**, 61 (1920).
- GREUL: Vergleichende Untersuchungen über die diuretische Wirkung des Theocins und Novasurols. Inaug.-Diss. Würzburg 1923.
- GROSSMANN: Novasurol und Salyrgan. Med. Klin. **1925**, Nr. 46.
- Verschiedenheit der Salyrgandiurese als Zeichen partieller Einflußstauung bei Herzbeutelverwachsung. Wien. klin. Wschr. **1928**, Nr 19.
- GRUNKE: Bemerkung über die diuretische Wirkung des Quecksilberpräparates Salyrgan. Ther. Gegenw. **1926**, Nr 2, 86.
- GRÜNSBERG: Klinische Erfahrungen über Salyrgan, ein neues Diureticum. Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr 15, 606.
- GRUSS: Über Kalomeldiurese. Berl. Ärztekorr. **1909**, Nr 50.
- HAGGENEY: Novasurol als Diuretikum. Med. Klin. **1922**, Nr 2, 48.
- HAHN: Novurit ein neues Diuretikum. Wien. klin. Wschr. **1929**, Nr 46.
- HALDANE: On the origin of the potential differences between the interior and exterior of celle. Proc. Cambridge philos. Soc. **1**, Nr 4 (1924).
- HANZLIK: Sodium tartrate in subject with and without edema. J. amer. med. Assoc. **1929**, 1413.
- HARVIER: La Therapeutique en 1927. Paris méd. **1927**, 448.
- HASSENKAMP: Novasurol als Diuretikum. Zbl. inn. Med. **1922**, 43, Nr 6.
- HECHT: Zur Kenntnis der extrarenalen insbesondere pulmonalen Wasserausscheidung. Z. Kinderheilk. **38**, 192 (1924).
- HEGLER: Novasurol. Ärztl. Ver. Hamburg, 28. Dez. 1920.
- HELLER: Die extrarenale Wasserausscheidung. Erg. inn. Med. **36** (1929).
- HELLNIG: Über anatomische Zustände des Herzens und ihre Behandlung. Ther. Gegenw. **1924**, H. 5.
- HERSZKY: Erfahrungen mit Salyrgan. Münch. med. Wschr. **1925**, Nr 13.
- HEYMANN: Über die Wirkungsweise einiger Diuretika. Ver. Ärzte Wiesbaden, 19. April 1922.
- HITZENBERGER u. KAUFHEIL: Zur Behandlung des Diabetes insipidus mit Novasurol per os. Wien. klin. Wschr. **1926**, Nr 47, 1365.
- HOFF: Zur Frage des Ödems und der Novasuroidiurese. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1925**, 351.
- u. WERNER: Klinische Untersuchungen über die Wirkung des Pituitrins an nicht Insiduskranken Menschen. Klin. Wschr. **1926**, Nr 30, 1397.
- HOFFMANN: Die Diuresesteigerung des Morphins. Z. klin. Med. **107**.
- HOFMEIER: Untersuchungen über die Blutkonzentration. Z. exper. Med. **35**, 191 (1923).

- HOFMEISTER: Zur Lehre von der Wirkung der Salze. Arch. f. exper. Path. **25**, 13 (1888).
- HOLLENBERG: Zit. in Novasurolbuch der I. G. Farbenindustrie. Canad. med. Assoc. **16**, Nr 11 (1926).
- HOLTEN u. REHBERG: Studien über pathologische Nierenfunktion. Bibl. Laeg. (dän.) **121** (1929).
- HOPMANN: Zur Kenntnis der Salmiakazidose. Z. exper. Med. **1925**, H. 46, 573.
- HORNING: Über die Möglichkeit der Verwendung des Salyrgans zur Mischspritzenbehandlung. Dtsch. med. Wschr. **1928**, Nr 41.
- HÖST: Kalomeldiurese. Norsk Mag. Laegevidensk. **1920**, Nr 12.
- HUBERT: Erfahrungen mit Novasurol als Diureticum. Münch. med. Wschr. **1921**, Nr 48, 1555.
- HÜLSE: Die Ödempathogenese von anatomischen Gesichtspunkten betrachtet. Klin. Wschr. **1923**, 65.
- ISAAC: Über Wesen und Behandlung der Fettsucht. Würzburg. Abh. **1** (1924).
- ISSEKUTZ u. VÉGH: A szerves higanyvegyületek diureticus hatásáról. Orv. Hetil. (ung.) **1928**, 454; Arch. f. exper. Path. **138**, 245 (1928).
- IVERSEN-JOHANSEN: Pathogenese und Resorption von Trans- und Exsudaten in der Pleura. Klin. Wschr. **1929**, Nr 8, 308.
- JENDRASSIK: Das Kalomel als Diuretikum. Dtsch. Arch. klin. Med. **38**, 499 (1886).
- JENDRASSIK, E.: Weitere Untersuchungen über die Quecksilberdiurese. Dtsch. Arch. klin. Med. **47**, 226.
- JOHNELS, PEKIELIS u. HUMMARKY: Ref. poln. internat.. Kongr. Polen **1927**.
- JORES: Über das Verhalten der Persperatio insensibilis bei Ödemen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **42**. Kongr. **1930**, 100.
- JUNGMANN: Über eine isolierte Störung des Salzstoffwechsels. Klin. Wschr. **1922**, Nr 31, 1546.
- u. E. MEYER: Experimentelle Untersuchungen über die Abhängigkeit der Nierenfunktion von Nervensystem. Arch. f. exper. Path. **73**, 49 (1913).
- KAEWEL u. KÜHNE: Gibt es bakterizid wirkende Mittel, welche in die Gallenblase ausgeschieden werden. Dtsch. med. Wschr. **1927**, Nr 18.
- KEITH, BARRIER and WHELAN: A Study of the action of ammonium chloride and organic mercury compounds. J. clin. Invest. **1926**, Nr 3, 149.
- NORMANN, BARRIER and WHELAN: The diuretic action of ammonium chlorid and novasurol in cases of nephritis with edema. J. amer. med. Assoc. **1925**, 799.
- ROWNTREE and WHELAN: The diuretic action of ammoniumchlorid and novasurol. J. amer. med. Assoc. **85**, 799 (1925).
- KLEIN: Stauungsleber und Lebersperre. Wien. med. Wschr. **1928**, Nr 46.
- KOBAYASKI: Zit. in Novasurolbuch der I. G. Farbenindustrie. Iji Shimibun **1925**, 1160.
- KOLLERT: Über die diuretische Wirkung des Novasurols. Ther. Gegenw. **1920**, Nr 10.
- u. STARLINGER: Über die Einwirkung einiger Diuretica auf das Fibrinogen. Wien. klin. Wschr. **1922**, Nr 19.
- KOLLERT-SUSANI: Über den Wert der Harnstoffverabreichung bei nephrosischen Symptomenkomplex. Wien. Arch. klin. Med. **9**, 105.
- KORÁNYI u. RICHTER: Physikalische Chemie und Medizin. Leipzig: Georg Thieme 1908.
- KOUCHI: Zit. in Novasurolbuch der I. G. Farbenindustrie. Ikai no Shimpo **1927**, No 198, 8.
- KRAUSE: Weitere Erfahrungen über die Therapie der Typhusbacillenausscheider. Ther. Gegenw. **1929**, H. 43.
- KULCKE: Novasurol als Diuretikum. Klin. Wschr. **1922**, Nr 13, 622.
- KUROZAVA: Zit. in Novasurolbuch der I. G. Farbenindustrie. Gumma Igakkei Zasshi **1** (1927)
- KYLIN: Studien über die Ödemausschwemmung. Dtsch. Arch. klin. Med. **165**, 235.
- LABBÉ: Traitement des oedèmes. Med. internat. **11** (1928).
- LAMBE: Novasurol and other diuretics in cardiac oedema. Brit. med. J. **1926**, 80.
- LAMPRECHT: Diphazol. Wien. med. Wschr. **1925**, Nr 37, 2062.
- LANDAU, NELLY u. ZAK: Über einige erwünschte und nichterwünschte Nebenwirkungen diuretisch wirkenden Mitteln. Wien. med. Wschr. **1928**, 1195.
- LANGÉ: Novasurol als Diuretikum. Ther. Gegenw. **1920**, H. 7.
- LEBERMANN: Über die Hypophysenantidiurese. Verh. deutsch. Ges. inn. Med. **42**. Kongr. **1930**. 75.
- LEBLANC: La pathogenie des oedemes et le pouvoir d'imbibition des oedemes. Thèse de Paris. **1919**.

- LECÈNE, D'ALLAINES et WOLFROMM: Analyse de l'action du 440 B. (Neptal). Soc. franç. Urol., 15. Jan. 1928. Presse méd. **1928**, No 12, 184.
- LEJARD: Le physicopathologie des oedemes. Rev. Méd. **1929**, 145.
- LEMESIC: Prüfung diuretischer Mittel an der isolierten Kaninchenniere. Klin. Wschr. **1923**, Nr 31, 1455.
- LA NÉE: Les diurétiques mercuriels. Normandie med. **1927**, Nr 12.
- LÉPINE: De la diurèse et des lésions renales hydrargyriques. Semaine méd. **1889**, No 26.
- LEVÊQUE: Sur la diurèse par les sels mercuriels. Prat. méd. **1924**.
- LIAN et PUECH: De la diurèse provoquée par les injection de Salyrgan et de 440 B. Paris méd. **1927**, No 30, 75.
- LICHTWITZ: Klinische Chemie. Berlin: Julius Springer 1930.
- LIEBEN: Über Salyrgan. Ars med. **1927**, Nr 8.
- LITZNER, BERNHEIM u. SCHLAYER: Studien über Diurese beim Menschen. Z. klin. Med. **98**, 1 (1924).
- LÖFFLER: Kontraindikationen gegen die Anwendung von Diureticis bei Nierenkrankheiten. Fortschr. Ther. **1930**, Nr 17, 513.
- LUGER: Moderne Diuretika. Wien. klin. Wschr. **1925**, Nr 35.
- LUTEMBACHER-CAVALIER: Nouveautés therapeutiques en cardiologie de 1927. Monde méd. **1928**, 155.
- LYON: Le traitement des cirrhoses. Bull. méd. **1927**, 1189.
- MARLINGER: Todesfall nach einmaliger Novasurolinjektion. Med. Klin. **1922**, 113.
- MARTIN: De quelques resultats du traitement des ascites cirrhotiques par le cyanure de mercure. Thèse de Paris **1927**.
- MARX: Untersuchungen über den Wasserhaushalt. Klin. Wschr. **1925**, 2339; **1926**, 92; Dtsch. Arch. klin. Med. **152**, 354 (1926).
- MAYER-BISCH: Beiträge zur Lehre von Diabetes insipidus. Arch. klin. Med. **137**, 225 (1921). — Weitere Mitteilungen über Diabetes insipidus. Z. klin. Med. **96**, 469 (1923).
- MAYER-SECKEL u. KALLINER: Insulin u. Wassersalzhaushalt. Z. klin. Med. **105**.
- MELVILLE u. STEHLE: Novasuroidiurese. Arch. f. exper. Path. **1927**, 123.
- MELZER: Zur Kenntnis der diuretischen Wirkung des Novasurols. Inaug.-Diss. Würzburg **1923**.
- MEYER: Kalomel als Diuretikum bei Lebercirrhose. Inaug.-Diss. Würzburg 1913. — Über die Einwirkung des Salyrgans auf den kolloidosmotischen Druck des Blutplasmas. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 42. Kongr. **1930**, 584.
- MEYER, E.: Über Diabetes insipidus und andere Polyurien. Arch. klin. Med. **83**, 1 (1905).
- MEYER u. GOTTLIEB: Experimentelle Pharmakologie. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1925.
- MILIAN, G.: Le cyanure de mercure. Ann. Mal. vénér. **1920** II.
- MILIAN et LELONG: Le cyanure de mercure dans les cirrhoses veineuses. Bull. Soc. med. Hôp. Paris, 28. Juli **1922**.
- MOLITOR: Hormone und Wasserhaushalt. Wien. med. Wschr. **1930**, Nr 13/14. — u. PICK: Über die Wirkung der Gewebsdiuretika. Wien. klin. Wschr. **1922**, Nr 17. — — Die Bedeutung der Leber für Diurese. Arch. f. exper. Path. **97**, 317 (1923).
- MÖLLER-KNUD: Experimentelle Untersuchungen über die Pharmakologie des Salyrgans. Arch. f. exper. Path. **1930**, H. 148, 56, 67, 81; Hosp.tid. (dän.) **1928** II, 567.
- MOLNÁR: Über die Rolle der Entwässerung bei Entfettungskuren. Dtsch. med. Wschr. **1926**, Nr 42.
- MONAKOW: Untersuchungen über die Funktion der Niere unter gesunden und krankhaften Verhältnissen. Dtsch. Arch. klin. Med. **115**, 47; **116**, 1 (1914).
- MONZES et RAUBAUD: Oedeme aigu du poumon et mort rapide á la suite d'une injection intraveineuse de cyanure de mercure. Marseille méd. **1924**, 908 (1913).
- MORAWITZ u. HOCHREIN: Zur Diagnose und Behandlung der Koronarsklerose. Münch. med. Wschr. **1928**, Nr 1.
- MOUQUIN, GIROUX et SCHMIDL: Un nouveau diurétique mercuriel. Paris méd., 14. Mai 1927. No 20, 457.
- MÜHLING: Studien über die diuretische Wirkungsweise von Quecksilber. Münch. med. Wschr. **1921**, Nr 45, 1477.

- MÜLLER: Über die Verteilung des Hg. auf die verschiedenen Organe von Hunden nach Salyrganinjektionen. Arch. f. exper. Path. **141**, 1 (1929).
- Die Vorbeugung und Frühbehandlung der epidemischen Kinderlähmung. Ther. Gegenw. **1926**, H. 8/9.
- NÁDOR: Thrombosis és embolia. Therapia (ung.) **1930**, Nr 11, 245.
- NEUSCHLOSS: Sobre el mecanismo de la acción diurética de medicamentos. Rev. Asoc. méd. argent. Buenos Aires **1924**, No 231.
- NEUSTADT: Ein Todesfall nach einseitig kombinierter intravenöser Neosalvarsan-Novasurol-Behandlung der Syphilis nach BRUCK. Dtsch. med. Wschr. **1921**, Nr 28, 808.
- NICK: Etude clinique sur les propriétés diurétiques du composé mercuriel 440 B. Thèse de Lille **1928**.
- NOBUTATSU-FUKUI-KOBAYASHI: Zit. in Novasurolbuch der I. G. Farbenindustrie. Rinsko **24**, 9.
- NOGUCHI: Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Novasurolwirkung. Arch. f. exper. Path. **111** (1926).
- NONNENBRUCH: Über die Wirkungen des Novasurols auf Blut u. Diurese. Münch. med. Wschr. **1921**, Nr 4, 40.
- Untersuchungen über die Blutkonzentration. Arch. f. exper. Path. **91** (1921).
- Beziehung der Gewebe zur Diurese. Dtsch. med. Wschr. **1922**, Nr 6.
- Über die Wirkung des Novasurols. Dtsch. med. Wschr. **1922**, Nr 17.
- Über Diurese. Erg. inn. Med. **26**, (1924); **30**, 1 (1926). Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie **17**, 223 (1926).
- Ödem und Ödembehandlung. Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforschg **1929**.
- OEHME: Die Regulation der renalen Wasserausscheidung im Rahmen des gesamten Wasserhaushaltes. Arch. f. exper. Path. **89**, 301 (1921).
- Über den Wasserhaushalt. Klin. Wschr. **1923**, Nr 1.
- Die Abhängigkeit des Wassersalzbestandes des Körpers vom Säurebasenhaushalt und vom physiologischen Ionengleichgewicht. Klin. Wschr. **1923**, 141.
- Grundzüge der Ödempathogenese. Erg. inn. Med. **30**, 1 (1926).
- u. SCHULZ: Die Rolle der Blutkolloide bei der Regulation der Diurese. Klin. Wschr. **1927**.
- OSTERGAARD CHRISTENSEN: Ein Fall von tödlicher Novasurolvergiftung. Ugeskr. Laeg. (dän.) **1923**, 379.
- PAGNIER: Quelques agents diurétiques. Presse méd. **1926**, No 14, 1913.
- PARACELUSUS (Theophrastus von Hohenheim). Drey Bucher. Der erst Tractat.
- PASTEUR, VALLERY et RADOT: A propos sur les diurétiques mercuriels. Presse méd. **1927**, 964.
- PELLISSIER, SCHMIDL et JEAN: Quelques resultats obtenu avec le nouveau diurétique mercuriel, le 440 B., de l'Institut Pasteur. Presse méd. **1927**, 789.
- PERIN: Il novasurol nelli cirrosi epatici. Boll. Soc. med.-chir. Pavia **1922**, No 4. **1925**, No 5, 599.
- PETZAL: Erfahrungen mit Salyrgan. Dtsch. med. Wschr. **1926**, Nr 39.
- PICK u. WAGNER: Über hormonale Wirkung der Leber auf die Diurese. Wien. med. Wschr. **1923**.
- POLLITZER u. STOLZ: Über eine Novasurolprobe zum Nachweis des Einflusses der Leber auf den Wasserhaushalt. Klin. Wschr. **1924**, Nr 13.
- POPPER: Ein neues Quecksilberdiuretikum Novurit. Med. Klin. **1929**, 23.
- Weitere Erfahrungen mit dem Quecksilberdiuretikum Novurit. Med. Klin. **1930**, Nr 33.
- POSTHUMUS MEYJES: Kalomel als Diuretikum. Dtsch. med. Wschr. **1887**, 768.
- PROHASKA: Decholin als Diuretikum. Ther. Gegenw. **1930**, H. 8, 382.
- PUJOL: Recherches exper. et clin. sur l'action du 440 B. (Neptal). Presse méd. **1927**, 1466. Councours Med. **1928**, 139.
- RADONICIJ: Zit. in Novasurolbuch der I. G. Farbenindustrie und bei GROSSMANN. (Festnummer) Liječn. Vijesn. (serbokroat.) **1924**, Nr 10, 483.
- RATHERY et MAXIMIN: Sur le diurétiques mercuriels. Presse méd. **1927**, 940.
- Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 29. Juli 1927 u. 4. Aug. 1927.
- RAULSTON: Die Wirkung der spezifischen Diuretica im allergischen Zustande. Biochem. Z. **184**.
- RECHT: Zur gewebsdiuretischen Wirkung des Salyrgans. Wien. klin. Med. **1926**, Nr 37.

- REDLICH: Letale Quecksilberintoxikation nach einmaliger Novasurolinjektion. Wien. klin. Wschr. **1925**, Nr 13.
- REGNIER: L'action diurétique du Salyrgans. Le Scalpel **1928**, Nr 19.
- REICHE: Unerwünschte Novasurolwirkung. Dtsch. med. Wschr. **1926**, Nr 49, 2082.
— Wasserhaushalt und Diurese. Med. Klin. **1930**, Nr 19, 687.
- RIMBAUD et CHARDONNEAU: Le 440 B. diurétique mercurial dans les oedèmes des cardiaques. Presse méd. **1927**.
- ROBITSEK: Ein neues Anwendungsgebiet der Wismutsalze als Diuretika (Spirobismol). Med. Klin. **1925**, Nr 17.
- ROHRBÖCK: A gyermekkori pleuritis exudativa gyógyítása novasurollal. Orv. Hetil. (ung.) **1926**, 1069.
- ROSENBERG: Über Salyrgan ein neues Diuretikum der Quecksilbergruppe. Klin. Wschr. **4**, Nr 12.
- ROSENHEIM: Zur Kenntnis der diuretischen Wirkung der Quecksilberpräparate. Dtsch. med. Wschr. **1887**, Nr 16/17, 325 u. 354.
— Experimentelles zur Theorie der Quecksilberdiurese. Z. klin. Med. **14**, 170 (1888).
- ROSENTHAL: Zur Kenntnis der toxischen Nebenwirkungen des Novasurols. Ther. Gegenw. **1922**, 276.
— Herzschwäche als Stoffwechselproblem. Med. Klin. **1930**, Nr 37, 1349.
- ROTH: Beiträge zum extrarenalen Wasserstoffwechsel bei Normalen und Nephritiden. Z. klin. Med. **98**, 305.
- ROWE: The comparative toxicity of a new mercurous. J. amer. pharm. Assoc. Chicago **1922**, 2071.
- ROWNTREE, NORMANN, KEITH and BARRIER: Novasurol in the treatment of ascites in hepatic disease. J. amer. med. Assoc. **1925**, 1187.
- RYBAK: Interne Kalomelanwendung. Klin.-ther. Wschr. **1916**, Nr 25.
- SAMET: Novasurol als Diuretikum. Ges. inn. Med. Wien. med. Wschr. **1921**, Nr 30, 1343.
- SAXL: Novasurol. Sitzg 6. Febr. 1920 Ges. Ärzte Wien. Wien. klin. Wschr. **1920**, Nr 8, 179.
— Letale Quecksilberintoxikation nach einmaliger Novasurolinjektion. Bemerkungen zu dem Aufsatz in Nr 13 von Dr. REDLICH. Wien. klin. Wschr. **1925**, Nr 16, 437.
— Fortschritte und Probleme in der Therapie. Wien: Julius Springer 1926.
— Über perorale Novasuroltherapie. Wien. klin. Wschr. **1926**, Nr 28.
— Das Anwendungsgebiet und die Erfolge des Salyrgans. Ärztl. Prax. **1927**, Nr 3.
— Über Salyrganwirkung und Leberfunktion. Wien. Arch. inn. Med. **18**, 397.
— Über die Beeinflussung der nephrotischen Albuminurie durch die Hg. Diuretika (Novasurol, Salyrgan, Kalomel). Wien. klin. Wschr. **1928**, Nr 42.
— Über die Verstärkung der Novasuroidiurese durch Ammoniumchlorid. Wien. klin. Wschr. **1929**, Nr 2.
— Fortschritte der Diuresetherapie. Wien. klin. Wschr. **1930**, Nr 29, 916.
— u. ERSLBACHER: Entwässerungstherapie bei Exsudaten speziell des chronischen Gelenkrheumatismus. Wien. klin. Wschr. **1929**, 1013.
— Eine verbesserte Form der peroralen Salmiaktherapie. Gelamon. Wien. klin. Wschr. **1930**, Nr 4, 111.
— u. HELBIG: Über die diuretische Wirkung von Novasurol und anderen Quecksilberinjektionen. Wien. klin. Wschr. **1920**, Nr 43.
— Über die Novasuroidiurese. Wien. Arch. inn. Med. **3**, 141 (1922).; Z. exper. Med. **38**, H. 1/3, 94 (1923).
- SCHADE: Untersuchungen zur Organfunktion des Bindegewebes. Z. exper. Path. **11**, 369 (1912).
— Über Quellungsphysiologie und Ödementstehung. Erg. inn. Med. **32**, 425 (1927),
— u. CLAUSEN: Der onkotische Druck des Blutplasmas. Z. klin. Med. **100**.
- SCHAEFER: Über Novasurol. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **1922**, Nr 29.
— Über Novasurol bei Schwarzwasseranurie. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **1925**, Beih. 1, 310.
- SCHLAYER: Stauungsniere, essentielle Nierenschädigung und Novasurolanwendung. Med. Klin. **1922**, Nr. 45, 1425.
— Die heutigen Methoden zur Erkennung des Funktionszustandes der internkranken Niere. Dtsch. med. Wschr. **1923**, Nr 45, 1425.
— Studien über Diurese beim Menschen. Z. ärztl. Fortbildg **1924**.

- SCHLAYER: Die Praxis der Anwendung von Diureticis bei Nierenkrankheiten. Ther. Gegenw. **1926**, H. 3.
- SCHLESINGER: Die Behandlung der Mesaortitis in Stadium der Dekompensation. Wien. klin. Wschr. **1930**, Nr 18.
- SCHLOSS: Salyrgandiurese und Nierendurchblutung. Arch. f. exper. Path. **52**, 27 (1930).
- SCHMIDT: Diureseversuche an der überlebenden Froschniere. Arch. f. exper. Path. **95**, 267 (1923).
- Contribution à l'étude expérimentale et clinique de quelques diurétiques mercuriels de la série cyclique. Thèse de Paris **1927**; Presse méd. **1928**, 122.
- SCHMIDT, C.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Nierenfunktion durch intravenös einverleibtes Sublimat und Neosalvarsan. Arch. f. exper. Path. **101**.
- SCHNUR: Zur Pathogenese der diabetischen Glykosurie. Klin. Wschr. **1925**, Nr 43, 2396.
- SCHOTT: Die Behandlung des kardialen Ödems. Klin. Wschr. **1927**, Nr 29.
- SCHÖNFELD: Über die einzeitig kombinierte intravenöse Quecksilbersalvarsanbehandlung der Syphilis mit Berücksichtigung von Novasurol-Silbersalvarsanmischung. Münch. med. Wschr. **1921**, Nr 7, 197.
- SCHUR: Klinisch-experimentelle Studien über Novasurol diurese und Nierenfunktion. Wien. Arch. inn. Med. **6**, 175 (1923).
- SEÉ: Le calomel dans les hydropisies cardiaques. Semaine méd. **1889**, No 4, 4.
- SIEBECK: Physiologie des Wasserhaushalts. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie **17**, (1926)
- Der Wasserhaushalt. Klin. Wschr. **1927**, Nr 29.
- STAUBER u. NATHANSON: Diurese und Diuretikastudien. Dtsch. Arch. klin. Med. **146**.
- STEIN: Untersuchungen des Wasserhaushalts bei Lungentuberkulose. Wien. klin. Wschr. **1930**, H. 36, 1113.
- STEINBERG: Altes und neues über Quecksilberdiurese. Med. Klin. **1923**, 424.
- STOLZ: Über eine Novasurolprobe. Klin. Wschr. **1924**, Nr 13.
- STRAUSS: Die extrarenale Wirkung der Diuretika. Ver. Ärzte Halle **1922** V, 17. Klin. Wschr. **1922**, Nr 26; Münch. med. Wschr. **1922**, Nr 24; Vox. méd. (Berl.) **1925**, Nr 4.
- Über Diurese. **34**. Kongr. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1922**.
- STROHMANN: Kombination mit Säuretherapie bei Entwässerung Herzkranker. Fortschr. Ther. **1929**, H. 5, 477.
- TAKAHASHI: Das Wesen der Quecksilberdiurese. Tohoku J. exper. Med. **9**, Nr 5, 478 (1927).
- TAKEO: Zit. in Novasurolbuch der I. G. Farbenindustrie. Jikken Iho. **13**, Nr 152, 961 (1927)
- TEZNER: Zum Mechanismus der Novasurolwirkung. Med. Klin. **1923**, 788.
- THANNHAUSER: Diskussionsbemerkungen über Novasurol in Ärztlicher Vereinigung München Münch. med. Wschr. **1927**, 7.
- THANNHAUSER: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. Bergmann **1929**.
- TIFFENEAU et BOYER: Action diurétique des composés mercuriels. Paris méd. **1924**, 475.
- TSCHERNING: Über Salyrgan. Dtsch. med. Wschr. **1927**, Nr. 35, 1465.
- VAN SWIETEN: Von der Wassersucht, Bd. 2, S. 357.
- VANYSEK: Zit. im Novasurolbuch der I. G. Farbenindustrie. Cos. lék. čes. **1926**, Nr 21.
- VASCONCELLOS: Zit. im Novasurolbuch der I. G. Farbenindustrie. J. des Clin. **1923**, No 3, 43.
- VEIL: Über die Wirkung gesteigerter Wasserzufuhr auf Blutzusammensetzung und Wasserbilanz. Biochem. Z. **91**, 267 (1918).
- Physiologie und Pathologie des Wasserhaushaltes. Erg. inn. Med. **23**, 648 (1923).
- VENZNER: Zur Frage des Zusammenhanges zwischen Fettsucht und Wasserretention. Prakt. Arzt **1926**, Nr 9.
- VILLARET, BESNARD et BLUM: Contribution à l'étude étiologique des cirrhoses chroniques dites alcooliques. Arch. Mal. Peau **1922**, No 5.
- VIOLLE: Recherches sur l'imbibition tissulaire l'influence du P_H humoral. Ann. Inst. hydrologie et climatologie, 1925.
- VOLHARD: Eklampsie und Krampfaemie. Mschr. Gynäk. **66**, 79 (1924).
- WEISS: Strophantin-Novasurolkuren bei Herzkranken. Dtsch. med. Wschr. **1924**, 1116.
- A salyrgandiuresisról. Adatok a higanydiuresis kérdéséhez. Gyógyászat (ung.) **1927**, Nr 50, 1016.
- Residualis víz mérése májbetegségeknel. Gyógyászat (ung.) **1928**, Nr 1, 40.

- WELTMANN: Zur Pathologie der Ödemkranken. Wien. Arch. klin. Med. **2**, 124 (1921).
 WERNER: Untersuchungen über die Beeinflussung der Pituitrinsekretion durch Diuretika. Klin. Wschr. **1927**, Nr 25, 1180.
 WESZECZKY: Über die diuretische Wirkung des Novasurols. Klin. Wschr. **1923**, 1575.
 WINTERNITZ: Novasurolstudien. Klin. Wschr. **1928**, Nr 7.
 ZONDEK: Über hypophysär-cerebral-peripherische Fettsucht. Salzwasserfettsucht. Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr 31, 1267.
 — u. BERNHARDT: Zur Frage des Mineralstoffwechsels bei Acidose. Z. klin. Med. **100** (1924).
 — u. REITER: Hormonwirkung und Kationen. Klin. Wschr. **1923**, Nr 29.
 ZUCCARELLI: Les notions actuelles de la pathogenie des oedemes. Prat. Méd. franç. **1928**, No 13.

1. Die Kalomeldiurese.

Das Quecksilber und seine Verbindungen stehen seit Jahrhunderten im Mittelpunkt der chemischen und ärztlichen Untersuchungen. So oft es der systematischen Forschung gelingt, eine neue, hochwirksame Verbindung zu schaffen, oder von einem der schon bekannten Verbindungen eine neue Wirkung im menschlichen Organismus nachzuweisen, erhalten diese Untersuchungen neue, mächtige Impulse. Das letzte Dezennium produzierte schließlich, als chemische Großtat, derart hochwirksame synthetische Mittel, daß wir fast an die Alchimisten des Mittelalters denken müssen, die dem Quecksilber wunder-tätige Eigenschaften zugeschrieben haben. Hier wollen wir uns bloß, bzw. in erster Reihe mit der diuretischen Wirkung der Quecksilbersalze befassen.

Die Verwendung des Quecksilbers, bzw. dessen Salze als Diuretica reicht bereits Jahrhunderte zurück. Nach den Angaben des Schrifttums hatten schon PARACELsus (HOHENHEIM Drei Büchern, Erst-Traktat: „Das Ablassen des Wassers geschehe allein durch die mercurialischen Essentias“, zitiert nach SUDHOFF) und MORGAGNI der diuretischen Wirkung des Quecksilbers Erwähnung getan. PARACELsus hatte angeblich das Quecksilberchlorid als Diureticum angewendet. Das Kalomel wurde zu solchem Zwecke zuerst durch LAZAR RIVIÈRE (1589—1655) benützt. Nach den Beobachtungen der alten englischen Ärzte soll sogar die Einreibung mit Quecksilbersalben zuweilen diuretisch gewirkt haben. Dieses Verfahren wurde aber nur in England angewendet; auf dem Kontinente benutzten VAN SWIETEN, HOFFMANN, STOKES, GRAVES als harn-treibendes Mittel das Kalomel. Die Anwendung der Quecksilbersalze hatte sich aber so lange nicht verbreitet, bis JENDRASSIK in seinen grundlegenden Arbeiten im Jahre 1886 auf die hervorragende Wirkung des Kalomels zur Be-seitigung von Flüssigkeitsansammlungen bei Herzkranken und bei der Leber-cirrhose hingewiesen hat. FRANK hatte das Kalomel zusammen mit Knoblauch, SACHS mit Campher und Digitalis gegeben. Auch die sog. JANNINSchen Pillen enthielten neben Digitalis auch Kalomel. Bereits bei der ersten Beschreibung hatten CROLL und LAZAR RIVIÈRE, später JENDRASSIK darauf hingewiesen, daß die Überschreitung der Dosis Vergiftungserscheinungen hervorrufen kann. JENDRASSIK gab das Kalomel 3—5mal täglich in Dosen von 0,20 g, bei Kranken mit Ödemen, jedoch bei gesunder Niere, anfangs zusammen mit Jalapa, später mit Opium. Die Diurese stellte sich am dritten Tage ein und war von der Kalomel-dosis und von den Ödemen abhängig. Allgemein hatte sich die Wirkung nur bei gewissen Quecksilberintoxikationserscheinungen, wie Salivation und Stomatitis eingestellt. Das Kalomel versagte oft, wenn aber die Diurese einmal in

Gang kam, dann wurde der Kranke fast vollkommen frei von Ödemen. Die Verabreichung des Kalomels konnte öfters wiederholt werden.

Nach dem Wirkungsmechanismus des Kalomels hat bereits JENDRASSIK geforscht, doch trat die diesbezügliche Forschung nur in neuerer Zeit wieder und dringender in den Vordergrund, als auch die diuretische Wirkung anderer Quecksilbersalze erkannt wurde. Im Laufe der Zeit wurde nämlich eine diuretische Wirkung auch nach Anwendung von vielen anderen Quecksilberverbindungen beobachtet. So wurden kardiale Ödeme von SEÉ, ROSENHEIM, HUCHARD mit Kalomel und Quecksilbercyanür, Ascites infolge von Lebercirrhose von GALLAVARDIN, COURTOIS, SUFFITE, CHAUFFARD, MILLAN mit denselben Mitteln behandelt. Über die diuretische Wirkung des Quecksilbersalicylates haben SAXL und HEILIG, über jene des Quecksilbercyanates BLUM und SCHWAB berichtet. Doch zeigten alle diese Verbindungen stark toxische Erscheinungen und wurden bei ihrer Anwendung die Ursache vieler unangenehmen Nebenwirkungen, derart, daß sie eben diesetwegen nicht allgemein angewendet werden konnten.

Zur Erklärung der diuretischen Wirkung des Kalomels wurden zahlreiche Theorien erbracht. Nach JENDRASSIKS Auffassung entsteht die Diurese dadurch, daß dem Blute reichlich Ödemflüssigkeit zuströmt, was dadurch verursacht wird, daß das Kalomel zu einem hygroskopischen und dadurch wasserbindenden Mercurisalz wird. WEINSTEIN meint ebenfalls, daß das Blut bei der Verabreichung von Kalomel den Geweben Wasser entzieht, und zwar dadurch, daß es infolge der vorhergehenden Diarrhöen und durch den reichlichen Speichelfluß eingedickt wird. ROSENHEIM versetzt den Angriffspunkt des Kalomels in das ödematöse Gewebe und meint, daß das Kalomel aus dem ödematösen Gewebe durch Kontraktion Flüssigkeit auszupressen vermag, was dann zu einer Hydrämie und dadurch zur Diurese führt. Als ROSENHEIM diese Theorie aufstellte (1887), erweckte sie einen lebhaften Widerspruch; heute greifen wir, wie später ersichtlich, auf Grund der Forschungsergebnisse der Kolloidchemie, wenn auch in einer wesentlich abgeänderten Form, wieder zu seinem Gedankengang zurück. Nach FÜRBRINGERS Meinung wirkt das Kalomel auf das Nierenepithel und die vermehrte Diurese käme durch Nierenepithelreizung, sowie durch seine Wirkung auf das vasculäre System der Niere zustande; als Beweis dafür meint er jene Tatsache erbringen zu können, daß je intakter die Niere, um so ausgeprägter die diuretische Wirkung ist.

FLECKSEDER hält die Wirkung des Kalomels für eine indirekte. Das Kalomel soll im Dünndarm eine hochgradige Exsudation verursachen, zu diesem Zwecke muß es Flüssigkeit aus dem Blute entziehen. Das Blut ersetzt diesen Flüssigkeitsmangel aus den Geweben; hinzu käme noch die Wirkung der aus dem Dickdarm sich inzwischen resorbierenden großen Flüssigkeitsmenge, da man doch bei der Verabreichung des Kalomels dessen abführende Wirkung zu vereiteln pflegt. Die auf solche Weise sich entwickelnde Hydrämie führt zur Diurese. Dem widerspricht jedoch COHNHEIMS Beobachtung, der bei Kaninchen bereits 20 Minuten nach der intravenösen Injektion von 0,01 g Kalomel eine bedeutende Steigerung der Diurese festzustellen vermochte. Die FLECKSEDERSche Auffassung kann sich aber auch deswegen schwer aufrecht erhalten, weil seiner Meinung nach die Diurese von der Hydrämie abhängig ist. Die beiden verlaufen aber nach den neueren Untersuchungen nicht parallel. Das Kalomel,

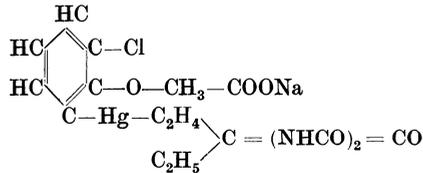
das Quecksilbercyanat, beanspruchen heutzutage als Diuretica bloß ein geschichtliches Interesse, von Bedeutung bleiben sie aber dennoch, weil die Forschung nach der diuretischen Wirkung der Quecksilberverbindungen durch JENDRASIKS Beobachtungen ihren Anfang nahm und weiterhin fortgesetzt wurde.

2. Neuere synthetische Mittel (Novasurol, Salyrgan, Neptal, Novurit).

POELCHEN und SAXL wendeten das Novasurol bei einer Aortenerkrankung als Antilueticum an und beobachteten eine solche hochgradige Diurese, wie vorher bei keinem angewandten Diureticum, so, daß der Kranke in kurzer Zeit vollkommen ödemfrei wurde. Auf Grund dieser Beobachtung begann die Forschung nach komplexen Quecksilberverbindungen als harntreibende Mittel, nachdem das Kalomel inzwischen von den verlässlicheren Mitteln der Xanthin-Gruppe fast verdrängt wurde. Schon nach einigen Jahren gelang es der zielbewußtesten chemischen Forschung, mehrere neue Mittel der Praxis zur Verfügung zu stellen, welche von den unangenehmen, oft sogar toxischen Eigenschaften des Novasurols schon frei waren, ohne daß sie an Wirksamkeit hinter denselben zurückgeblieben wären.

Das *Novasurol* ist ein in Wasser lösliches weißes Pulver und bildet eine komplexe Verbindung des mercuri-o-chlor-phenoxylessigsauren Natrons und des Diäthylmalonylharnstoffes.

Seine Konstruktionsform ist:

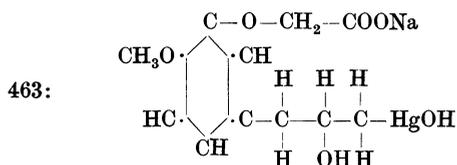
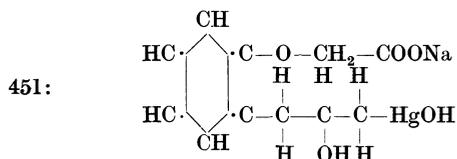
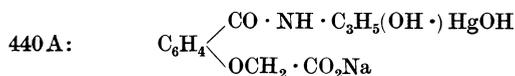


Es enthält im Kubikzentimeter 0,0339 g Quecksilber in nichtionisiertem Zustande. Lokal wirkt es auf die Zellen toxisch, weshalb es nur intravenös oder in dicker Muskulatur, intramuskulär angewendet werden darf. Nach den Angaben der Fabrik wird der größere Teil durch den Darm und der kleinere Teil durch die Niere ausgeschieden. Es scheint jedoch, daß es auch an anderen Schleimhäuten in bedeutenden Mengen ausgeschieden wird, was die Ursache der, bei dessen Anwendung zuweilen auftretenden Stomatitiden und hämorrhagischen Colitiden ist. Die Colitis verläuft manchmal rasch, nach 1—2 Tagen schwindet bereits die Blut- und Schleimbeimengung des Stuhles. In anderen Fällen erreicht jedoch die Dickdarmentzündung einen höheren Grad, so daß der Kranke dadurch stark in Anspruch genommen wird. In solchen Fällen ist die Wiederholung der Injektion selbstverständlich strengstens verboten. Das Auftreten einer solchen Colitis ist nicht selten, wodurch die Novasuroltherapie sehr beeinträchtigt wird. Als wir das Novasurol mit intravenös gespritztem Calcium chloratum zusammen anwendeten, konnten wir das Auftreten einer hämorrhagischen Colitis oft vermeiden (eigene Beobachtung). Das Novasurol kommt in 10%iger Lösung, in Ampullen zu 1,2 und 2,2 ccm in Handel. Die Wirkung des Novasurols ist eine höchst intensive. Über seine häufige

Anwendung lesen wir heutzutage nur noch hauptsächlich in der amerikanischen Literatur. In Amerika kommt es unter dem Namen *Merbaphen* in Verkehr. Das Novasurol ist eine wichtige Arznei, da ein großer Teil der experimentellen Untersuchungen bezüglich der Quecksilberdiuretica mit ihm vorgenommen wurde. Trotzdem müssen wir heute das Novasurol aus unserem Arzneischatz streichen, da wir über vollkommen ähnlich wirkende Arzneimittel verfügen, die fast gar keine toxische Wirkung entfalten und das Novasurol in jeder Hinsicht ersetzen können. Logischerweise müssen wir aber ein Arzneimittel als obsolet bezeichnen, wenn wir ein, damit vollkommen gleichwertiges besitzen, ohne den toxischen Eigenschaften des ersten. Die Anwendung des Novasurols muß vermieden werden, da man heute die Verantwortung für die evtl. entstehenden schwerwiegenden Komplikationen nicht mehr übernehmen kann.

Es wurde weiterhin die diuretische Wirkung von mehreren cyclischen Quecksilberverbindungen geprüft. SAXL hatte die diuretische Wirkung des Quecksilbersalicylates, ISSEKUTZ und VÉGH die des β - β dioxy γ - γ -diamino-dipropyl-essigsäuren Quecksilbers, des β hydroxy- γ -aminopropyl-Hg-essigsäuren Acetates, des β methoxy- β -phenyl- α -oxymercuriopropionsäuren Natrons, des β oxy- γ -oxymercuri-propyl-bernstein-essigsäures Natrons, des Natronsalzes des camphersäuren-allylamid-methoxy-Hg-Acetates, bzw. dessen theophyllinhaltigen Additionsproduktes, des *Novurits* untersucht. Die diuretische Wirkung tritt nur bei einer gewissen chemischen Konfiguration auf. Eine derartige Konfiguration haben das Novasurol und das später zu erwähnende Salyrgan, doch behält die dem Salyrgan entsprechende Verbindung seine Wirkung auch dann, wenn wir die Salicylsäure durch Camphersäure ersetzen. In diesem Falle erhalten wir die Grundverbindung des *Novurits*.

Die Franzosen FOURNEAU und GÉRARD stellten im Laboratoire de Chimie therapeutique de l'Institut Pasteur mehrere solche Quecksilberverbindungen her, die größtenteils der chemischen Zusammensetzung des *Salyrgans* nahe stehen. Diese sind die Präparate: 440 A, 440 B oder *Neptal*, 451 und 463.



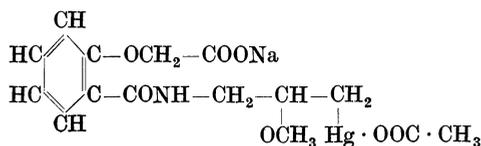
Die zwei letzten Verbindungen unterscheiden sich kaum voneinander; der Unterschied liegt bloß in der Ortho- und Parastellung, ferner darin, daß 463 eine Methoxygruppe in Metastellung besitzt. Es genügt aber schon ein solch

verhältnismäßig geringer Unterschied der chemischen Struktur, um, wie wir sehen werden, schwerwiegende Differenzen in der Wirkung hervorzurufen.

Wenn wir die bisher angeführten Quecksilberdiuretica, bzw. die zu ähnlichem Zwecke untersuchten Quecksilberpräparate miteinander vergleichen, können wir feststellen, daß nur diejenige eine harntreibende Eigenschaft aufweisen, welche einen aromatischen Kern besitzen. Andererseits hängt die diuretische Wirkung sowie die Toxizität jedes Mittels mit Lage und Verbindungsart des Hg-Atoms an dem Phenolring zusammen. Eine geringe Veränderung der Lage des Quecksilberions vermag beträchtliche Änderung der diuretischen Wirkung, ja sogar eine vollständige Wirkungslosigkeit herbeizuführen. Z. B. genügt die Differenz von Ortho- und Metastellung der französischen Präparate Nr. 463 und 451, daß aus dem wirksamen Präparat 451 eine vollkommen unwirksame Verbindung entstehe. Es ist von besonderem Interesse, daß eine harntreibende Wirkung bloß die Quecksilbersalze derartiger Verbindungen besitzen. Die diuretische Wirkung dieser synthetischen Mittel schwindet sofort vollständig, wenn wir das Hg-Ion mit einem nahestehenden Schwermetallion, wie Bismut, Chrom, Uran usw. zu substituieren versuchen. Diese Tatsache weist darauf hin, daß die Wirksamkeit von dem Quecksilberion abhängig gedacht wird, trotzdem wir sehen werden, daß es sich um solche komplexe Verbindungen handelt, die im Organismus kaum oder gar nicht gespalten werden. Wir wollen auf diese Tatsache darum gleich hier hinweisen, weil sie zugleich zeigt, wie unberechtigt die Auffassung ist, daß diese Quecksilberverbindungen ihre Wirksamkeit ihrer Toxizität verdanken, sind doch Chrom- und Uransalze ausgesprochen elektive Nierenparenchymgifte und besitzen dennoch gar keine oder bloß ganz minimale harntreibende Eigenschaft. Bei einigen Bismutsalzen (Bismuttartrat) wurde zwar von einer diuretischen Wirkung berichtet (MOLNÁR, HANZLIK), wir selbst konnten jedoch bis jetzt trotz ausgebreiteten Versuchen eine solche nie beobachten. Der Unterschied in der Toxizität der Quecksilbersalze hängt aller Wahrscheinlichkeit nach mit der Verbindungsweise des Hg-Ions zusammen. Im Novasurol ist das Hg-Ion unmittelbar dem Phenolring angekettet, während bei allen anderen üblichen Verbindungen zwischen Phenolring und Hg-Atom eine organische Seitenkette eingeschaltet ist.

Von den oben genannten und von noch vielen anderen untersuchten, jedoch nicht erwähnten Quecksilberverbindungen können drei als allgemein anerkannt und als für die Praxis reif geworden betrachtet werden, und zwar das *Salyrgan*, das *Novurit* und das *Neptal* (440b).

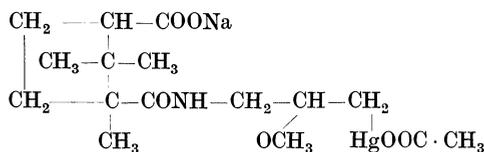
Das *Salyrgan* ist eine komplexe Quecksilberverbindung des salicylallyl-amid-o-essigsäuren Natrons.



Die Lösung enthält auf ein Kubikzentimeter 0,03622—0,0367 g Quecksilber, somit mehr als das Novasurol. Daß das *Salyrgan* trotzdem bedeutend minder toxisch wirkt, vermag wohl, wie bereits erwähnt, seine chemische Struktur zu erklären, und zwar aller Wahrscheinlichkeit nach dadurch, daß das Hg-Ion

mit dem Benzolring nicht in unmittelbarer Verbindung steht. Das Salyrgan ist ein fast vollkommen weißes, geruchloses, fein krystallinisches Pulver, es ist löslich in einem Teil Wasser, zwei Teilen Methylalkohol, drei Teilen Weingeist, jedoch unlöslich in Äther. Es reagiert auf Lackmus alkalisch (COLLINS, SCHMIDT). Die in Handel kommende 10%ige Lösung bildet mit Eiweiß keinen Niederschlag. Da in dem Salyrgan das Quecksilber in einer komplexen Bindung vorhanden ist, wird das Quecksilber von Schwermetallsalzen nicht reduziert, von Sulfiden nicht gefällt, durch alkalische Verbindungen nicht zersetzt. Mit Salvarsanlösung ist es gut mischbar. Im Tierversuch wirkt es auf die Spirochäten stark toxisch. Das Salyrgan wird bedeutend besser vertragen als das ionisierte Quecksilber und verursacht auch in relativ großen Dosen keine toxischen Symptome.

Das *Novurit* ist eine 10%ige Lösung des Natronsalzes des trimethylcyclopentan-carbonsaures-allylamin-methoxy-carbonsaures Quecksilberacetates, das auch 5% Theophyllin enthält.



Es enthält im Kubikzentimeter 0,0388 g Hg. Das *Novurit* ist ein weißes, krystallinisches Pulver, in Wasser, Alkohol, in verdünnten Säuren und Alkalien löslich. Es reagiert auf Lackmus schwach alkalisch. Es gibt mit Schwefelwasserstoff keine Hg-Reaktion. Wenn man es ansäuert, fällt nach der Zugabe von Schwefelwasserstoff Quecksilbersulfid aus.

Das *Neptal* oder 440 B: hydroxy-mercuripropanol-imido-orthoacetyl-oxybenzoat enthält im Kubikzentimeter 0,092 feste Substanz, in welcher 0,0375 g Quecksilber vorhanden ist. Die genaue Konstruktionsformel wird von der herstellenden Fabrik Poulenc Frères nicht mitgeteilt. Seine Löslichkeit und seine physikalischen Eigenschaften stimmen mit denjenigen des *Novurits* überein. Seine Anwendung unterscheidet sich von derjenigen der oben genannten Mitteln insofern, als sowohl die Gebrauchsanweisung der Fabrik, wie auch die Veröffentlichungen über das *Neptal* nur von einer intramuskulären, selten von subcutaner Applikation berichten. SCHMIEDL allein erwähnt, daß es auch intravenös gegeben werden kann. An unseren Fällen haben wir es auch intramuskulär verabreicht. Intravenös gebrauchten wir es jedoch, im Gegensatz zu den anderen Quecksilberdiuretica, nie.

Die Verteilung der als Diuretica gespritzten Quecksilberverbindungen im Organismus ist in den einzelnen Organen nicht gleichmäßig. In größter Menge sind dieselben in der Galle, Gallenblasenwand, Nebenniere, ferner in der Niere und im Dickdarm enthalten. Die Ausscheidung des Salyrgans, *Novurits* und des *Neptals* erfolgt größtenteils mit dem Urin, ein geringerer Teil (5—6%) wird durch den Darm ausgeschieden. Infolge dieser raschen Ausscheidung wird es im Organismus nicht angereichert und es kann demnach keine Kumulation entstehen. Was die Schnelligkeit der Ausscheidung betrifft, erfolgt eine solche von 38,4% innerhalb der ersten Stunde, 55,8% innerhalb von 2, 64,5% innerhalb von 4, 68,5% innerhalb von 8 und nach Verlauf von 24 Stunden sind 69,5%

ausgeschieden (MOLLER, KNUD). Die Quecksilberkonzentration des Urins kann in der ersten Stunde auf 70 mg % ansteigen. Mit dem Stuhl werden in 5 Tagen 5 mg Quecksilber ausgeschieden. *Die Ausscheidung des Quecksilbers erreicht ihren Höhepunkt bereits zu einer Zeit, wo die Urinausscheidung denselben noch nicht erreicht hat.* Bei Patienten mit einem Hydrops ist die Ausscheidung verzögert, die Kurve der Ausscheidung steigt nicht so steil an, die Diurese ist wesentlich gesteigert und hält erheblich länger an. In 8 Stunden ist jedoch ungefähr dieselbe Quecksilbermenge wie bei Gesunden ausgeschieden. Nach den ersten 24 Stunden bleiben in dem Organismus 20—24% des Quecksilbers retiniert. Im Tierversuche, bei Hunden vermag 4 mg pro Körpergewicht starke Diuresen herbeizuführen, 5—7 mg führt zu einer erheblichen Steigerung der Diurese und der Cl-Ausscheidung. Bei Kaninchen tritt nach 6 mg pro Körpergewicht bereits eine Glomerulonephritis auf, 15—30 mg pro Körpergewicht verursachen endlich eine Anurie. Die Läsion ist in erster Reihe an den Glomeruli, aber auch an den Tubuli contorti I. nachweisbar. Bereits aus der Tatsache, daß eine so große Menge von Quecksilber in kurzer Zeit ausgeschieden wird, ohne eine Nierenläsion zu verursachen, vermögen wir darauf zu schließen, daß das Quecksilber in komplexer Form und nicht als Quecksilberion ausgeschieden wird. Nach den Untersuchungen der Chinoinfabrik wird das Novurit als organisch gebundene komplexe Quecksilberverbindung ausgeschieden, von welcher das Quecksilberion nur durch Zerlegen der Substanz freigemacht werden kann. Nach den Untersuchungen der Fabrik Hoechst (persönliche Mitteilung) wird das Salyrgan in nahezu unveränderter Form ausgeschieden.

3. Dosierung. Anwendungsart.

Die therapeutische Dosis des Novasurols hat 0,5—2 ccm betragen. Es wurde empfohlen, die Behandlung stets mit kleinen Dosen zu beginnen und falls der Kranke sie gut verträgt, sie nach kürzerer Zeit zu wiederholen. Wir haben bereits die Meinung ausgesprochen und möchten es hierorts nochmals betonen, daß das Novasurol wegen seiner häufigen toxischen Nebenwirkung ganz zu verlassen sei. Es ist auffallend, daß man sich in der amerikanischen Fachliteratur noch immer viel mit dem Novasurol bzw. mit dem Merbaphen, wie sie es benennen, befaßt, obzwar uns heute schon mehrere, weniger schädliche und therapeutisch ebenso wirksame Quecksilberdiuretica zur Verfügung stehen. Wir selbst möchten die Anwendung des Novasurols fast als einen Kunstfehler bezeichnen.

Die angegebene Dosis des Neptals beträgt 0,8—0,5 ccm; in den wenigen Fällen, wo wir das Neptal verwendet haben, haben wir die Dosis von 2 ccm niemals überschritten.

Die übliche therapeutische Dosis des Salyrgans beträgt 2 ccm. Als erste Injektion und wo auch nur die geringste Kontraindikation besteht, spritzen wir nur 1 ccm, zumal der Kranke gerade zu dieser Zeit am meisten mit retinierter Flüssigkeit angefüllt ist, so daß auch 1 ccm in den meisten Fällen reichliche Diurese herbeizuführen vermag. Es ist in erster Reihe bei Prostatahypertrophie, bei Myodegeneration mit niedrigem Blutdruck und leisen Herztönen, ferner bei starker Tachykardie angezeigt, die Therapie mit Injektion von 1 ccm zu beginnen. Mit Ausnahme jedoch von diesen Fällen, wo Vorsicht geboten

ist, können wir die Therapie gleich mit Injektion von 2 ccm beginnen. Bei Herzinkompensation verabreichen wir die erste Injektion, von dringenden Fällen abgesehen, meistens nur nach einer Beobachtungsdauer von 2—3 Tagen, bis dahin trachten wir das Herz durch Digitalis zu kräftigen. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle reicht die Einzeldosis von 2 ccm aus und wir wiederholen dieselbe je nach dem Grade der Entwässerung oder aber beim Wiederauftreten der Ödeme in Intervallen von 2—3—7 Tagen. Oft genügt eine einzige Injektion zur günstigen Beeinflussung des Krankheitszustandes. In anderen Fällen hingegen ist es notwendig, mehrere Injektionen zu wiederholen. Infolge der Entwässerung durch die reichliche Diurese wird selbstverständlich im Einzelfalle, die nach der nächstfolgenden Injektion ausgeschiedene Harnmenge immer kleiner, bei vollständiger Entwässerung beträgt dieselbe kaum mehr als 1 Liter. Bei der nächsten Wasseransammlung entfaltet das Salyrgan seine volle Wirksamkeit wieder. Wir beobachteten eine ganze Anzahl von Kranken, die — ohne die geringsten Zeichen einer Intoleranz oder kumulativer Wirkung — seit 3 Jahren regelmäßig Salyrgan erhalten; dabei war die Wirkung einer jeden Injektion von fast gleicher Stärke. Wir müssen jedoch bei Monate hindurch andauernder regelmäßiger Verabreichung der Dosis von 2 ccm Salyrgan nicht selten eine langsam abnehmende Wirksamkeit feststellen. Diese Tatsache kann auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden, wie auf das Fortschreiten der Herzmuskelerkrankung, auf die mangelhafter werdende Nierenfunktion, auf Verödung von Lebercapillaren infolge von bindegewebiger Vernarbung, ferner auf die Kochsalzarmut des Organismus. In solchen Fällen waren wir gezwungen, die Einzeldosis des Salyrgans zu erhöhen, so daß mehrere Kranke regelmäßig 3 ccm erhielten. Ausnahmsweise gaben wir auch 4, ja selbst 5 ccm und auch in der Fachliteratur finden wir Einzelgaben von 6—7 ccm, in einem Falle (BRUNN) sogar 12 ccm verzeichnet, ohne daß dabei irgendwelche Vergiftungserscheinungen aufgetreten wären. In zweien unserer Fälle konnten wir eine vorübergehende Stomatitis (allerdings ohne subjektive Beschwerden), ferner ebenfalls in 2 Fällen leichte Durchfälle beobachten. ROSENBERG berichtet von einem Kranken mit Endokarditis, bei dem nach der Injektion von 7,5 ccm Salyrgan eine Colitis aufgetreten ist. Wir haben die großen Dosen auch täglich wiederholt; einem Kranken mit kombiniertem Vitium in schweren Dekompensationszustande gaben wir in 5 aufeinanderfolgenden Tagen je 3 ccm, also insgesamt 15 ccm, ohne die geringsten Zeichen einer Stomatitis oder Colitis bemerkt zu haben. Die größere Dosis des Salyrgans hatte zwar einen größeren Effekt, doch möchten wir schon hier betonen, daß wenn 2 ccm Salyrgan nicht voll wirksam wären, muß eher zu einem wirkungsteigernden Mittel gegriffen werden, nicht aber zur Erhöhung der Salyrgandosis. Auf diese synergistischen Mittel kommen wir später noch ausführlicher zu sprechen.

Die Quecksilberdiuretica kommen gewöhnlich in wässriger Lösung zur Anwendung. Das Novasurol können wir nach der Vorschrift von SAXL auch in Geloduratkapseln, in der Dosis von 0,2 g pro die verabreichen. Die Wirkung ist eine gute, wenn auch keine vollkommene, und dürfte diese Verordnungsart nur nach einer vorhergegangenen Entwässerung einzuschlagen sein. Wir versuchten das Novurit anstatt in Form einer wässrigen Lösung, in ölgiger Suspension zu geben. Mit diesem Versuch hofften wir eine andauernde Wirkung zu erreichen, in Erwartung dessen, daß die ölige Lösung in Depotform langsamer

resorbiert wird. Dieser Versuch führte jedoch zu keinem Resultate, da die diuretische Wirkung der öligen Suspension nach 24 Stunden ebenfalls abgelaufen war. Die Intensität der Wirkung blieb derjenigen der wässrigen Lösung gleich. Als nahezu einzig mögliche Anwendungsweise der Quecksilberdiuretica wurde bis jetzt die parenterale, in Form intravenöser oder intramuskulärer Injektion betrachtet. Intravenös dürfen wir sie nur mit einer vollkommen einwandfreien Technik spritzen und muß dabei besonders darauf geachtet werden, daß die Spitze der Nadel nicht in die Venenwand gerate, sondern daß die ganze Nadelöffnung sicher in dem Lumen der Vene sitze. Wir dürfen nur dann einspritzen, wenn wir leicht und reichlich Blut in die Spritze saugen können. Nach beendeter Injektion sollen wir stets Blut in die Spritze ziehen, damit bei Entfernung der Nadel kein Salyrgan in den Stichkanal gerate. Aus demselben Grunde dürfen wir zur intravenösen Injektion keine zu starke Nadel verwenden. Das in die Venenwand geratene Salyrgan hat eine Thrombosierung derselben, oft von einer schmerzhaften Periphlebitis begleitet, zur Folge. Gerate das Salyrgan in das perivenöse, subcutane Gewebe, so führt es zu schwer heilenden Nekrosen, die nur äußerst langsam abgestoßen werden. Die Haut wird erst gelblich verfärbt, um später schwarz zu werden. Danach wird sie abgestoßen und es bildet sich zunächst ein vollkommen reaktionsloses Geschwür, welches sich erst nach Wochen, ja selbst nur nach Monaten ausfüllt. *Subcutan darf demnach das Salyrgan niemals gespritzt werden. Die subcutane Anwendung des Salyrgans muß deshalb als Kunstfehler bezeichnet werden.* In der französischen Literatur wird, wie bereits erwähnt wurde, die intramuskuläre und auch die tiefe subcutane Anwendung des Neptals empfohlen. Aus Vorsicht halten wir jedoch die letztere nicht für angezeigt.

Die andere Anwendungsweise des Salyrgans wäre die intramuskuläre Injektion. Sie soll stets tief und sicher in die massige Muskulatur gegeben werden, die Nadel soll lang, aber nicht zu stark sein (wir verwenden zur intramuskulären Salyrganinjektion mit Vorliebe lange, sog. Serumkanülen, da die wässrige Lösung auch durch ein schmales Lumen leicht fließen kann). Die bevorzugte Stelle der Injektion ist der obere, äußere Quadrant des Musculus gluteus, und nur ausnahmsweise der Deltoideus und Quadriceps femoris. Wenn während der Injektion beim Zurückziehen der Spritze Blut in dieselbe gelangt, so spritzen wir ruhig ein, haben wir doch um so weniger etwas zu befürchten, als ja die üblichste Anwendung die intravenöse Injektion ist. *Wir müssen jedoch unbedingt darauf achten, daß wir nicht in das subcutane und auch nicht ins Fettgewebe injizieren.* In stark ödematöses Gewebe geben wir auch dann keine Injektion, wenn wir sicher sind, daß die Nadel in der Muskulatur steckt. Die Injektion des Salyrgans ins Fettgewebe oder in ein stark ödematöses Gewebe kann eine ausgebreitete Infiltration, eine sehr schmerzhaft Schwellung hervorrufen, oft schmilzt das Gewebe ein, es kann sekundär infiziert werden und zu einer wochenlang eiternden Fistel führen. Ist auch ein solcher Absceß selbst harmlos, da er oft steril bleibt, so sind die Schmerzen, die er den oft herabgekommenen Kranken verursacht, doch in höchstem Maße unerwünscht, abgesehen davon, daß wir an dieser Stelle lange Zeit keine Injektion geben können.

In letzter Zeit haben wir Versuche mit der oralen, sowie mit der rectalen Anwendung des Salyrgans und Novurits unternommen. Sonderbarerweise wird diese Anwendungsart im Schrifttum — abgesehen von der bereits erwähnten

Empfehlung SAXLS, das Novasurol in Form von Geloduratkapsel in einer Tagesdosis von 0,20 g zu verabreichen —, nicht oder kaum erwähnt¹. Es wird allgemein angenommen, daß die übrigen Quecksilberdiuretica in dieser Form unwirksam sind. Das trifft, nach unseren Untersuchungen, jedoch bloß für die perorale Anwendung an. Das in einer starken Verdünnung per os genommene Salyrgan oder Novurit entfaltet tatsächlich keine Wirksamkeit, ebensowenig wie die durch eine Duodenalsonde eingeführte, stark verdünnte Salyrganlösung. Bei der letzteren Anwendungsart entstehen Brechreiz und Bauchkrämpfe. Ganz vereinzelt wurde bei der Duodenalanwendung eine ganz mäßige, unbedeutende Diuresesteigerung beobachtet. Diese Beobachtung findet aller Wahrscheinlichkeit nach in der Zersetzung der komplexen Quecksilberverbindungen durch den Magensaft ihre Ursache, sowie durch den Duodenalinhalt. Säure spaltet sowohl das Salyrgan, wie das Novurit, was leicht auf die Art nachgewiesen werden kann, daß nach Säurewirkung durch Hinzugabe von Schwefelwasserstoff, Quecksilbersulfid gefällt wird, wogegen die reinen Salyrgan- oder Novuritlösungen diese Reaktion nicht geben. Ebenso werden die komplexen Quecksilberdiuretica auch durch den alkalische Galle enthaltenden Duodenalinhalt zersetzt, indem, aus der mit Duodenalinhalt zusammengebrachter Salyrgan- oder Novuritlösung durch Schwefelwasserstoff, auch ohne Ansäuerung Quecksilbersulfid gefällt wird. Durch den Magen, sowie Duodenalinhalt werden demnach die Quecksilberdiuretica zersetzt, die Zersetzungsprodukte üben dann keine diuretische Wirkung mehr aus. Daß das Novasurol sich in SAXLS Versuchen als wirksam erwiesen hat, das Salyrgan und Novurit hingegen nicht, dürfte seine Erklärung in dem verschiedenen chemischen Aufbau dieser Verbindungen finden. Das Quecksilberion des Salyrgans ist nicht unmittelbar an den Benzolring, sondern an die Salicyl-Allylamidgruppe gebunden, welche bei ihrer Abspaltung das Hg-Ion mit sich nimmt. Das Hg-Ion wird also von der aromatischen Verbindung getrennt. Das Novasurol enthält hingegen das Hg-Ion unmittelbar an den Benzolring gebunden, so daß eine derartige Spaltung des Novasurols unmöglich ist.

Man konnte auch daran denken, daß das Salyrgan und Novurit per os auch darum unwirksam sein müßten, weil sie aus dem Darm durch die Vena portae unmittelbar in die Leber gelangen, welche alle Schwermetallbindungen festbindet, noch bevor das Salyrgan, sowie das Novurit Gelegenheit gehabt hätte, ihre wassertreibende Wirkung auszuüben. Dieser Annahme widerspricht aber die Wirksamkeit des per os gegebenen Novasurols, was dafür spricht, daß die Bindung derartiger Schwermetallkomplexe an die Leber nicht so rasch geschieht, daß sie ihre Wirkung nicht ausüben könnten.

Das rectal angewendete Salyrgan ist nicht unwirksam. Wir suchten die örtlich ätzende Wirkung der Quecksilberdiuretica dadurch auszuschalten, daß wir den Inhalt der Phiole auf 100 ccm Wasser verdünnt, nach einem reinigenden Einlauf in Mikroklysmen gereicht haben. In dieser Form hat das Salyrgan fast regelmäßig eine ausgesprochene diuretische Wirkung. Die Wirkung ist annähernd nicht so sicher und beständig wie bei der parenteralen Anwendung, doch konnten wir auch mit Hilfe dieser Methode eine der Wirkung einer Salyrgan-

¹ Seit dem Einsenden dieser Arbeit erschien die Mitteilung von NATANSON (Klin. Wschr. 1930, Nr 47) der auch Erfolge von rectaler Anwendung des Salyrgans gesehen hatte.

injektion ähnliche Harnmenge von bis 3000 ccm erreichen. Die auf diese Weise angewandte Salyrganmenge betrug 3—4 ccm. Blieb diese Dosis unwirksam, konnten wir sie durch die später zu erwähnende Vorbereitung mit Ammoniumchloratum wirksam gestalten. Bei rectaler Anwendung des Salyrgans in einem Mikroklysma mit 5 g Kaliumchloratum war die Wirkung niemals eine so intensive, wie mit Ammoniumchloratum. Rectal verabreichtes Salyrgan ist jedoch nur bei ausgebreiteten Ödemen wirksam. Eine gute diuretische Wirkung konnte nur bei solchen Ödemen gesehen werden, bei denen das Salyrgan noch nicht in Injektionsform angewandt wurde. Bei den schon vorher mit Injektionen behandelten Kranken hatten wir mit Salyrganklysmen nur dann einen Erfolg, wenn sie mit Ammoniumchloratum vorbehandelt wurden. Die letztgenannten Beobachtungen stehen mit jenen Versuchen in Einklang, welche zeigten, daß bei Kaninchen 0,04 g pro Kilogramm-Körpergewicht diuretisch wirken, mit Kochsalz zusammen verabreicht aber bereits 0,02 g pro Kilogramm-Körpergewicht zur Entfaltung einer diuretischen Wirkung genügen. Der Mastdarm wird durch das Salyrganklysma nicht im geringsten gereizt, der Kranke klagt über keinerlei Beschwerden und wir finden an der Schleimhaut auch bei der rektoskopischen Untersuchung keine Veränderung. Bei einem einzigen der Fälle, bei einer Amyloidnephrose, konnten wir 6—12 Stunden nach dem rektal verabreichten Salyrgan, 2—3 mal Stuhlentleerung beobachten, welche sich nicht zu Durchfällen steigerten.

Salyrgan ist demnach in Form von Clysmen wirksam, doch ist diese Wirksamkeit keinesfalls eine derartige, daß diese Anwendungsart an Stelle der intramuskulären oder intravenösen Injektion treten könnte. Mit Novurit konnten wir in Klysmenform ebenfalls gute diuretische Wirkung erreichen.

Bei Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen, namentlich bei Ascites, hat SAXL als erster vorgeschlagen, das Salyrgan direkt in dieselben zu injizieren. (SHIMAZANO bevorzugt sogar dieses letztere Verfahren.) Auch wir haben in einigen Fällen diese Anwendungsart versucht, die Wirkung fiel jedoch nicht so kräftig aus, wie bei der intravenösen oder intramuskulären Injektion. Es wird diese Injektion derart ausgeführt, daß wir 2 ccm Salyrgan in einer Spritze von 10—20 ccm mit der durch Probepunktion gewonnene Flüssigkeit mischen und dann in die Flüssigkeitsansammlung zurückspritzen. Lokale pleurale, peritoneale Reizerscheinungen wurden niemals beobachtet. (NOBU-TATSU, FUKUI, KOBAYASHI, KUROZAWA, KOUCHI, SHIMAZANO.) Das Novasurol wurde, wie schon öfters erwähnt, von SAXL auch per os verabreicht. Er gab dasselbe bei chronischer Inkompensation jeden zweiten Tag in Dosen von 0,20 g in Geloduratkapseln, nachdem er den Patienten vorher mit Injektionen derselben Arznei entwässert hatte, wobei er die Wirkung stets mit einer gleichzeitigen Digitalismedikation zu unterstützen trachtete. Auch bei Fettsucht versuchte er das Novasurol per os in der Dosis von 0,2 g täglich zweimal.

Betreffs der Zeitpunkte, bzw. der Abstände der einzelnen Injektionen, stimmt unser Verfahren mit den in der Literatur angegebenen überein. Je nach Bedarf geben wir sie in Abständen von 2—3—7—14 Tagen. Für die maximale Wirksamkeit des Neptals werden Intervalle von 6—10 Tagen, von SCHMIDL solche von 4 Tagen empfohlen. Nach unseren Erfahrungen dürfen wir hierin keine allgemeinen Regeln gelten lassen, müssen vielmehr bei jedem einzelnen Fall individualisieren. Wenn nach der Quecksilberdiurese eine ausgesprochene

Schwäche auftritt, vergrößern wir die Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen.

Bei Anwendung der Quecksilberdiuretica müssen wir stets erwägen, wann das Diureticum im fraglichen Falle seine Wirkung den klinischen Zeichen und der Verabreichungsform nach ausüben dürfte, damit die Nachtruhe der Kranken infolge der Diurese nicht gestört werde.

4. Verlauf: Anfang, Stärke und Dauer der Diurese.

Wenn wir im Einzelfalle den Verlauf: Anfang, sowie Dauer der Salyrgandiurese betrachten, müssen wir immer, ebenso wie bei den später zu besprechenden Veränderungen des Blutes und der Gewebe, jenen Umstand in Betracht ziehen, ob der Zirkulationsapparat und die Nieren der Versuchsperson normal sind, oder ob sie Veränderungen aufweisen, ferner ob Ödeme vorhanden sind oder nicht. Die Verschiedenheit der Angaben des Schrifttums bezüglich des Beginnes, des Verlaufes und des Gesamtergebnisses der Salyrgandiurese findet sicher in erster Reihe in jenem Umstande ihre Erklärung, daß die Ergebnisse normaler und pathologischer Fälle nebeneinander gestellt wurden.

Nach BERNHEIM beginnt die Novasuoldiurese nach 2—3 Stunden, nach SCHOTT in 2 Stunden bei intravenöser Verabreichung, bei der intramuskulären etwas später. Nach GERONNE beginnt und verläuft sie bei intravenöser Gabe rasch, bei der intramuskulären dagegen verzögert.

Die Salyrgandiurese beginnt nach BERNHEIM in 2—3 Stunden, nach HERSKY in 3 Stunden, nach ROSENBERG in 6 Stunden, die Novuritdiurese nach FAZEKAS bei intravenöser Gabe in $1\frac{1}{2}$ Stunden, bei intramuskulärer in 3—4 Stunden. Den Beginn der Neptaldiurese setzt SCHMIDL auf 1—3 Stunden, CHABANTIÉR, LEBERT, LUMIÈRE auf 2 Stunden, den maximalen Wirkungsgrad erreicht dieselbe in 5—8 Stunden. In unseren Fällen konnten wir betreffs des zeitlichen Verlaufes der Salyrgan-Novurit-Neptalwirkung keine bedeutenden Unterschiede beobachten. Bei unseren nicht ödematösen Kranken begann die Diurese bei intravenöser Anwendung nach 2— $2\frac{1}{2}$ Stunden, bei der intramuskulären nach 2—4 Stunden. Bei ödematösen Kranken konnten wir nicht selten bereits eine halbe Stunde nach der intravenösen Injektion den Beginn der Diurese verzeichnen. Bei der intramuskulären Anwendung konnte in solchen Fällen der Beginn der Diurese nach 1 oder $1\frac{1}{2}$ Stunden beobachtet werden. Betreffs des Verlaufes konnten wir folgendes feststellen. Die in 24 Stunden ausgeschiedene Urinmenge eines gesunden Menschen wird durch das Salyrgan um kaum 200—500 ccm gesteigert, in manchen Fällen fehlt auch diese Steigerung. Die Urinausscheidung normaler Individuen hängt in erster Reihe von den Mahlzeiten ab und erfolgt 3—4mal täglich in gleichen Zeitabständen und gleichen Mengen von 250—400 ccm. Die tägliche Gesamtmenge beträgt je nach der Flüssigkeitsaufnahme 800—1200 ccm. Die nach Salyrganinjektion ausgeschiedene Urinmenge des Normalen beträgt 1000—1700 ccm. Die Ausscheidungsart ist jedoch insofern verändert, als 90% dieser Tagesmenge innerhalb der ersten 6 Stunden nach der Injektion ausgeschieden wird, in den folgenden 18 Stunden aber werden — vorausgesetzt, daß die Versuchsperson den rapiden Wasserverlust nicht durch gesteigerte Flüssigkeitsaufnahme ausgeglichen hat —, kaum 1—2 Deziliter ausgeschieden. Die Salyrgandiurese bei Kranken

mit Wasserretention, aber gut funktionierenden Nieren oder Stauungsnieren ähnelt der Wasserausscheidung normaler Menschen, die Diurese ist jedoch entsprechend der größeren Reserveflüssigkeit stärker und auch von längerer Dauer. Der Salyrganeffekt spielt sich bei Kranken mit Wasserretention in 6—12 Stunden ab, während in den folgenden 12 Stunden des Tages nur 10—20% der gesamten Tagesmenge ausgeschieden werden. Grundverschieden ist die Art der Harnausscheidung nach Salyrganinjektion bei mangelhafter Akkommodationsbreite der Nieren, insbesondere bei Asthenurie. Während 24 Stunden sind die einzelnen 1—2stündig gesammelten, stark erhöhte Urinportionen annähernd gleich, sie sind auch auf gleiche Zeitabschnitte des Tages verteilt. Es besteht demnach bei Asthenurie eine viel gleichmäßigere Harnentleerung als bei normaler Niere. Oft klingt die Reaktion in 24 Stunden gar nicht ab, sondern ist auf 2—3 Tage verzögert (Tab. 1—5 und Abb. 1).

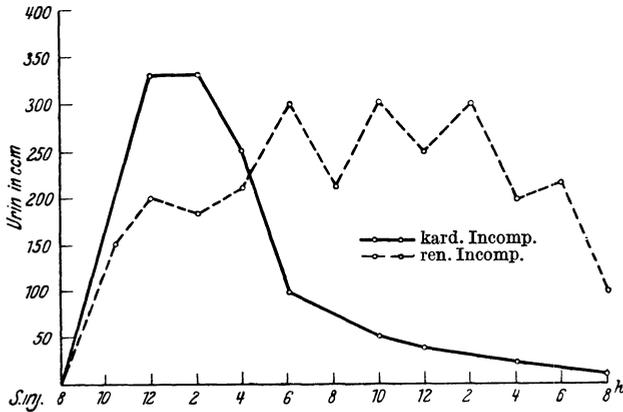


Abb. 1. Entgegenstellung der Art der Harnausscheidung nach Salyrgan-Injektion in einem Falle von kardialer Inkompeensation und in einem Falle von Asthenurie.

Tabelle 1. Gastritis chronica. 2 ccm Salyrgan intramuskulär.

	9-10	10-11	11-12	12-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-9	6 Std. Urinmenge	24 Std. Urinmenge	Gewichtsverlust g
Urin ccm	150	150	180	150	150	150	30	20	30	30	20	20	130	930	1210	1000
Spez. Gewicht	1005	1009	1006	1008	1010	1014	1016	1017	1017	1019	1021	1018	1018			

Tabelle 2. Exsudatum pleuriticum. 2 ccm Salyrgan intravenös.

	9-10	10-11	11-12	12-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-9	6 Std. Urinmenge	24 Std. Urinmenge	Gewichtsverlust g
Urin ccm	200	180	200	200	100	150	130	75	65	20	40	47	200	1030	1607	900
Spez. Gewicht	1011	1006	1006	1003	1006	1006	1008	1009	1010		1017	1021	1016			

Tabelle 3. Amyloidnephrose. 2 ccm Salyrgan intravenös.

	9-10	10-11	11-12	12-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-9	6 Std. Urinmenge	24 Std. Urinmenge	Gewichtsverlust g
Urin ccm	108	74	86	54	108	68	35	80	74	74	1000	498	1741	1200
Spez. Gewicht	1012	1007	1006	1007	1007	1008	1010	1009	1009	1008	1007			

Tabelle 4. Nephrosclerosis maligna. 2 ccm Salyrgan intravenös.

	8-10	10-12	12-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	12-2	2-4	4-6	6-8	Im Tag 8-8	In der Nacht 8-8	24 Std. Urinmenge	Gewichtsverlust g
Urin ccm	150	200	200	200	300	200	300	250	300	200	200	150	1250	1400	2650	
Spez. Gewicht	1010	1008	1007	1010	1010	1010	1009	1010	1009	1009	1009	1009				

Tabelle 5. Kardiale Inkompensation. Rectale Verabreichung von 3 ccm Salyrgan.

	9-10	10-11	11-12	12-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	6 Std. Urinmenge	24 Std. Urinmenge	Gewichtsverlust g
Urin ccm	61	68	264	259	161	122	70	40	62	10	32	60	935	1549	1150
Spez. Gewicht	1016	1011	1008	1009	1012	1012	1014	1016	1015	1018	1018	1018			

Die Mehrzahl der französischen Forscher SCHMIDL, DURAN, BELITRANDI, LEBERT beobachteten bei der Anwendung des Neptals eine sog. „diurèse secondaire“ (oder reprise secondaire), welche darin bestehen soll, daß ohne wiederholte Verabreichung eines Medikamentes in 6—10 Tagen nach der erfolgten Neptalinjektion die ausgeschiedenen Urinmengen wieder größer werden und diese gesteigerte Diurese in den folgenden 1—3 Tagen bestehen bleibt. Von den französischen Forschern konnte FISSINGER, ebenso auch wir, diese Erscheinung nicht beobachten. Diese Spätwirkung müssen wir scharf von solchen Beobachtungen an Kranken mit Stauungsniere unterscheiden, bei denen die sonst wochenlang geringe Diurese durch eine einzige Salyrganinjektion für weitere Wochen gesteigert wird. In solchen nicht häufigen Fällen konnte durch die starke Diurese einer einzigen Injektion die Ursache verminderter Harnsekretion, nämlich die Stauung behoben werden, wodurch die sonst gut funktionierende Niere ihre gewohnte Arbeit wieder zu verrichten befähigt wird. Demgegenüber vermag die asthenurische Niere das Quecksilberdiureticum nicht genügend rasch auszuschcheiden, die Wirkung derselben wird daher länger anhalten, nach Abklingen derselben wird aber die Niere auch weiter mangelhaft funktionieren. Hinsichtlich der Wirkung des am Morgen und am Abend gegebenen Salyrgans vermochten wir keine wesentliche Unterschiede festzustellen. Demnach hat der Schlaf keine Wirkung auf die Salyrgandiurese. Auch ist bei Gesunden die

Salyrgandiurese, sowohl in waagerechter wie in senkrechter Körperlage dieselbe, wogegen dekompensierte Kranke nach Salyrganinjektion in waagerechter Lage sicher mehr Urin ausscheiden. Das ist eine Beobachtung, die von vornherein schon zu gewärtigen ist, da ja eine Vermehrung der Harnmenge bei inkompensierten Herzkranken in horizontaler Lage, der senkrechten Stellung gegenüber, auch ohne Salyrganinjektion, infolge der erleichterten Herzarbeit und durch das Zurückkehren der Ödemflüssigkeit der unteren Extremitäten in die Blutbahn beobachtet werden kann.

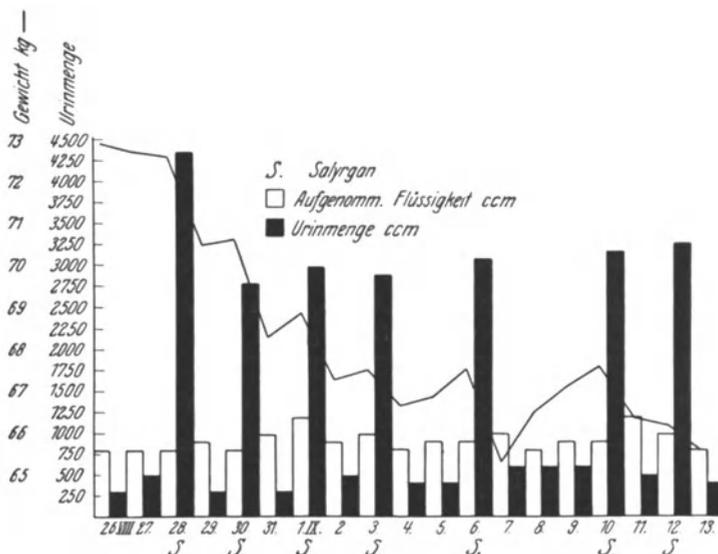


Abb. 2. Wirkung der Salyrgan-Injektion in einem Falle von kardialer Inkompensation.

Tabelle 6.

Protokoll-Nr.	Name	Alter	Diagnose	Urinmenge	S.-Urin	Gewichtsverlust
1469	K. T.	57	Arteriosklerosis	650	2900	3,00
1499	M. K.	51	Myodeg. cordis	400	5000	5,80
70	Z. A.	58	Myodeg. cordis	900	8100	8,00
440	S. S.	52	Insuff. aortae	800	3600	3,00
137	T. F.	40	Insuff. v. bicusp.	850	4500	4,40
1725	J. H.	45	Aortitis luetica	900	2500	2,90
41	S. P.	46	Aortitis luetica	300	3500	3,50
588	Zs. H.	36	Morbus Basedowi	1000	5000	3,00
213	Gy. S.	68	Carc. hepatis.	400	2400	2,60
1611	I. C.	30	Sten. ost. ven. sin.	350	3500	2,50
1378	L. Sz.	61	Aneurysma aortae	850	2600	3,00
1856	L. N.	35	Cirrhosis hepatis.	850	3500	2,00

Die harntreibende Wirkung der Quecksilberdiuretica, wie Novasurol, Salyrgan, Novurit und Neptal ist unseren Erfahrungen nach gleichwertig. Wenn auch in der Fachliteratur dem einen oder dem anderen Mittel eine stärkere Wirkung zugeschrieben wird, zeigt unsere sehr reiche Erfahrung, daß Salyrgan, Novurit und Neptal bei dem einen und denselben Kranken angewendet, immer

von gleichwertiger diuretischer Wirkung war; auch blieb der diuretische Effekt von der Art der Darreichung intravenös oder intramuskulär fast unbeeinflusst. Bei mehreren unseren Fällen betrug die Diurese 4—6—8 Liter in 24 Stunden (s. Tabelle 6 und Abb. 2). HAHN beobachtete in den ersten 4 Stunden eine 50- bis 100⁰/₀ige Erhöhung der Novuritdiurese gegenüber der des Salyrgans, das Endresultat blieb jedoch das gleiche. GRUNKE fand die diuretische Wirkung des Salyrgans ausgiebiger als die des Novasurols. HERSKY beobachtete eine Diurese von 4 Liter, GERONNE auf Novasurol eine solche von 5 Liter, SCHOTT von 6 Liter, BRUNN von 3—4 Liter, d. h. eine 5—6fache Steigerung der früheren Harnentleerung. PETZAL sah Diuresen von 3—4 Liter, BERNHEIM von 5 Liter, POPPER 4¹/₂—5 Liter, BIEDERMANN, SCHUR, KULCKE 7—8,5 Liter, EPPINGER, GERONNE, NONNENBRUCH berichten von 4—5 Liter, LANGE von 5 Liter, HASSENKAMP von 11,5 Liter und FODOR von 16 Liter.

In unseren Fällen belief sich die Steigerung der Diurese auf das 3—10fache der des vorhergegangenen Tages; wir hatten bei einem stark ödematösen und dekompensierten Kranken, dessen tägliche Urinmenge kaum 200—250 ccm betrug, nach der ersten Salyrganinjektion sogar eine Diurese von 8,5 Liter beobachtet. Der größte diuretische Effekt, bei der intraperitonealen Verwendung des Salyrgans war in unseren Fällen 1,9 Liter, bei der rectalen, ohne Vorbehandlung des Kranken 3,9 Liter.

Der wichtigste Umstand bei der Quecksilberdiurese ist, neben der Ausscheidung von reichlicher Flüssigkeit, die starke Vermehrung des Kochsalzgehaltes des Harns. Sämtliche Autoren stimmen darin überein, daß die Quecksilberdiuretika auch die Ausscheidung von festen Harnbestandteilen in erster Reihe jenes des Kochsalzes befördern (SAXL, HEILIG, KOLLERT, NONNENBRUCH, MÜHLING, TANNHÄUSER, BRUNN, BLEYER, CHABANIER, SCHUR, STRAUSS, LEBERT, LUMIÈRE.) Auf diese Tatsache, welche bei der Quecksilberdiurese von größter Bedeutung ist, wollen wir bei der Besprechung des Wirkungsmechanismus noch zurückkommen. Die Kochsalzdiurese ist nicht nur der großen Urinmenge entsprechend relativ reichlich, sondern kann auch absolut bedeutende Werte erreichen. So fand BLEYER eine Kochsalzausscheidung von 40 g, STRAUSS von 48 g, RIMBAUD-CHARDONNEAU von 57 g und SCHMIEDL eine solche von 35,93 g. Auch

Tabelle 7. Normaler Fall (MÜHLING).

Serum						Harn						
Refr.	Eiw.	NaCl	R-N	Ü	Krea- tinin	Menge	Spez. Gew.	NaCl % (g)	Ü % (mg)	Kreat. % (mg)	N	
1,352	9,35	550	18,84	2,0	2,0	1840	1010	0,3 (5,52)	20 (368)	45 (828)	7,75	
1,351	8,7	550	22,4	2,2	2,0	1682	1015	1,2 (20,18)	24 (403)	45 (756,9)	7,0	Inj.
						1539	1013	0,6 (10,0)	24 (369)	40 (615,6)	8,6	
1,349	7,8	550	22,6	2,5	2,0	2700	1009	0,8 (22,95)	20 (540)	30 (810)	9,4	Inj.
						1220	1012	0,45 (5,4)	32 (390,4)	55 (671)	6,7	
1,349	7,8	500	19,6	2,0	2,0	2061	1011	0,95 (19,5)	22,4 (461,6)	40 (824,4)	7,2	Inj.

Tabelle 8. Kardiale Insuffizienz (MÜHLING).

Serum						Harn						
Refr.	Eiw.	NaCl	R-N	Ü	Krea- tinin	Menge	Spez. Gew.	NaCl % (g)	Ü % (mg)	Kreatinin % (mg)	N	
1,3454	5,2	610	32,2	3,9	2,3	500	1019	0,5 (2,5)	78 (390)	109 (545)	2,1	
1,3463	6,20	510	31,5	5,5	2,4	645	1017	0,79 (5,09)	78,6 (506,9)	300 (1,93 g)	2,8	Inj.
1,3466	6,22	560	31,6	4,5	2,8	5030	1009	0,88 (49,5)	16,8 (945,8)	10 (563,0)	8,6	Inj.
						1637	1012	0,25 (18,17)	18 (294,6)	32 (523,8)	4,0	
1,3483	7,20	530	30,0	2,7	2,4	2731	1010	0,94 (25,6)	15,2 (415,11)	20 (546)	4,6	Inj.
						858	1014	1,09 (9,35)	25,2 (216,21)	52 (446,16)	4,2	
						540	1021	0,26 (1,4)	40,4 (218,1)	90 (486)	3,7	
						723	1021	0,48 (3,4)	58 (419,34)	48 (347,0)	3,9	
1,3484	7,22	510	30,0	2,9	2,3	2852	1011	1,16 (33,0)	8,8 (250,9)	20 (570,4)	13,6	Inj.
						609	1014	0,83 (5,05)	14,8 (90,13)	109 (663,18)	2,9	
						723	1017	0,780 (5,63)	84 (607,3)	17,6 (127,24)	6,7	
1,3478	6,87	530	30,0	4,9	2,5	1420	1010	0,72 (10,22)	25,2 (357,84)	30,0 (426)	5,3	Inj.
						740	1015	0,5 (3,7)	31,2 (230,8)	59 (436,6)	5,6	
						740	1013	0,5 (3,7)	47,6 (352,2)	68 (503,2)	3,9	
						724	1014	0,34 (2,46)	32 (231,6)	62 (449,8)	5,3	
						2085	1009	0,74 (15,42)	20 (417)	20 (417)	9,3	Inj.

Tabelle 9. Nephrosclerosis maligna.

Datum	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	NaCl %	NaCl g	24 St. NaCl g	
29. 9.	400	1010	0,27	1,08	1,43	
	500	1010	0,07	0,35		
30. 9.	400	1012	0,15	0,60	1,74	
	600	1011	0,19	1,14		
1. 10.	1250	1009	0,57	7,15	15,53	2 ccm Salyrg. intravenös
	1400	1009	0,60	8,40		
2. 10.	350	1010	0,40	1,40	2,16	
	400	1009	0,19	0,76		

wir fanden bei unseren Fällen das 10—12fache der in den vorhergegangenen Tagen ausgeschiedenen Kochsalzmengen. Es ist wohlbekannt, daß der Organismus bei Ödembildung Kochsalz zurückhält, ist doch ohne Kochsalzzurückhaltung keine Wasserretention möglich. Wir verordnen aus diesem Grunde

den dekompensierten Herzkranken eine salzarme Diät und deswegen gebührt der erhöhten Kochsalzdiurese nach Salyrganinjektion eine so bedeutende Rolle in der Beseitigung von Wasserretentionszuständen. Von fast noch größerer Bedeutung ist die vermehrte Kochsalzausscheidung bei der Entwässerung der Nephrosen, bedeutet doch in diesen Fällen Kochsalzretention noch eher Wasserretention, als bei der Inkompensation des Herzkranken. Die Vergrößerung der Kochsalzausscheidung nach Salyrganinjektion spielt jedoch auch bei anderen Krankheitsbildern eine große Rolle. Die französischen Autoren greifen aus der Gruppe der chronischen Bronchialkatarrhen den sog. pituitiven Katarrh hervor. Nach ihrer Auffassung wäre derselbe durch eine Kochsalzretention charakterisiert und kann diese Retention und dadurch auch der Katarrh mit Hilfe der Quecksilberdiuretika prompt beseitigt werden. In solchen Fällen fanden PELISSIER, SCHMIDL, JEAN, eine ganz bedeutende Kochsalzausscheidung (z. B. 21,88 g).

Woher stammt diese reichliche Kochsalzmenge? Nach MELVILLE und STEHLE bleibt der Chlorgehalt des Blutes unverändert, folglich *müssen die großen Mengen der ausgeschiedenen Chloride aus den Geweben stammen*. Auch NONNENBRUCH, BLEYER, MÜHLING fanden während der Salyrgandiurese keine Herabsetzung des Blutchlorospiegels. Nach WEIL ist der Organismus bei normaler Diät mit Kochsalz überfüllt. Eben diese überschüssige Kochsalzmenge wird durch die Quecksilberdiuretika entfernt. Nach den Untersuchungen von STRAUSS steigt der Blutchlorospiegel zu Beginn der Quecksilberdiurese, um in deren weiteren Verlauf wieder zu sinken. GOLDRING berichtet von einem Kranken, der längere Zeit hindurch bei kochsalzreicher Diät gehalten, auf Novasurol nicht reagierte, bei dem jedoch nach reichlicher Einführung von Kochsalz eine ausgiebige Diurese erfolgte.

Im Vergleich zur hochgradigen Kochsalzausscheidung werden die anderen Bestandteile des Urins nur in einem geringen Grade beeinflusst. (MÜHLING.) Die diesbezüglichen genauesten Untersuchungen wurden erklärlicher Weise, hinsichtlich der therapeutisch so überaus wichtigen Stickstoffausscheidung vorgenommen. In dem stark verdünnten Salyrganurin, der eine höchst niedrige Konzentration besitzt, ist auch die relative Ausscheidung von Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin und die der anderen stickstoffhaltigen Verbindungen vermindert. Betrachten wir aber die übergroße Urinmenge, so ist die absolute Menge dieser Stoffe nicht vermindert, oft sogar deutlich erhöht (s. Tabelle 7 und 8). Unsere Versuche zeigten diesbezüglich sogar bei Fällen von isothermischer Niere eine anderthalb bis zweifache Steigerung des ausgeschiedenen Stickstoffes (s. Tabelle 10).

CARNOTS Untersuchungen ergaben eine tägliche Steigerung des Harnstoffes um 3—4 g, wobei in seinen Fällen die Harnsäure sogar in dreifacher Menge des normalen ausgeschieden wurde. Durch die vermehrte Ausscheidung der stickstoffhaltigen Substanzen im Harne wird der Restnitrogengehalt des Blutes vermindert, was möglicherweise nur nach Tagen bemerkbar wird (MÜHLING). Bei einem unserer Kranken sank der Reststickstoff des Blutserums nach einer intravenösen Salyrganinjektion von 85 mg auf 56 mg.

Ebenso war in manchen Fällen eine geringe Steigerung in der Phosphatausscheidung nachzuweisen.

Tabelle 10. Nephrosclerosis maligna.

Datum	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamt- nitrogen %	Gesamt- nitrogen g	24 St. Nitrogen ausscheid.	Serum Rest. N	Bemerkung
29. 9.	400	1010	7,92	3,17	6,92	106 mg ⁰ / ₀	
	500	1010	7,49	3,75			
30. 9.	400	1012	8,75	3,50	8,33		
	600	1011	8,05	4,83			
1. 10.	1250	1009	5,25	6,56	12,44	92 mg ⁰ / ₀	2 ccm Salyrgan intravenös
	1400	1009	4,20	5,88			
6. 10.	350	1010	8,05	2,82	6,04		
	400	1009	8,05	3,22			
7. 10.	730	1011	6,25	4,56	8,95		2 ccm Euphyllin intravenös
	570	1011	7,70	4,39			
11. 10.	1300	1010	4,20	5,46	10,92		Salyrgan + Euphyl. ää 2 ccm intravenös
	1200	1011	4,55	5,46			

Zusammengefaßt können wir betreffs der Molekulardiurese durch Salyrgan-injektion folgendes berichten. Prozentuell berechnet ist in dem verdünnten Urin nur das Kochsalz gesteigert, während die übrigen Bestandteile vermindert ausgeschieden werden. Infolge der erhöhten Tagesmenge des Harns werden jedoch auch andere Harnbestandteile in erhöhter Menge ausgeschieden wie der Harnstoff, die Harnsäure, das Kreatinin, die Phosphate usw. Die Vermehrung dieser Bestandteile geht mit jener des Kochsalzes fast niemals parallel. Auf diese Weise wird infolge der Salyrganwirkung nicht bloß eine größere Harnmenge entleert, sondern es werden auch einzelne Harnbestandteile in gesteigerter, andere wieder in vermindelter Konzentration ausgeschieden. (S. die höchst wertvollen und ausführlichen Tabellen von MÜHLING Nr. 7 u. 8, sowie Nr. 11, 12, 13 u. 14, ebenfalls von MÜHLING).

Tabelle 11. Normaler Fall (MÜHLING).

Refr.	Serum					Harn							
	Eiw.	NaCl	R-N	Ū	Krea- tinin	Menge	Spez. Gew.	NaCl % (g)	Ū % (mg)	Kreatin. % (mg)	N		Körp.- Gew.
1,348	7,2	600	26,0	4,0	2,5	920	1018	0,6 (5,8)	33,6 (309,1)	60 (552)	5,1		
1,35	8,28	530	25,5	4,0	2,3	1440	1010	0,66 (8,06)	28 (403,2)	70 (1080)	1,7	Inj.	58,0
						460	1018	0,2 (0,92)	104 (478,4)	140 (644)	5,6		57,8
						279	1019	0,4 (1,1)	130 (362,7)	260 (725,4)	5,0		58,0
1,349	8,0	540	25,9	3,0	2,4	522	1023	0,68 (3,54)	60 (313,2)	100 (522)	3,6	Inj.	58,2
						642	1019	0,3 (1,92)	88 (564,9)	160 (1029)	1,12		58,0
1,349	7,8	530	26,6	2,5	1,7	802	1013	0,5 (4,0)	56 (449,1)	90 (721,8)	5,6	Inj.	56,5
						359	1028	0,35 (1,25)	96 (344,6)	220 (789,8)	2,2		56,5
						560	1027	0,6 (3,36)	48 (268,8)	140 (784)	1,8	Inj.	57,0

Tabelle 12. Polyserotitis (MÜHLING).

Serum						Harn						
Refr.	Eiw.	NaCl	R-N	\bar{U}	Krea- tinin	Menge	Spez. Gew.	NaCl % (g)	\bar{U} % (mg)	Kreat. % (mg)	N	
1,3530	9,7	570	33,0	4,0	2,0	920	1021	1,24 (11,4)	24 (220,8)	74 (680,8)	2,8	
1,3520	9,3	490				860	1020	1,31 (11,3)	54,8 (474,5)	246 (2,13 g)	3,8	Inj.
1,3520	9,35	540	34,6	4,5	3,3	4500	1010	1,1 (44,8)	16 (640)	15,2 (608)	2,0	Jnj.
						925	1019	0,48 (4,4)	24 (222)	73 (675,25)	8,9	
1,3525	9,7	540	28,0	3,0	2,3	3160	1010	0,9 (28,4)	14,8 (467,6)	12,0 (379,2)	8,5	Inj.
						528	1018	0,94 (4,96)	44 (232,3)	28 (147,8)	4,0	
						540	1020	0,2 (1,08)	54,8 (295,9)	92 (496,8)	4,4	
						539	1024	0,104 (0,56)	66,8 (360)	124,6 (668,3)	2,5	
1,3573		540	28,9	3,5	2,5	1780	1012	0,88 (15,6)	16,4 (291,9)	48 (854,4)	8,7	Inj.
						600	1021	0,79 (4,7)	42 (252)	157 (942)	7,0	
						460	1022	0,68 (3,12)	62,4 (287,04)	139 (639,4)	6,2	
1,3507	8,4	550	30,0	3,0	2,7	1615	1011	0,88 (14,21)	32,8 (529,7)	42 (678,3)	4,0	Inj.
						523	1023	0,4 (2,09)	63,2 (330,5)	110 (575,3)	8,6	
						500	1023	0,22 (1,1)	73,2 (366,0)	119,6 (595,0)	5,7	
						540	1024	0,34 (1,83)	77 (417,9)	150 (810)	8,9	
						1218	1013	0,72 (8,7)	28 (341,04)	60 (730,8)	6,8	Inj.

Nachdem wir gesehen haben, wie die Wasserausscheidung und die Ausscheidung der festen Harnbestandteile durch das Salyrgan beeinflusst wird, wollen wir nun die Veränderung des Krankheitsbildes, den Verlauf der Salyrgandiurese am Krankenbette näher betrachten. Nehmen wir als Beispiel einen Kranken mit kardialer Dekompensation. Der Kranke wurde in den letzten Wochen immer mehr kurzatmig, anfangs nur beim Treppensteigen, später auch bei der geringsten Bewegung. Appetitlosigkeit, Widerwillen Speisen gegenüber, Herzklopfen stellen sich ein. Der Urin, von dunkelgelber Farbe, wurde in den letzten Wochen immer weniger (100—300 cm). Der Kranke ist schlaflos, ein schwerer Atem weckt ihn, kaum daß er eingeschlafen war, er vermag nur sitzend einzuschlafen. Bei der objektiven Betrachtung finden wir Lippen und Fingerspitzen des Kranken cyanotisch. Die Venen des Halses sind stark gefüllt, das Herz ist erweitert, der Puls ist frequent, ungefähr 120 in der Minute. Die Leber ist 4 Querfinger unter dem Rippenbogen hart und druckempfindlich zu tasten. Die Unterschenkel sind stark ödematös. Über den unteren Lungenlappen hören wir feuchte Rasselgeräusche. Um 8 Uhr morgens erhielt der Kranke,

Tabelle 13. Chronische Glomerulonephritis (MÜHLING).

Serum						Harn					
Refr.	Eiw.	NaCl	R-N	Ü	Krea- tinin	Menge	Spez. Gew.	NaCl % (g)	Ü % (mg)	Kreat. % (mg)	N
1,3493	7,6	590	23	3	2,4	283	1040	0,8 (2,2)	65 (183,9)	189 (534,8)	4,8
1,3443	4,9	610	30	2,7	2,0	415	1027	0,15 (6,4)	44 (182,6)	120 (498)	7,4
						244	1046	0,84 (2,0)	110,4 (269,3)	198 (483,1)	4,7
						220	1042	1,44 (3,1)	66 (145,2)	240 (528)	3,7
						1,3450	5,2	490	29	2,5	2,5
1,3427	3,9	600	26	3,0	2,5	295	1030	0,8 (2,3)	104 (306,8)	140 (413)	5,0
						273	1040	0,9 (2,4)	128 (349,4)	180 (491,4)	3,6
						256	1038	0,9 (2,3)	96 (245,7)	170 (435,2)	3,4
						1,3449	5,0	580	18	2,5	2,5
1,3449	5,0	580	18	2,5	2,5	278	1033	0,6 (1,6)	72 (200,1)	179 (497,6)	3,01
						279	1032	0,3 (0,83)	136 (379,4)	180 (502,2)	3,2

Tabelle 14. Sekundäre Schrumpfniere (MÜHLING).

Serum						Harn					
Refr.	Eiw.	NaCl	R-N	Ü	Krea- tinin	Menge	Spez. Gew.	NaCl % (g)	Ü % (mg)	Kreat. % (mg)	N
1,3491	7,6	630	52,5	6,1	3,5	720	1015	0,54 (3,8)	32 (230,4)	70 (504)	7,7
						721	1018	0,6 (4,3)	24 (173)	30 (216,3)	4,6
1,3480	7,2	620	54	5,0	2,8	2253	1008	0,8 (18,0)	9,6 (216,2)	30 (675,9)	3,1
						845	1015	0,62 (5,2)	32 (270,4)	75 (633,7)	15,5
						685	1019	0,84 (5,7)	40 (274)	70 (479,5)	4,7
						1,3495	7,8	600	53	5,0	3,5
1,3492	7,8	650	56	7,0	4,0	2266	1010	0,6 (13,5)	20 (453,2)	30 (679,8)	1,6
						480	1009	0,8 (3,5)	24 (115,2)	40 (192)	5,2

ohne jede vorhergegangene kardiale Therapie, 2 ccm Salyrgan intravenös. Bereits nach 2—3 Stunden meldet der erstaunte Kranke, daß er 2mal uriniert habe und zwar soviel, wie niemals zuvor und seine Atmung wäre etwas leichter geworden. Die Nacht verbringt er liegend, schläft sogar einige Stunden. Am nächsten Morgen ist der Kranke ein wenig abgespannt und müde, seine Atmung ist jedoch auffallend leicht, er empfindet in der Lebergegend keine Spannung,

Brechreiz und Husten sind geschwunden. An den Unterschenkeln bleiben kaum Fingerabdrücke, die Leber ist um anderthalb Querfinger schmaler, nicht mehr so hart, kaum druckempfindlich. Über der Lunge sind Rasselgeräusche nur noch spärlich zu hören, der Herzbefund ist unverändert, der Puls jedoch voller, und nicht so frequent. Tachypnoe und Cyanose sind fast vollkommen verschwunden. Der Kranke fühlt trotz der Müdigkeit eine auffallende Erleichterung, wird bei der Untersuchung nicht dyspnoisch, vermag den Atem gut anzuhalten. Die Urinmenge ist in Vergleich zu denen der vorhergegangenen Tage enorm gesteigert, beträgt mehrere Liter. Das wäre das Bild der nicht vorgeschrittenen kardialen Dekompensation, wo schon eine Salyrganinjektion wirklich Wunder schafft. Es gelingt uns oft, allein durch Bettruhe und einige, in Abständen von 2—3 Tagen gegebenen Salyrganinjektionen eine volle Kompensation zu erreichen. Trotzdem beginnen wir in den meisten Fällen, um eine anhaltendere Wirkung und eine Kräftigung — nicht nur Schonung — des Herzens zu erreichen, gleichzeitig mit der Digitalismedikation. Wir besitzen kein anderes Diuretikum, mit welchem bei dem dekompensierten Herzkranken eine solche ausgesprochene, objektive- und subjektive Wirkung zu erreichen wäre, wie mit den Quecksilberdiuretika.

5. Indikationen.

Das Indikationsgebiet der Quecksilberdiuretika ist bei allen vorhergenannten Quecksilberverbindungen das gleiche, mit der Einschränkung jedoch, daß das Novasurool seiner hochgradigen Toxizität wegen heutzutage nicht mehr angewendet werden sollte; wir haben dieses bereits 2mal erwähnt, doch können wir es nicht genügend betonen, da die anderen drei genannten Diuretika von ähnlich guter Wirkung und dabei unschädlich sind.

Wir wenden Quecksilberdiuretika in erster Reihe bei allen Stauungszuständen kardialen Ursprunges ohne Rücksicht auf deren Ätiologie an (MÜHLING, BRUNN, HAGGENEY, SAXL, SAMEF, EPPINGER, NONNENBRUCH, BLEYER, KULCKE, PETZAL, POPPER, BERGER, WEISS, FAZEKAS). Hierher gehören die durch einen Herzklappenfehler, eine Herzmuskelerkrankung, durch Fettherz, ferner durch Herzbeutelverwachsung, durch Herzinsuffizienz infolge Lungenerweiterung und chronischem Bronchialkatarrh usw. verursachtem Ödeme, die Stauungsleber, Ascites, Hydrothorax, der reine Stauungsbronchialkatarrh (PELLICIER, SCHMIDL, JEAN). Weitere Indikationen bilden die Flüssigkeitsansammlungen der serösen Höhlen (TAKEO, ZANDER), verursacht durch mechanische Prozesse, also Ascites infolge von genuiner Lebercirrhose (MOLITOR, PICK, SAXL, HEILIG, PERIN, SCHUR, RADONICIC, SCHOTT), ferner die durch kardiale Cirrhose sowie die durch Leberlues bedingten Stauungszustände in dem portalen Gebiete (KLEIN). Eine wichtige Indikation bieten weiterhin die Ödeme der Nephrotiker (SAXL, BECHER) und Schrumpfnierenkranken (SAXL, EPPINGER, HUBERT, GOLDSCHIEDER), ferner die Polyserositis mit ihren peritonealen, pleuralen und perkardialen Ergüssen (DUSCHKOFF-KESJAKOFF, VASCONCELLOS, SCHMIDL, VOLHARD) und der mit und ohne Nierenveränderung einhergehende Hydrops gravidarum. Wir wenden ferner die Quecksilberdiuretika wegen ihrer flüssigkeit-entziehenden Wirkung bei erhöhten intrakranialen Druckzuständen zur Verminderung des Liquordruckes (HOLLENBERG), wie auch bei Schwangerschafts-

eklampsie, auch wenn dieselbe ohne Ödemen einhergeht (ZANGENMEISTER), mit gutem Erfolge an.

Die Quecksilberdiuretika können auch als antiluetische Mittel verwendet werden. Zu diesem Zwecke nehmen wir diese, namentlich bei Dekompensationszuständen des Herzens luetischen Ursprunges, Aortitis, Myocarditis luetica, ferner bei der mit Ascites einhergehender Lebersyphilis gerne in Anspruch, wobei selbstverständlich nicht nur ihre spezifische antiluetische, sondern auch ihre diuretische Wirksamkeit nutzbar gemacht werden kann.

Die Quecksilberdiuretika rufen, wie wir später bei Erklärung des Wirkungsmechanismus derselben sehen werden, ein mächtiges Einströmen von Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn hervor. Auf der gleichen Wirkung beruht die von VAN DER VELDEN inaugurierte intravenöse Anwendung von hypertotonischer Kochsalzlösung bei verschiedenartigen Blutungen. Auf Grund dieser Analogie versuchten wir die Quecksilberdiuretika bei verschiedenen Blutungen (Lungen-Magenblutung) anzuwenden, wobei wir ebenso wie VAN DER VELDEN mit der hypertotonischen Kochsalzlösung auf eine Einschwemmung gerinnungsbefördernder Substanzen in die Blutbahn gerechnet haben. Wir haben den Eindruck, daß die Injektion von Quecksilberdiuretika in mehreren Fällen tatsächlich blutungsstillend wirkte, ihre diesbezügliche Wirksamkeit wurde auch durch jene unsere Untersuchung bestätigt, wo wir nach Salyrganinjektion sowohl die Blutungszeit wie auch die Gerinnungszeit verkürzt vorfanden. KAUFMANN rät zu ihrer Anwendung beim Lungenödem ebenfalls wegen ihrer raschen flüssigkeit-entziehender Wirkung.

SCHMIDL empfiehlt bei pleuralen und peritonealen Stauungsergüssen vor der Neptalinjektion immer eine Punktion vorzunehmen; unserer Erfahrung nach genügt zur vollkommenen Beseitigung derartiger Flüssigkeitsansammlungen in den meisten Fällen oft das Quecksilberdiuretikum allein, in manchen hartnäckigen Fällen von Hydrothorax mußten wir uns aber auch zur Punktion entschließen. SAXL und ERLSBACHER empfahlen die Quecksilberdiuretika zur Entwässerung bei subakuten und chronischen Flüssigkeitsansammlungen der Gelenke.

Die Erfahrungen der letzteren Jahre zeigten, daß von fast sämtlichen intravenös gespritzten Antiseptika in größter Konzentration das Salyrgan in der Galle zur Ausscheidung gelangt und daselbst eine kräftige desinfizierende Wirkung ausübt. Aus diesem Grunde könnte es vielleicht auch zur Desinfektion der Gallenblase bei Typhusbacillenträgern eine hervorragend gute Wirkung haben (KAEWEL, KÜHN und KRAUSE) und vielleicht auch gegen Cholecystitis angewendet werden.

Die hochgradige kochsalzmobilisierende Eigenschaft des Salyrgans nützen wir bei dem Diabetes insipidus mit hypochlorurischer Polyurie aus, wo es durch seine, den Geweben Kochsalz entziehende Eigenschaft die Polydypsie und Polyurie günstig beeinflußt (BAUER und ASCHER, BOHN, CARBINI, D'ANTON, LEONARDO). Da das Salyrgan den Geweben Wasser zu entziehen vermag, ist es bei der hydrophilen Adipositas, auch ohne Stauungsödemen, von günstiger Wirkung (EPPINGER, MOLNÁR, BAYER, ISAAK, VENZNER). Der Wassergehalt des Fettgewebes adipöser Kranken kann beträchtliche Werte erreichen, (7 bis 40% BOZENRAD), durch den großen Flüssigkeitsgehalt des Fettes werden auch große Kochsalzmengen zurückgehalten. Besonders ins Auge fallend ist diese

Tatsache bei Alkoholikern, die bekanntlich stark gewürzte Speisen bevorzugen (GRAFE). Die Oxydationsprozesse solcher Individuen sind herabgesetzt, einerseits infolge der mangelhaften Blutdurchströmung, andererseits, weil in diesen Fällen das Ionenmilieu des subcutanen Gewebes für die Schilddrüsenhormonwirkung ungeeignet ist. Spritzen wir solchen Kranken Salyrgan ein, so wird nicht nur das in Überfluß gebundene Wasser ausgeschieden, sondern es wird durch die Ausscheidung großer Kochsalzmengen auch die Retention neuer Wassermengen vereitelt. Die Beseitigung des Überdruckes in den Geweben ermöglicht eine bessere Durchströmung derselben, wodurch die Oxydationsvorgänge gesteigert, die Ablagerung des Fettes gehemmt wird (MOLNÁR). Das in normale Bahnen geleitete Ionenmilieu ermöglicht eine Ausübung der Hormonwirkung der Schilddrüse. EPPINGERS Untersuchungen haben gezeigt, daß die Gewichtsabnahme bei adipösen Kranken nach Novasurol oder Salyrgan größer ist, als es dem Flüssigkeitsverlust entspricht; wir sind daher berechtigt, auch an eine Einschmelzung des Fettgewebes zu denken. Bei Fettsucht sind im allgemeinen die ersten Salyrganinjektionen die wirksamsten. Selbstredend suchen wir die Wirksamkeit der Injektionen durch Verordnung einer kochsalz- und flüssigkeitsarmen Diät zu unterstützen (EPPINGER, MOLNÁR, VENZNER, ZONDEK). Bei fettsüchtigen Kranken kann eine derartige Flüssigkeitsansammlung bereits bestehende Inkompensationserscheinungen verschlimmern. In solchen Fällen kann die Beseitigung der überschüssigen Flüssigkeit das Erreichen der Kompensation beschleunigen, wird doch die Herzarbeit durch die Gewichtsabnahme erleichtert.

In Anbetracht jener Eigenschaft des Salyrgans, daß es im Verlaufe der Diurese den Körper nicht allein von Kochsalz und Flüssigkeit, sondern auch von größeren Stickstoffmengen befreit, kann es bei der azotämischen Urämie zur Entgiftung des Organismus benützt werden (SCHMIDL). Eine stärkere Verminderung des Reststickstoffes konnten wir jedoch in unseren zahlreichen Fällen niemals erreichen. Infolge jener Eigenschaft, daß eine reichliche Quecksilberdiurese die Konzentration des Liquors erhöht, wurden Salyrganinjektionen bei Salvarsankuren als wirkungssteigernde Mittel empfohlen. Das auf dem Höhepunkt der Quecksilberdiurese gegebene Salvarsan, soll auf die Nerven-elemente angeblich eine kräftigere Wirkung ausüben, als sonst (HOLLENBERG). Ferner soll es mit gutem Erfolge bei der Kinderlähmung zur Verkürzung der Restitutionsphase gegeben werden können; das entzündliche Ödem und die Schwellung der Meningen soll in derartigen Fällen vermindert und Toxine aus dem Körper entfernt werden können (MÜLLER). Auch bei der Schwangerschafts-eklampsie soll es die ödematöse Schwellung der Meningen vermindern (ZANGENMEISTER). Durch seine, den Liquordruck herabsetzende Eigenschaft wird es bei Hydrocephalus, Sonnenstich und Meningitis serosa gegeben. Das Salyrgan wurde weiterhin bei Diabetes mellitus zur Herabsetzung des Blutzuckerspiegels (VANYSEK), ferner bei der Trichinosis zur Ausscheidung der Toxine und zur günstigen Beeinflussung mechanischer Schäden empfohlen (JOCHWELS, PEKIELIS, HUMAECKI).

Bei all diesen Indikationen sollen die Quecksilberdiuretika womöglich in Verbindung mit entsprechenden andersartigen spezifischen Mitteln angewendet werden. Wir sprachen bereits von der Kombination der Salyrganinjektion mit Digitalis. Wir möchten dennoch nochmals darauf hinweisen, daß in zahlreichen

derartigen Fällen die Salyrganbehandlung allein ausreichte. So konnten wir bei einer ganzen Reihe von Fällen kardialer Dekompensation beobachten, daß die Wirkung des Quecksilberdiuretikums ohne jegliches Kardiakum nicht nur zur Wiederherstellung der Kompensation genügte, sondern es konnten die Kranken auch weiterhin ambulant mit Hilfe von Zeit zu Zeit (wöchentlich 1mal) gegebenen Salyrganinjektionen in einem vollkommenen kompensierten Zustande gehalten werden. Ebenso kann es bei Polyserositis allein angewendet werden.

Die Quecksilberdiuretika können auch *zu diagnostischem Zwecke, in erster Reihe zur Prüfung der Leberfunktion verwendet werden.* Bei einem Gesunden mit normaler Flüssigkeitsaufnahme bleibt die tägliche Urinmenge nach Injektion von 2 ccm Salyrgan unterhalb 1—1,5 Liter, der Gewichtsverlust bleibt unterhalb einem kg. Bei Leberfunktionsstörung ist sowohl die Urinmenge höher, als auch die Gewichtsabnahme stärker. Ein solcher Organismus verliert auf Salyrgan mehr Wasser, als der Normale. Diese überschüssige Flüssigkeit wird als *residuale oder disponible Flüssigkeit* des Körpers genannt. Bei Leberfunktionsstörungen ist die Menge derselben erhöht und wird auch im Körper nicht so zähe zurückgehalten. Wir finden eine Erhöhung der in 24 Stunden entleerten Harnmenge von über 2 Liter, in erster Reihe bei der akuten und subakuten Hepatitis (Icterus catarrhalis, Salvarsanicterus, Icterus lueticus usw.). Einen starken Ausfall der diagnostischen Injektionen finden wir weiterhin bei beginnender kardialer Insuffizienz, wo bereits Wasserretention, doch noch keine Ödeme vorhanden sind (Präödeme). Die nach Salyrganinjektion entstandene, zuweilen ganz hochgradige Diurese (3—4 Liter) weist darauf hin, daß es sich um Retention von ganz bedeutenden Wassermengen handeln kann (POLLITZER, STOLZ, WEISS, SAXL). Wir haben oft die Salyrganprobe auch bei solchen Herzkranken unternommen, die nach erfolgter Kur überhaupt keine Zeichen einer Dekompensation mehr aufwiesen, um zu erfahren, ob im Organismus noch Wasser zurückbehalten ist und konnten sehr häufig aus dem starken Ausfalle auf einen noch bestehenden präödematösen Zustand folgern. Nach den Angaben von SCHMIDL erreicht das Diuretin nach einer Neptalinjektion wieder seine bereits verlorene Wirksamkeit, auf diesem Wege können eventuell Injektionen von Quecksilberdiuretika dem Organismus erspart bleiben.

6. Kontraindikationen.

Bereits SAXL, HEILIG, KULCKE haben die Novasurolbehandlung bei Glomerulonephritis, bei Fieber, Kachexie und Marasmus für unzulässig gehalten. Bei der Nephrose und Nephrosklerose meinten sie das Novasurol erlauben zu können. BRUNN und GERONNE vermieden seine Anwendung bei Enteritiden, hingegen konnte GERONNE das Novasurol sogar bei Glomerulonephritis ohne jeden Schaden geben. SCHOTT wendet das Novasurol bei Marasmus, Enteritis, Fieber, akuter Glomerulonephritis überhaupt nicht, bei chronischer Nephrose nur mit der größten Vorsicht an. Dagegen wurde es von SAXL als ein gut wirkendes Mittel eben bei Nephrosen empfohlen. Nach seiner Beobachtung wurde auch die Albuminurie allmählich geringer und diese Abnahme des Albumens überdauerte die diuretische Wirkungszeit der Injektion. SAXL wendete es nicht nur bei luetischen, sondern auch bei Nephrosen anderer Ätiologie an.

Auch GROSSMANN konnte es bei akuter Nephrose ohne jeden Schaden anwenden. CAHN hält das Novasurol bei allen Schädigungen des Nierenparenchyms für kontraindiziert. SCHLEYER rät in zweifelhaften Fällen zur Vornahme des Konzentrations- und Verdünnungsversuches und meint, falls die Anpassungsfähigkeit der Niere eingeengt ist (spezifisches Gewicht zwischen 1008—1012) soll von der Anwendung der Quecksilberdiuretika eher Abstand genommen werden. TSCHERNING mahnt bei übergroßem Cor bovinum, bei Thrombose und bei Prostatahypertrophie zur Vorsicht. BERGER, FAZEKAS und WEISS halten die akute Glomerulonephritis für die einzige Kontraindikation. SAXL widerrät der Anwendung der Quecksilberdiuretika auch bei Darmblutungen. Französische Autoren widerraten der Anwendung des Neptals bei der Hämophilie, bei Fieber von 38° C, bei Kachexie und Hepatitis gravis; sie halten wiederholte Gaben nur dann für angezeigt, wenn bereits die erste Injektion die gewünschte Wirkung erreicht hat (SCHMIDL, BELITRANDI).

Von all den erwähnten Kontraindikationen haben wir auf unserer Abteilung nur die akute, mit Hämaturie einhergehende Glomerulonephritis gelten lassen. Wir befürchteten in erster Reihe ein Stärkerwerden der Blutung, trotzdem wir im Schrifttum diesbezüglich keine Beweise vorfanden. Außerdem befürchteten wir bei sehr mangelhafter Nierensekretion auch eine Quecksilberretention, durch welche, wenn auch, wie wir bereits sahen, die Quecksilberdiuretika im Organismus kaum gespalten werden, doch eventuell eine Quecksilbervergiftung eintreten könnte.

Hohes Alter, hochgradige Körperschwäche haben wir nicht als Gegenindikation aufgefaßt, und auch HASSENKAMP, HUBERT, PERIN und PFEIFFER haben die Quecksilberdiuretika bei Kranken hohen Alters sogar serienweise angewendet (PFEIFFER gab einem 84Jährigen 10 Injektionen).

Bei den mit Durchfall einhergehenden Erkrankungen wurde bereits von Anfang an das Novasurol als kontraindiziert betrachtet. Dagegen konnten Salyrgan oder Novurit sogar bei Durchfällen verabreicht werden, es wurde bloß zuweilen eine kaum merkliche Steigerung der Diarrhoe beobachtet. Besonders betonen möchten wir, daß wir gestützt auf unsere reichliche Erfahrung eine Hyposthenurie, ja sogar eine Asthenurie (Isosthenurie VOLHARD) bei maligner Nephrosklerose nicht für eine Kontraindikation der Quecksilberdiuretika halten. Wir erreichten in zahlreichen derartigen Fällen eine sehr gute Diurese (3—3,5—4 Liter). Wir konnten mehrere solche Kranke entwässern und beobachteten dabei niemals irgendwelche Schädlichkeit. Durch Vermehrung der Harnmenge bei fast gleichbleibendem spezifischen Gewichte wird selbstverständlich auch die Molekulardiurese stark befördert. Wir möchten dieses auch darum betonen, weil es einen Hinweis bietet, daß sogar bei der Asthenurie der funktionierende Nierenrest nicht immer mit Aufwendung seiner Maximalleistungsfähigkeit arbeitet und daher dieser Nierenrest durch die Quecksilberdiuretika noch zu einer mächtigen Arbeitssteigerung angefacht werden kann. Wir sahen niemals — dies möchten wir nochmals betonen — weder irgendwelche Ermüdungserscheinungen von seiten der Niere, noch derartige Schädigungen, die auf das Quecksilber selbst zurückgeführt werden müßten. Wenn hingegen in derartigen Fällen die Salyrganinjektion wirkungslos blieb, so mußte das stets als ein höchst bedrohliches Zeichen aufgefaßt werden.

LÖFFLER hält in einer vor kurzem erschienenen Arbeit das Indikationsgebiet des Novasurols und des Salyrgans bei den Nierenerkrankungen für sehr eingengt. So vermeidet er ihre Anwendung bei Ödemen infolge chronischer Nephritiden, bei der malignen Nephrosklerose, ferner auch im Endstadium der benignen Nephrosklerose. Er nimmt an, daß in derartigen Fällen, wo seiner Meinung nach die Niere mit allen ihren funktionsfähigen Gewebselementen arbeitet, auch die geringste Quecksilberschädigung für die Nierenzellen verhängnisvoll werden kann und urämische Erscheinungen auszulösen vermag. Bei den mit Ödemen einhergehenden Nephrosen hält er einen Versuch mit 1 ccm intravenös gegebenen Novasurol oder Salyrgan für erlaubt, sollte aber darauf die erwünschte Wirkung ausbleiben, so gibt er diese Mittel nicht weiter. Diese Kontraindikationen stimmen mit unseren Erfahrungen nicht überein und wir weisen diesbezüglich auf das vornehin von der asthenurischen Niere Gesagte hin. LÖFFLERS Meinung möchten wir uns bloß betreffs des Novasurols anschließen, jedoch mit der Bemerkung — auf das wir übrigens schon früher öfters hingewiesen haben, — daß das Novasurol heutzutage für ein vollkommen obsoletes Mittel angesehen werden, und nicht nur in den von LÖFFLER oben erwähnten Fällen, sondern überhaupt infolge seiner so häufig auftretenden toxischen Wirkung aus der ärztlichen Praxis vollkommen gestrichen werden sollte. Betreffs des Salyrgans und des Novurits wollen wir aber zum wiederholten Male darauf hinweisen, daß diese Verbindungen des Organismus in einer vollständig oder aber in fast unveränderter Form als komplexe harmlose Quecksilberverbindung verlassen, ohne daß darum die Nieren, durch das in erster Reihe gefährliche ionisierte Quecksilber geschädigt werden könnte.

Bei akuter Venenthrombose haben wir das Salyrgan — von den Befürchtungen ausgehend, daß die erhöhte Flüssigkeitsströmung etwa die Ablösung des Thrombus befördern könnte — nicht zu geben gewagt. Bei älteren Thrombophlebitiden dagegen, wo die Ödeme infolge der mangelhaften Ausbildung der Kollateralen noch nicht beseitigt waren, haben wir das Salyrgan oft mit gutem Erfolge angewendet.

FODOR berücksichtigt bei der Indikation des Novasurols auch den Blutdruck und meinte, daß bei sinkender Tendenz derselben eine entsprechende kardiale Therapie vorzunehmen wäre und erst wenn diese wirksam wäre, sollte man zum Novasurol greifen. Wir haben bei schlechter Herztätigkeit, bei hochgradiger Arythmia perpetua und bei ganz niedrigem Blutdruck oft einen guten Salyrganeffekt, ja sogar eine rasche Besserung der Herztätigkeit und der Dekompensationserscheinungen auch ohne Digitalis beobachten können. Natürlicherweise war dieses bloß ein Versuch und wir haben in den meisten solcher Fälle das Herz nicht sich selbst überlassen, sondern sofort Digitalis verabreicht, wir gaben sogar in den ersten Tagen 2—3 Coffeininjektionen in Dosen von 0,20 g.

Französische Autoren halten die Injektion von Neptal bereits bei einer Temperaturerhöhung von 38° C für kontraindiziert. Wir haben Salyrgan des öfteren auch bei recht hohem Fieber, insbesondere bei fieberhafter Polyserositis mit guter diuretischer Wirkung gegeben, ohne irgendwelche schädliche Wirkung beobachtet zu haben. Auch betreffs der Hämophilie möchten wir die Kontraindikation der Quecksilberdiuretika nicht gelten lassen. Wir hatten zwar keine Gelegenheit, das Salyrgan bei Bluter anzuwenden, doch spritzten wir es bei

Blutungen anderer Natur, sogar bei hämorrhagischer Diathese recht häufig und wir konnten (wie wir es in unseren Indikationen bereits erwähnten), infolge der blutstillenden und gerinnungsbefördernden Eigenschaft sogar einen nennenswerten therapeutischen Effekt bei Blutungen erreichen.

7. Das Ausbleiben der Salyrganwirkung.

Wenn wir auch das Indikationsgebiet des Salyrgans nicht überschreiten, stoßen wir zuweilen auf Fälle, in denen das Salyrgan trotz der Anwesenheit von Flüssigkeitsansammlungen wirkungslos bleibt. In erster Reihe wollen wir uns hier mit dem Versager bei kardialer Inkompensation befassen.

Wir finden bei kardialer Inkompensation mit ausgebreiteten Ödemen, wenn auch nicht oft, doch zuweilen ein vollständiges oder fast vollständiges Ausbleiben der Salyrganwirkung. Wir sind trotz genauer Beobachtung in zahlreichen derartigen Fällen kaum in der Lage, die Ursache der Wirkungslosigkeit des Salyrgans festzustellen. In anderen derartigen Fällen hingegen zeigt uns die Sektion eine so hochgradige Erkrankung der Herzmuskulatur, daß wir zu verstehen meinen, warum das Herz eine zu einer guten Diurese notwendige Blutzirkulation nicht aufrecht erhalten konnte. In einem weiteren Fall kommt zwar die Diurese in Gang, die bei guter Salyrganwirkung sonst übliche Leberverkleinerung bleibt aber aus. In manchen derartigen Fällen ergab die Sektion eine kardiale Cirrhose mit sehr starker bindegewebiger Induration, so daß eine Verkleinerung der Leber gar nicht möglich war.

Bei schwerer Myodegeneration mit Ödemen, wo wir mit dem Salyrgan noch kurz vor dem Tode einen Versuch machen, bleibt selbstverständlich die Wirkung trotz ausgebreiteten Ödemen aus, oder ist nur von ganz geringem Erfolge (ROSENBERG, PETZEL). Unwirksam bleibt das Neptal in manchen Fällen von hochgradiger Kachexie und bei ganz schweren Leberfunktionsstörungen (SCHMIDT, BELLITRANDI). GOLDRING berichtet von einem Fall, wo das Versagen des Novasurols durch den niedrigen Blutchlorspiegel bedingt war, bei Kochsalzzufuhr kam die Diurese in Gang. Eine herabgesetzte Wirkung aus dieser Ursache konnten wir öfters beobachten. Bei den Kranken entstand im Laufe der Zeit infolge der salzarmen Diät und bei bereits angewandter Salyrganinjektion eine hochgradige Kochsalzinanition, so daß die Kochsalzdepots des Körpers zur Ermöglichung der Salyrganwirkung nicht mehr ausreichten. Eben bei solchen Kranken ist — wie wir es später erwähnen werden — Ammoniumchloratum durch Chlorzufuhr von sehr günstiger Wirkung. GROSSMANN erwähnt einen höchst interessanten Fall von partieller Herzbeutelverwachsung, wo das, in das Gebiet der Vena cava inferior, d. h. in die Glutealmuskulatur oder in die Vena saphena intravenös gespritzte Salyrgan erfolglos blieb, jedoch sofort zur Diurese führte, sobald es in den Deltoideus, bzw. in die Vena cubitalis, d. h. in das Gebiet der Vena cava superior gespritzt wurde. (Die Harnmenge war bei der Injektion in die Glutealmuskulatur: 450 ccm Urin, in den Deltoideus: 2300 ccm, in die Vena saphena: 500 ccm, in die Vena cubitalis: 2050 ccm). In diesem Falle kam durch die Sperre der unteren Hohlvene das in dieses Gebiet gespritzte Salyrgan nicht in die allgemeine Zirkulation. Wir hatten auch Gelegenheit gehabt, bei einem Kranken zu beobachten, daß das in die Glutealmuskulatur bzw. in die Muskulatur des Oberschenkels gegebene Salyrgan

wirkungslos blieb, während das in den Deltoideus gespritzte, reichliche Diurese zur Folge hatte. Die Wirkungslosigkeit des intramuskulär gespritzten Salyrgans kann auf einer lokalen Ursache beruhen. Wir sehen nach mehreren intramuskulären Salyrganinjektionen oft, daß in der Muskulatur an der Injektionsstelle harte, narbige Bindegewebsknoten entstehen. Wenn wir die folgenden Injektionen wieder in dieses narbige Gewebe spritzen, gerät ein Teil derselben in abgeschlossene Gewebsspalten, aus welchen dann die Resorption mangelhaft ist, weshalb dann die Wirkung auch ausbleibt. In solchen Fällen steigt die Diurese erst nach 2—3 Tagen, doch bloß in einem geringeren Grade.

Wie wir sehen werden, bewirkt eine Verschiebung der H-Ion-Konzentration des Blutes, bzw. des Organismus nach der sauren Seite hin eine starke Förderung der Salyrgandiurese. Wir trachteten nun festzustellen, ob es in unbeeinflussten Fällen eine derartige Lage der H-Ion Konzentration, sowie der Alkalireserve gibt, wo das Salyrgan gut wirkt und eine solche, wo das Salyrgan versagte. Bei unseren diesbezüglichen Untersuchungen fanden wir jedoch keine derartige Konzentration der Wasserstoff-Ionen und der Alkalireserve, die zur Entstehung einer kräftigen Diurese nötig gewesen wäre, oder eine solche, bei der das Salyrgan versagt hätte. In refraktären Fällen beobachteten wir sowohl eine Verschiebung in die basische, wie auch in die entgegengesetzte Richtung. Die spontan entstandene Veränderung des Ionenmilieus, der Wasserstoffionkonzentration allein genügt zur Hemmung der Salyrganwirkung nicht. Wir konnten den Zustand des Herzens in manchen Fällen auch nicht so genau beurteilen, daß wir durch die Wirkungslosigkeit des Salyrgans nicht überrascht gewesen wären. Es ist ja leicht zu verstehen, daß ein hochgradig insuffizientes Herz, die zur vermehrten Diurese erforderliche Zirkulation nicht aufrecht zu erhalten vermag. Dennoch konnten wir anderen, anscheinend ebenso argen Fällen eine einwandfreie Diurese beobachten.

Tuberkulose der Niere, Eiterung der Niere, polycystische Nierendegeneration kann das funktionierende Nierengewebe derart vermindern, daß es zu einer reichlichen Salyrgandarreichung nicht ausreicht. Wir sehen also auch in solchen Fällen Versager. Doch sehen wir auch hier, wie beim Herzen, daß der klinisch vermutete Grad der anatomischen Veränderung die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit nicht voraussagen läßt. Wir hatten eine Kranke, deren rechte Niere infolge eines Steines zu einem überhaupt nicht funktionierenden pyonephrotischen Sacke geworden war, die linke aber amyloide Degeneration aufwies mit reichlichen Eiweiß im mittels Ureterkatheter gewonnenen Harne und mit positiver Kongoprobe. Diese Kranke hatte ausgebreitete Ödeme mit urämischen Erscheinungen und erhöhten Reststickstoffwerten und reagierte dennoch auf Salyrgan stets gut, wenn auch die Reaktion manchmal etwas verzögert erschien. Versager sahen wir auch recht oft bei vorgeschrittener Lebercirrhose, insbesondere wenn daneben auch noch eine kardiale Dekompensation mitgewirkt hatte. Von Bedeutung ist jener Umstand, — mit dem wir uns in einem der nächstfolgenden ausführlicher beschäftigen wollen, — daß in manchen derartigen Fällen der Kranke auf Kombination des Salyrgans mit Decholin prompt mit einer reichlichen Diurese reagierte.

Bei Ascites infolge von Pylethrombose versagte das Salyrgan immer.

8. Nebenwirkungen.

Im Laufe der letzten 4 Jahre haben wir viele tausend Salyrgan- und Novuritinjektionen gegeben und sind nur selten auf unangenehme, noch weniger an schwerwiegende Nebenwirkungen gestoßen; nicht öfter als es bei anderen Arzneimitteln vorkommt. Das Erscheinen dieser Nebenwirkungen hängt nicht allein von unvorhergesehener und daher unberechenbarer individueller Empfindlichkeit ab, sondern kann bei bestimmten organischen Veränderungen auch häufiger beobachtet und daher in gewissen Fällen auch verhütet werden.

Die toxischen Nebenwirkungen des Novasurols, insbesondere die schwere Stomatitis und die hämorrhagische Colitis waren, wie bereits öfters erwähnt, ziemlich häufig und unangenehm, zuweilen auch direkt Besorgnis erregend. Bei der Anwendung der neueren Quecksilberdiuretika konnten wir ähnliche Nebenwirkungen niemals beobachten. Von einer nach Injektion von Salyrgan oder Novurit entstandenen Colitis haemorrhagica haben wir weder aus eigener Beobachtung, noch aus dem Schrifttum Kenntnis. Bei zweien unserer Fälle sind während des Tages mehrere Stuhlentleerungen erfolgt, bei zwei anderen war eine leichte Schwellung der Gingiven aufgetreten. Die Meinung sämtlicher Autoren stimmt darin überein, daß die letztgenannten Mittel keine toxischen Erscheinungen auslösen. Durch Salyrgan oder Novurit wird auf den Darm keine erhebliche Reizung ausgeübt, so daß wir in der Behandlung jener Fälle, wo durch Novasurol eine hämorrhagische Colitis verursacht wurde, getrost mit Salyrgan fortfahren können (BERNHEIM, GROSSMANN, GÜNSBERG, PETZAL, eigene Beobachtung). Daß das Salyrgan von der Darmschleimhaut, insbesondere von der Schleimhaut des Mastdarmes, gut vertragen wird, hat ja unsere rektale Salyrgantherapie bewiesen, wo wie bereits erwähnt, auch die rektoskopische Untersuchung keine Schädigung der Schleimhaut nachweisen konnte. Nur in einem Falle von miliärer Tuberkulose beobachtete BRUNN eine durch die Quecksilberdiuretika verursachte entzündliche Veränderung des Darmes, diesbezügliche Symptome waren in vivo nicht nachzuweisen, bloß bei der Obduktion.

Das Auftreten von Fieber nach Novasurol-, Salyrgan- und Novuritinjektionen konnten wir selten beobachten. GRUNKE berichtet von einer Fieberreaktion nach Einspritzen von Novasurol, wo bei demselben Kranken nach Salyrganinjektion keine Steigerung der Temperatur auftrat. Das Fieber tritt sowohl nach der intravenösen, wie nach der intramuskulären Injektion auf, die Häufigkeit desselben beträgt etwa $\frac{1}{2}$ —1%. Das Fieber erscheint 1—2 oder mehrere Stunden nach der Injektion, pflegt nicht hochgradig zu sein, erreicht höchst selten 39°. Es pflegt 4—6—12 Stunden anzudauern, dauert höchst selten 24 Stunden oder länger und verursacht vom Hitzegefühl abgesehen, keine anderen subjektiven Erscheinungen. Das Fieber dürfte durch verschiedene Ursachen hervorgerufen sein. Es gibt vielleicht Fälle, in welchen das Fieber durch das intravenös gespritzte Quecksilberdiuretikum, entweder infolge direkter chemischer Reizung des Wärmezentrums ausgelöst wird, oder vielleicht dadurch, daß das Wärmezentrum durch Wasserentziehung gereizt wird (Exsiccationsfieber). Fieber kann bekanntlich nach intravenöser Einspritzung jedes Medikamentes vorkommen. HANZLIK führt dieses Fieber auf die, nach intravenösen

Injektionen der verschiedenen Arzneien, von ihm beschriebene kolloidchemische Veränderung des Blutserums und auf die dadurch hervorgerufene sekundäre histologische Veränderung des Zentralnervensystems zurück. Eine derartige Veränderung kann selbstverständlich auch das Salyrgan verursachen. In anderen Fällen ist das Grundleiden mit leichterem Fieber verbunden. Die in der Blutbahn zirkulierenden und das Fieber verursachenden Toxine werden durch das Salyrgan konzentrierter. Solche Fieberzustände können wir im Anschluß an die Salyrganbehandlungen bei der Resorption pleuraler Exsudate, ferner bei exsudativer tuberkulöser Peritonitis beobachten. Bei nach intramuskulärer Injektion auftretendem Fieber muß auch daran gedacht werden, daß die durch das Salyrgan lokal in der Muskulatur hervorgerufene Schädigungen (Nekrose) das Fieber auslösen.

Verhältnismäßig selten klagt der Kranke am Tage der Injektion, öfters aber am nachfolgenden Tage über *hochgradige Schwäche, Müdigkeit und Mattigkeitsgefühl*. Dies pflegt meistens dann vorzukommen, wenn die Diurese groß war, oder wenn der Kranke bei einer verhältnismäßig geringeren Diurese stark geschwitzt hat. In einem unserer Fälle war die Schwäche so hochgradig, daß der Kranke mehrmals ohnmächtig wurde. Die Ursache dieser Erscheinung kann mit Bestimmtheit nicht festgestellt werden, wurde übrigens schon früher, auch nach stärkerer Wirkung anderer Diuretika beobachtet. Diese Mattigkeit darf nicht einfach auf den hochgradigen Flüssigkeitsverlust zurückzuführen sein, denn wir hatten mehrere Fälle mit enormer Diurese, bei welchen die Kranken über keine Müdigkeit klagten, vielmehr sich frisch und erleichtert fühlten. Nach unseren Erfahrungen kommt dieses Müdigkeitsgefühl meist bei solchen Kranken vor, die von pastöser Konstitution sind, deren Pulsschlag bei der geringsten Muskelarbeit sehr frequent wird und deren Blutdruck relativ niedrig ist. Von Bedeutung ist dieser Symptomenkomplex nicht, doch übte derselbe in einigen Fällen einen solchen Eindruck auf den Kranken, daß er vor der nächsten Injektion Angst hatte.

In einigen vereinzelt Fällen klagte der Kranke 12—24 Stunden nach Verabreichung der Injektion, zuweilen auch noch später, nach 24—48 Stunden, über krampfartige Schmerzen in der Wadenmuskulatur oder im Oberarm. Der Schmerz wurde oft den lanzierenden Schmerzen ähnlich geschildert. Schmerzen dieser Art können auch in der Nierengegend bzw. in der Muskulatur der Lumbalgegend auftreten. Diese Schmerzen der Lumbalgegend werden nicht durch die vermehrte Nierenarbeit ausgelöst, sondern entstehen ebenso in der Muskulatur, wie die Schmerzen in den Extremitäten. Oft sind die Muskeln auch druckempfindlich. Als auslösende Ursache des Schmerzes muß man wohl die Verminderung des Flüssigkeitsgehaltes der Muskulatur und den dadurch bedingten erhöhten Reizzustand der Nervenendigungen in der Muskulatur betrachten. Diese Annahme wird vielleicht durch die Erfahrung unterstützt, daß in Fällen mit hochgradigen Ödemen, bei welchen die Entwässerung mit einer Salyrganinjektion nicht durchgeführt werden konnte, kaum derartige Schmerzen aufgetreten sind. Diese Schmerzen können mit Salicylpräparaten erfolgreich gelindert werden.

HAHN erwähnt, daß das Salyrgan bei dekompensierten Herzfehlern eine akute Herzschwäche, sowie Schmerzen in der Nierengegend auszulösen vermag. In seinen Fällen trat die Herzschwäche erst dann auf, wenn die Diurese bereits

abgelaufen war; sie kann demnach nicht einfach als die Folge der erhöhten Belastung durch die Durchführung der Diurese betrachtet werden.

REDLICH berichtete über einen Todesfall nach Novasurolinjektion, in einem Falle von tuberkulöser Pleuritis. SAXL meinte jedoch — auf die Veröffentlichung reflektierend — annehmen zu können, daß die Todesursache in diesem Falle nicht auf das Novasurol zurückzuführen war.

Auch ein hochgradiges Schwitzen kann als unangenehme Nebenwirkung des Salyrgan erscheinen, infolge dessen sich die Kranken äußerst geschwächt fühlen. Wir beobachteten es besonders in solchen Fällen von Myodegeneration mit niedrigem Blutdruck, wo die Diurese unbedeutend war und wo der Kranke selbst angab, auch sonst leicht in Schweiß zu geraten. Der hohe Grad des Schwitzens wird in manchen derartigen Fällen dadurch gut veranschaulicht, daß die Gewichtsabnahme viel größer ist, als die ausgeschiedene Urinmenge, (d. h. die Abmagerung ist größer als sie dem Flüssigkeitsverlust im Wege der Urinausscheidung entsprechen würde). Der Unterschied hatte in manchem Falle $0,5\text{—}\frac{3}{4}\text{—}1$ kg, ausnahmsweise auch mehr betragen. (S. Tab. 15.)

Tabelle 15.

Protokoll-Nr.	Name	Alter	Diagnose	Urinmenge	S. Diurese	Gewichtsverlust in kg
1570	I. Sch.	36	Nephritis chron. Myodeg.	100	1300	2,10
1194	H. W.	50	Myodeg. cordis	950	1150	1,90
251	A. V.	56	Aneurysma aortae	900	1500	2,10
174	I. D.	69	T. D. Myodeg. cordis	900	1300	2,70
241	D. Sp.	43	Morbus Basedowi	500	2700	3,90

Geringe Beschwerden verursacht das Salyrgan durch Durst- und Trockenheitsgefühl im Munde, die auf dem Höhepunkt der Diurese und auch etwas später auftreten. Die Trockenheit im Munde ist jedoch bei weitem nicht so unangenehm, wie nach Atropinanwendung.

Äußerst selten beobachteten wir im Anschluß an die Quecksilberdiurese heftige Kopfschmerzen. Es scheint, daß sie durch die Herabsetzung des Liquordruckes ausgelöst wurden, ähnlich wie unmittelbar nach einer Lumbalpunktion.

TSCHERNING erwähnt Fälle, bei denen die Injektion in das stark ödematöse Gewebe der geschwellenen Extremitäten gegeben, stark entzündliche Infiltrate entstehen ließ und zu keiner Diurese führte. Er meint, daß die starken Schmerzen die diuretische Wirkung auf psychischem Wege vereiteln können. In vereinzelten Fällen konnten wir kurz nach der Injektion, öfters jedoch 6—8 Stunden nach derselben eine Nausea beobachten. Nach TSCHERNING finden wir sie bei solcher kardialer Stauung, wo 1. bis 2. Injektionen wirksam sind, nicht, nur die weiteren lösen eine Nausea aus.

TSCHERNING macht uns auch darauf aufmerksam, daß durch Salyrgan okkulte infektiöse Prozesse wieder aufflackern und zu einem akuten Kollaps führen können. Diese Tatsache ist von großer Bedeutung und mahnt bei ganz akuter, exsudativer Tuberkulose (Pleura- und Peritonealergüsse) zur Vorsicht. Vielleicht können auch wir zur Bestätigung dieser Beobachtung eine unserer Kranken erwähnen, die gegen tuberkulösem Peritonealexsudate mit Salyrgan

behandelt wurde und an einer miliaren Tuberkulose bzw. an Meningitis basilaris starb.

Eine sehr unangenehme, vielleicht die bedeutendste Nebenwirkung sowohl des Novasurols, wie des Salyrgans ist die auf die Prostata. Bei Kranken mit einer Prostatahypertrophie, auch wenn bisher kaum Erscheinungen vorhanden waren, kann sich während der Salyrganwirkung eine akute Urinretention einstellen. Die akute Harnretention entsteht keinesfalls als Folge der hochgradigen Diurese, in den meisten derartigen Fällen ist die letztere bereits abgelaufen, bevor die akute Retention eingetreten ist. Diese Annahme widerspricht auch die Tatsache, wonach wir bei Kranken mit hypertrophischer Prostata die Nierenfunktionsprüfung nach VOLHARD öfters vornahmen, ohne daß wir durch die gesteigerte Urinausscheidung eine akute Schwellung der Vorsteherdrüse hervorgerufen hätten. Außerdem kommt die durch das Salyrgan verursachte akute Urinstauung nur bei einem geringen Bruchteil aller Prostatahypertrophiker zustande. Wir müssen annehmen, daß die eben besprochene Erscheinung auf einer rasch hyperämisierenden elektiven Gewebswirkung beruht, welche manchmal aus unbekannter Ursache in der Prostata zustande kommt. Die Harnstauung an sich wäre keine bedrohliche Komplikation, die Kranken müssen eben mehrmals im Tage katheterisiert werden; manchmal stellt sich aber in derartigen Fällen, ebenfalls aus bisher unbekannter Ursache akute Herzschwäche mit Lungenhypostase ein, die auch zu tödlichem Ausgange führen kann. Auch wir hatten Gelegenheit, einen derartigen Fall zu beobachten. TSCHERNING hat von 4 solchen Kranken 3 verloren; bei der Obduktion des einen wurde eine hühnereigroße akut entzündete Vorsteherdrüse gefunden.

Obzwar das Ammoniumchloratum ein, — wie wir später sehen werden, — sehr kräftiges, wirkungssteigerndes Mittel des Salyrgans ist, soll dasselbe bei vorgeschrittener Hepatitis, wo bereits ein großer Ausfall in der Leberfunktion zu befürchten ist, mit Vorsicht angewendet werden. Solche Kranke mit Hepatitis neigen infolge der Leberinsuffizienz zur Acidose (*hepatargische Acidose*); wenn wir in solchen Fällen Ammoniumchloratum geben, kann die hervorgerufene Salmiakacidose den Zustand erheblich verschlimmern. Nach Experimenten an Kaninchen übt das Neptal eine Giftwirkung auf die Leberzellen aus. Die Leberzellen des Menschen scheinen den Quecksilberdiuretika gegenüber viel resistenter, als die Leberzellen des Kaninchens, es ist aber nicht unmöglich, daß die leberzellenschädigende Wirkung durch das Salmiak Salz gesteigert wird, bzw. daß bei der Acidose die auf die Leberzellen ausgeübte toxische Wirkung intensiver ist. Insbesondere scheint diese Wirkung dann eine Rolle zu spielen, wenn nur noch wenige gut funktionierende Leberzellen vorhanden sind (SCHMIDL). In 2 Fällen konnten auch wir bei kombinierter Salmiak-Salyrganbehandlung eine rapide Verschlimmerung des Krankheitszustandes und die Entwicklung einer Hepatargie mit tödlichem Ausgange beobachten. Im Schrifttum finden wir in französischen Arbeiten darauf Hinweis (BLUM et CARLIER, DURAN, SCHMIDL).

In ziemlich seltenen Fällen konnte man nach der intramuskulären Salyrganinjektion eine, einige Stunden andauernde starke Schmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle beobachten, auch wenn die Injektion mit tadelloser Technik ausgeführt wurde. Es scheint in diesen Fällen sich um eine individuelle Überempfindlichkeit zu handeln. Wenn bei solchen Kranken die intravenöse Anwendung wegen schlechten Venen nicht auszuführen ist, geben wir das Salyrgan

mit 1—2 ccm Novocain gemischt intramuskulär. Auf diese Weise kann eine fast vollkommene Schmerzlosigkeit erreicht werden.

Bei einigen unserer Fälle hatten wir Gelegenheit, bei der Sektion die Stelle der Injektionen zu untersuchen. In den meisten derartigen Fällen wurde dort reichliches faseriges Bindegewebe gefunden. In einigen frischen Fällen, bei denen viele Injektionen in die Glutealmuskulatur gegeben wurden, konnte ein Zerfall der Muskulatur mit einer rötlich-braunen, morschen Erweichung festgestellt werden.

9. Wirkungssteigerung. Wirkungshemmung.

Wir hatten schon öfters erwähnt, daß wir die Quecksilberdiuretika in ihrem ausgebreiteten Indikationsgebiete mit den verschiedensten adjuvanten Mitteln kombinieren können und müssen.

Wir sprachen bereits davon, daß die Quecksilberdiuretika bei Ödemen der Herzinkompensation in sehr vielen Fällen auch allein, ohne Mitwirkung von Digitalis eine reichliche Diurese hervorzubringen vermögen und neben Bettruhe und Flüssigkeitsbeschränkung die Kompensation ermöglichen. Es besteht demnach die Forderung der französischen Autoren (SCHMIEDL, BELITRANDI), daß man zur Ermöglichung der Neptaldiurese, den Kranken *immer* mit Digitalis vorbereiten sollte, zu Unrecht. Wir erwähnten aber ebenso, daß bei vorgeschrittener Herzinkompensation die Quecksilberdiuretika allein oft versagen, wogegen nach einer entsprechenden Digitalisierung die reichliche Diurese prompt eintritt. Es kann auch oft beobachtet werden, daß am Anfange der Inkompensation das Salyrgran allein recht gut wirkt, nach Monaten oder Jahren hingegen bei demselben Kranken versagt und bloß nach Kräftigung des Herzens mit Digitalis wirksam wird. Das Digitalis ist demnach ein starkes Adjuvans der Quecksilberdiuretika. In vorgeschrittenen Fällen von kardialer Inkompensation hat sich am besten die Kombination des Salyrgrans mit Strophanthin bewährt, die optimale Wirkung erreichen wir, falls wir diese beiden Medikamente in Mischspritze mit hypertonischer Traubenzuckerlösung anwenden (FLECKSEDER, eigene Erfahrung).

Die Digitalismedikation fördert bzw. ermöglicht demnach recht häufig die Salyrgran-diurese. Wir können aber auch den Satz umwenden und behaupten, daß die Digitalismedikation in sehr vielen Fällen von kardialer Inkompensation allein angewendet, zur Herstellung der Kompensation nicht ausreicht und der diuretischen Mittel bedarf. Wir müssen hier feststellen, daß in diesem Indikationsgebiete die Quecksilberdiuretika sämtliche andere diuretische Mittel sozusagen vollkommen verdrängt haben. Die verschiedenen Theobrominpräparate, wie Theocin, Theacylon, Santheose usw. sind überflüssig geworden, sie verursachen viel mehr unangenehme Nebenwirkungen, wirken ungleich weniger intensiv als die Quecksilberdiuretika und sind dabei unzuverlässiger als die Quecksilberdiuretika. Um eine Eintönigkeit in der Therapie zu vermeiden und um nicht in den Fehler zu fallen, die alten Medikamente eines Neuen halber zu vergessen, griffen wir auf unserer Abteilung recht häufig zu den alten Diuretika, mußten sie aber immer und immer wieder enttäuscht verlassen und zur Salyrgranspritze greifen.

Die Quecksilberdiuretika sind sicher die verlässlichsten harntreibenden Mittel und heute, wo wir noch über Mittel verfügen, die die Wirksamkeit ihrer Diurese befördern, sehen wir selten einen Versager. Es ist sicher, daß wir seit Einführung der Quecksilberdiuretika selten der früher so oft angewendeten SOUTHEY-ZIEMSSENSCHEN RÖHRCHEN bedürfen, die wir zum Zwecke der Drainage in die Haut einführten, da die Entwässerung fast immer auch ohne denselben gelingt. Ebenso sicher ist es, daß die Einführung der Quecksilberdiuretika das Leben der Herzkranken

in erheblichem Maße zu verlängern vermag, an seinen Ödemen stirbt kaum mehr ein Herzkranker, was früher so oft vorgekommen war.

Das Coffein, Cardiazol und Coramin bilden einen Übergang der Herzmittel zu den Adjuvanten aus der Diuretikagruppe. In unseren Fällen haben diese Arzneien die Stärke der Diurese nicht wesentlich beeinflußt, sie sind jedoch in Fällen, bei welchen nach dem Salyrgan Niedergeschlagenheit, Abgespanntheit, Müdigkeitsgefühl, Kopfschmerzen und Übelkeit aufgetreten waren, von äußerst guter Wirkung, besonders dann, wenn wir es schon am vorhergehenden Tag gegeben und auch an den Tagen der Injektionen verabreichen. Wir geben 2—3mal 0,20 Coffein, von Coramin 2—3mal 25—30 Tropfen. Die meisten der früher als Diuretika gebrauchten Mitteln, insbesondere jene der Xanthingruppe können als wirkungssteigernde Mittel des Salyrgans betrachtet werden. Praktisch genommen bedürfen wir dieser Medikamente nicht, besitzen wir doch in Notfall Arzneimitteln, welche die Salyrgandiurese viel kräftiger befördern als diese, dennoch versuchten wir die meisten Arzneien dieser Gruppe. Das Theobrominum purum und das Theobrominum natriosalycilium haben wir nur noch selten angewendet, hauptsächlich deshalb, weil die Appetitlosigkeit der dekompensierten Herzkranken durch diese Mittel noch gesteigert wird, andererseits hat sich die Diurese befördernde Wirksamkeit dieser Medikamente als eine sehr schwache erwiesen. Daß nach einem Volleffekt der Salyrganinfektion das Diuretin allein für längere Zeit wieder wirksam geworden wäre (SCHMIDL), haben wir nicht beobachten können. Häufiger hatten wir das Theocinum purum und das Theocinum natrioaceticum angewendet, weniger per os als in Form von Klysmen (0,5 g gelöst in 100 g Wasser). Auch in dieser Form gaben wir es nicht länger als 2—3 Tage in der Dosis von 0,5—1—1,5 g pro die. Das Theozin in dieser Form hat die Salyrganwirkung meistens kräftig befördert. Von ähnlicher Wirkung ist das Euphyllin, welches wir in Suppositorien oder in Form von Injektion verabreichten. Bei Nephrosen übt auch das Uream eine gute Wirkungssteigerung aus.

Alle die bisher genannten Mittel sind auch selbst Diuretika und es ist demnach nur natürlich, daß ihre Mitwirkung — insbesondere wenn die Möglichkeit gegeben ist (und diese ist vorhanden), daß sie an verschiedenen Angriffspunkten wirken können — die Salyrgandiurese kräftigen. Wenn wir aber von den wirklichen wirkungssteigernden Mitteln des Salyrgans sprechen, denken wir nicht an diese, sondern an solche, welche selbst keine Diuretika sind und dennoch die Quecksilberdiurese viel intensiver befördern, als die Mittel der vorher erwähnten Gruppe. Als erste haben sich amerikanische Autoren wie BARRIER, KEITH, ROWNTREE, WHELAN, später ERLSBACHER und SAXL, BERGER mit der Steigerung der Salyrgandiurese durch das Salmiak, Ammoniumchloratum befaßt. Das Ammoniumchloratum ist kein Diuretikum, es steigert allein die Diurese bloß durch reine Salzwirkung ganz unwesentlich. In genügenden Mengen gegeben (6—8—10 g pro die) vermag es hingegen die Salyrgandiurese in einem sehr hohen Grade — auf das 2—3—4fache — zu steigern, ja, es kann sogar — und das ist von besonderer Bedeutung in Fällen, wo die Salyrganinjektion allein vollkommen versagte, — eine sehr kräftige Diurese hervorrufen. (S. Tab. 16.) Wir konnten, wie bereits erwähnt, mit Ammoniumchloratum auch im Falle der Unwirksamkeit des rectal gegebenen Salyrgans eine volle diuretische Wirkung erreichen.

Tabelle 16.

Name		Diagnose	Urinmenge		
				Salyrgan- diurese	
S. A.	43	Cirrh. hepatis.	1000	1750	Salyrgan + H ₄ NCl 4000
P. E.	49	Nephroskler. + Incomp. .	750	1500	2900
S. M.	51	Nephroskl. u. Ao. insuff. .	800	2500	6000
S. I.	46	Morb. Basedowi + Myodeg.	800	4000	Salyrgan + H ₄ NBr 4800
W. J.	36	Insuff. aortae	400	1300	2900
S. A.	43	Cirrh. hepatis	1000	1750	Salyrgan + HCl 4300
P. E.	49	Nephroskl. + Incomp. . .	750	900	900
S. M.	53	Insuff. aortae.	250	1600	Salyrgan + H ₄ N acet. 1400
S. A.	43	Cirrh. hepatis.	1000	1750	2600
S. A.	43	Cirrh. hepatis	1000	1750	Salyrgan + Decholin 2700
K. I.	66	Bronchopneum. + Thromb.	650	2400	1000
S. A.	43	Cirrh. hepatis.	1000	1750	Salyrgan + Alkali 1000
S. A.	43	Cirrh. hepatis	1000	1750	1600

Das Ammoniumchloratum verabreichen wir auf SAXLS Vorschlag zusammen mit Succus liquiritiae, in Form einer löslichen Mixtur (s. folgendes Rezept),

Rp. Ammonii chlorati *grta octo*
 Succi liquiritiae *grta sex*
 Aquae dest. *grta centum*
 M.D.S. 2 stündl. ein Eßlöffel voll

ferner in Form von Salmiak enthaltende Gelatintabletten, *Gelamon* oder auch in Wasser mit Syr. cort. aurant. reichlich versüßt. In leichteren Fällen nimmt der Kranke die Salmiaklösung bloß am vorangehenden und am Tage der Injektion, in schwereren Fällen lassen wir es 5—6 Tage hindurch nehmen, eventuell mit 1—2tägiger Unterbrechung auch längere Zeit hindurch, falls es vom Kranken vertragen wird. In manchen der so behandelten Fällen bleibt die Salyrgandiurese nicht auf einen Tag beschränkt, sondern dehnt sich nach der kräftigen Diurese des ersten Tages, wenn auch in wesentlich verminderter Form auf mehrere Tage hinaus. Die Salmiakkräftigung der Salyrgandiurese ist nicht nur darum von sehr großer Bedeutung, weil durch sie auch bei sonst salyrganrefraktären Fällen eine volle Wirkung erreicht werden kann, sondern auch aus dem Grunde, weil wir mit Hilfe der kombinierten Ammoniumchloratum-Salyrgantherapie eine raschere und vollkommeneren Entwässerung erreichen und dadurch die Zahl der Salyrganinjektionen verringern können. Durch Ammoniumchloratum wird die Wirksamkeit anderer Diuretika nicht oder wenigstens nicht in demselben Maße gefördert, wie die der Quecksilberdiuretika. Wie wirkt nun das Ammoniumchloratum? Es ist schon lange her bekannt, daß das dem Körper zugeführte Ammoniumchloratum eine deutliche Verschiebung der Hydrogenionkonzentration nach der äußeren Seite hin verursacht (*Salmiak-acidose*). Die dabei sich abspielende chemische Reaktion wäre die folgende:



Es entsteht demnach im Organismus freie Salzsäure, die natürlich vom Reservealkali rasch gebunden wird, nicht so rasch aber, daß übergangsweise eine Acidose nicht entstände. Durch Verbindung mit Alkali entsteht in erster Reihe NaCl, mit dessen Ausscheidung die Niere sofort beginnt.

Daß eine acidotische Verschiebung im Organismus auf die Diurese günstig wirkt und die Entwässerung befördert, ist bereits längere Zeit bekannt. WYSS konnte durch Verabreichung von Salzsäure kardiale Ödeme ohne irgendwelche diuretische Therapie zum Verschwinden bringen. WELTMANN konnte in mehreren Fällen das Hungerödem mittels Ansäuerung günstig beeinflussen. OEHME trachtete die Ansäuerung auf diätischem Wege zu erreichen. KEITH und WHELAN haben bei acidotischer Einstellung des Organismus eine bessere Salyrganwirkung beobachtet, als sonst (unsere diesbezüglichen Untersuchungen haben wir bereits erwähnt). Mit der Frage, auf welche Art die Acidose die Diurese günstig beeinflußt, wollen wir uns später beschäftigen.

Um auf Grund eigener Erfahrung einen Einblick in den Mechanismus der die Diurese befördernde Wirkung des Ammoniumchloratum nach Salyrganinjektion zu gewinnen, haben wir in einer Reihe von Fällen die Hydrogenionkonzentration des Blutes (mittels der kolorimetrischen Methode nach HOLLÓ-WEISS), die Alkalireservemenge des Blutes (mittels der Methode von VAN SLYKE), sowie die Resorption der intracutanen Normosalquaddel im Laufe der Ammoniumchloratumbehandlung sowohl während, wie nach der Salyrganinjektion verfolgt (s. Tab. 17).

Tabelle 17.

	Diagnose	Urinmenge	Salyrgan-diurese	Salyrgan und Ammoniumchloratum-diurese	Gewicht		P _H		V. SLYKE	
					vor	nach	vor	nach	vor	nach
S. A. 43	Cirrh. hep. und Myod.	1000	1750	4000	100,25	95,30	7,72	7,53	69,0	52,6
Z. A. 57	Myodeg. cord.	1700	2000	2500	49,20	47,55	7,60	7,48		
E. P. 49	Nephroskl. und Decomp. cord.	750	1500	2900	52,50	50,0	7,72	7,58	76,8	69,0
S. K. 30	Insuff. bicusp.	550	1650	2300	40,80	38,70	7,61	7,49		
I. V. 40	Sten. ostii ven.	450	1300	1400	42,70	42,0	7,71	7,66		
I. W. 36	Insuff. aortae	350	1200	2400 bis 4500	55,40	52,0	7,60	7,56		54,5
M. S. 51	Nephroskl. und Ao. insuff.	800	2500	6000	73,90	69,20	7,67	7,66	55,0	52,6

Es erfolgt demnach auch laut unseren Untersuchungen — während der Ammoniumchloratumaufnahme — eine deutliche Verschiebung der Hydrogenkonzentration gegen die saure Seite hin, welche Verschiebung mit einer deutlichen Verminderung der Alkalireservemenge des Blutes einhergeht (s. Abb. 3 u. 4).

In diesen beiden Fällen nahm der Kranke am 1. und 2. Tage je 8 g Ammoniumchloratum. Das Verschieben, sowohl des P_H wie des Alkalireservewertes ist am 2. bzw. am 3. Tage am stärksten, dann steigen beide Werte wieder langsam an, P_H rascher, als die Alkalireserve, erreichen aber den Anfangswert auch am 6. Tage noch nicht. In den Fällen von DENNING, DILL, TALBOT hielt die Salmiakacidose eine, zuweilen aber auch mehrere Wochen an, nicht länger,

trotz Weiternehmen des Ammoniumchloratums. Das Verschwinden der intracutanen Normosalquaddel wird bereits während der vorbereitenden Ammoniumchloratumperiode beschleunigt, im Anschluß an die Salyrganinjektion kann dies in einem noch stärker erhöhtem Maße beobachtet werden. Auf diese wichtige Beobachtung wollen wir bei der Erklärung des Salyrganmechanismus noch mehrmals zurückkommen. Diese Beobachtung des Normosalquaddels läßt uns feststellen, daß schon bei Verschiebung der Hydrogenionkonzentration nach der sauren Richtung hin die Flüssigkeitsabgabe aus den Geweben beschleunigt ist (nach der Salyrganreaktion selbstverständlich noch mehr). Um zu entscheiden, ob bei der Entfaltung der Ammoniumchloratumwirkung bloß die Ansäuerung eine Rolle spielt, oder ob auch das Ammonium selbst mitwirkt (BARRIER und O'HARE), haben wir auch Versuche zur Steigerung der Salyrgandiurese mit Verabreichung von Salzsäure (s. Tab. 18), sowie mit Verabreichung von Ammoniumaceticum unternommen (s. Tab. 20), wobei wir gleichfalls die Hydrogenionkonzentration, sowie die Reservealkalimenge bestimmten.

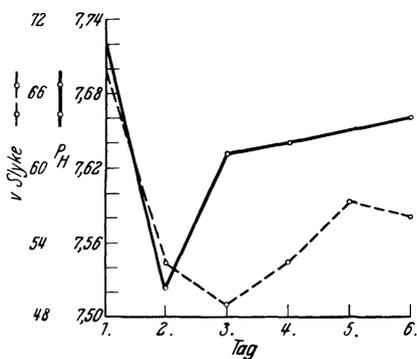


Abb. 3.

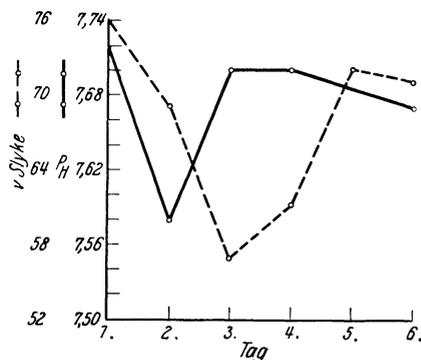


Abb. 4.

Tabelle 18.

	Diagnose	Urinmenge	Salyrgan-diurese	Salyrgan + HCl-diurese	Gewicht		P _H		V. SLYKE	
					vor	nach	vor	nach	vor	nach
A. S. 43	Cirr. hep. + Myod.	1000	1750	4300	95,25	93,60	7,67	7,61	56,5	57,4
I. N. 62	Hepatitis + Myod.	550	500	750	89,85	89,00	7,65	7,63		
E. P. 49	Nephroskl. + Dec. cord.	750	900	900	52,90	51,85	7,67	7,67	71,0	61,1
O. K. 58	Cholecystitis + Myodeg. cord.	700	2400	2100	57,20	56,20	7,61	7,54		
K. L. 73	Myodeg. cordis	1300	3500	3600	61,40	58,05	7,76	7,67		
S. K. 30	Insuff. biscop.	400	1600	2200			7,61	7,61		
I. B. 35	Insuff et sten. o. v. s.	400	1900	2250	54,10	52,70	7,69	7,55		
I. B. 67	Ao. insuff.	950	950	2000	56,20	54,00	7,56	7,62		
I. T. 48	Asthma bronch.	850	1800	1200	49,60	58,70	7,57	7,59		
L. P. 45	Insuff et sten. o. v. s.	500	2000	1850			7,62	7,55		
A. Z. 57	Myodeg. cord.	1700	2000	3200	51,50	50,80	7,58	7,60		

Wie es aus der Tabelle Nr. 18 ersichtlich ist, konnten wir mittels Verabreichung von Salzsäure nur in einer geringen Zahl der Fälle eine deutliche Ansäuerung erreichen. Es ist dies leicht verständlich, reichten wir doch in unseren Fällen höchstens 80 Tropfen der verdünnten offiziellen Salzsäure — die Kranken vertrugen eben nicht mehr — deren Chlorgehalt weit unter der mit 8 g Ammonium chloratum eingeführten Chlormenge zurückbleibt. Dagegen sahen wir in einzelnen Fällen — trotz gleichbleibender Reaktion — ein deutliches Stärkerwerden der Salyrganwirkung, die bloß dadurch erklärt werden kann, daß in diesen Fällen die Einfuhr von Chlorionen auch ohne stärkerer Säuerung zur Erhöhung des Salyrganeffektes genügte.

BARKER und O'HARE haben mit Ammoniumnitrat eine Erhöhung der Salyrgandiurese erreicht.

Wir unternahmen Versuche mit Ammoniumbromid, das wir in der Tagesdosis von 3—4—8 g anwendeten (s. Tab. 19).

Tabelle 19.

	Diagnose	Urin- menge	Salyr- gan- diurese	Salyrgan + Ammo- nium brom. Diurese	Gewicht		P _H		V. SLYKE	
					vor	nach	vor	nach	vor	nach
I. S. 46	Myodeg.+Morb. Basedowi	800	4000	4800	73,45	69,60	7,72	7,72	55,5	55,5
I. N. 36	Insuff. aortae	400	1300	3600	55,75	54,0	7,68	7,67	47,7	47,7
S. F. 37	Epilepsia	900	1050	1800	67,35	65,80	7,67	7,56	62,3	57,4

Wie es aus der Tabelle ersichtlich ist, wurde auch mit diesem Mittel sowohl eine Ansäuerung und eine Verminderung der Alkalireservemenge, wie auch eine Kräftigung der Salyrgandiurese erreicht. Die Wirkung ist demnach nicht an das Chlorion gebunden, sie kann auch mit anderen Anionen erreicht werden. Eine Bedeutung möchten wir der Ammoniumbromatumacidose darum zumessen, weil in vielen Fällen die beruhigende Wirkung des Bromions von großem Vorteile sein kann.

Daß der Ammoniumrest selbst in der Wirksamkeit des Ammoniumchloratums keine Rolle spielt, beweisen jene unsere Untersuchungen (s. Tab. 20), wo wir statt Ammoniumchloratum, Ammoniumaceticum in derselben Menge den Kranken zuführten. Wie aus der Tabelle ersichtlich, hatte das Ammoniumaceticum weder auf die Hydrogenionkonzentration, noch auf die Menge der Alkalireserve, oder auf die Salyrgandiurese irgendwelchen Einfluß gehabt.

Tabelle 20.

	Diagnose	Urin- menge	Salyr- gan- diurese	Salyrgan + Ammo- nium acet.- Diurese	Gewicht		P _H		V. SLYKE	
					vor	nach	vor	nach	vor	nach
M. S. 53	Insuff. aortae	250	1600	1400	48,75	48,00	7,88	7,88	68,53	62,3
A. S. 43	Cirrh. hep. + Myodeg. cord.	1000	1750	2600	91,95	90,65	7,70	7,72	57,4	61,3

Wodurch wirkt nun die Salmiakacidose? Nach OEHME dadurch, daß durch die Ansäuerung die Gewebe und das Bluteiweiß derart verändert werden, daß es zu ihrem isoelektrischen Punkte näher kommt, infolgedessen der Quellungsdruck des Eiweißes abnimmt. Die Gewebe geben infolge Verminderung ihrer Quellung Wasser ab, es steigt die Diurese. Auch die Niere dürfte durch die Ansäuerung den Quecksilbersalzen gegenüber empfindlicher werden. Alkali vermindert im Tierexperiment sicher die Empfindlichkeit der Nierenzellen toxischen Reizen gegenüber. MAC NIEDER konnte durch Zuführung von Natriumcarbonat bei Tieren das Entstehen von Urannephritis verhindern.

Die Acidose wirkt aber sicher auch durch Entziehung von Natriumionen, die mit Chlor gebunden, als Kochsalz entleert werden. Das Natriumion wirkt gewiß eminent hydropigen, sind doch die sog. Sodaödeme, die bei der früher üblichen reichlichen Einfuhr von großen Mengen Natriumbicarbonat bei Diabetiker so leicht entstanden, allgemein bekannt und wir vermögen, wie wir es später noch ausführlicher erörtern wollen, auch die Salyrgandiurese mittels Einfuhr von Natriumbicarbonicum sicher hemmen. Durch Ausscheidung des hydropigenen Natriumions wird reichlich Wasser frei und rasch durch die Nieren ausgeschieden.

Das Ammoniumchloratum übt demnach seine, die Salyrgandiurese steigernde Wirkung dadurch aus, daß es eine Ansäuerung, eine Ionenverschiebung im Organismus hervorruft, wodurch die wasserbindende Fähigkeit der Gewebe abnimmt und das frei gewordene, nicht gebundene Wasser in großer Menge zur Ausscheidung gelangen kann.

Tabelle 21.

	Diagnose	Urin- menge	Salyr- gan- diurese	Salyrgan + Decholin- diurese	Gewicht		P _H		v. SLYKE	
					vor	nach	vor	nach	vor	nach
A. S. 43	Cirrh. hept. + Myodeg. cord.	1000	1750	2700	91,70	90,05	7,72	7,72	54,5	54,5
I. K. 66	Bronchopneum. + Thrombo- phleb.									
K. B. 66	Myodeg. cord.	650	1700	8500	68,60	62,20				
J. W. 36	Insuff. aortae	350	1200	2400	53,45	52,00				
M. G. 53	Myodeg. cord.	250	1600	1800						
I. N. 35	Sten. o. v. s.	700	1600	1740	47,20	47,00				
Ö. D. 46	Myodeg. cord.	750	1000	1000						

Ein hervorragend wirkungsteigerndes Mittel des Salyrgans ist das Decholin (20%ige Lösung des Dehydrocholsaurenatriums). Es wird mit dem Salyrgan zusammen in Mengen von 5—20 ccm intravenös verabreicht. Das Decholin ist namentlich in Fällen von Lebercirrhose, auch bei mit hochgradiger Leberstauung einhergehender kardialer Inkompensation, sodann aber auch bei subakuten Hepatitiden von sehr guter Wirkung (s. Tab. 21). Es erhöht die Salyrgandiurese, wie aus der Tabelle ersichtlich, auf das 2—10fache; wirkt zwar auch allein verabreicht diuretisch, jedoch bei weitem nicht so ausgiebig, wie in Kombination mit Salyrgan. Das Decholin dürfte seine Wirkung durch Aufheben der Lebersperre entfalten; eine Verschiebung des P_H-s in saurer Richtung

und eine Verminderung der Alkalireserve, wie auf Ammoniumchloratum, kommt nicht zustande. Es wirkt demnach nicht durch das Zustandebringen von Ansäuerung. Neuerdings empfiehlt FLECKSEDER, um eine maximale diuretische Wirkung zu erreichen, das Decholin derart zu verwenden, daß nach einer mehr-tägigen Vorbehandlung mit Ammoniumchlorat Decholin zusammen mit 20 ccm einer hypertonen Traubenzuckerlösung und 1—2 ccm Salyrgan intravenös verabreicht werden. Er erreichte sehr oft eine Diurese von 5—6 Liter pro die, häufig noch recht mehr.

Bei starker Leberstauung versuchten wir die Lebersperre auf Anraten von v. KORÁNYI durch Anlegen von Blutegel auf die Lebergegend zu öffnen und dadurch die Salyrgandiurese zu erhöhen. Dieses Verfahren hat die Salyrgandiurese kaum gesteigert, verschaffte aber subjektiv dem Kranken zuweilen eine größere Erleichterung als die Salyrganinjektion selbst.

Intravenös injizierten hypertonen Zuckerlösungen wird die Fähigkeit zugeschrieben, auf osmotischem Wege den Geweben Flüssigkeit zu entziehen. Der Gedanke lag nun nahe, die Wirkung des Salyrgans auf diesem Wege zu befördern. Unsere diesbezüglichen vielfachen Versuche belehrten uns aber, daß die intravenöse Injektion von hypertoner Zuckerlösung die Salyrgandiurese nicht stark befördert, doch sahen wir in einigen Fällen eine recht gute Steigerung. BLUM und CARLIER sahen bei Verabreichung von Calciumchloratum eine Steigerung der Neptaldiurese. Die den Veröffentlichungen beiliegenden Kurven zeigen aber, daß bei Verabreichung des CaCl_2 , das Körpergewicht stark zunimmt, der Organismus also Wasser retiniert; folglich ist der, unter solchen Verhältnissen gegebenen Salyrganinjektion mehr Flüssigkeit zur Verfügung gestanden als früher. Die Wirkungssteigerung ist somit nur eine scheinbare. Wir konnten in unseren zahlreichen Fällen eine deutliche steigende Wirkung des CaCl_2 auf die Salyrgandiurese nicht beobachten. Dem Para-Thor-Mone, dem Hormone der Nebenschilddrüse wird eine diuresehebende Wirkung zugeschrieben. Wir untersuchten, ob es die Salyrganwirkung fördert und wir verabreichten es in täglichen Dosen von 20 Einheiten. Es zeigte sich bloß eine Wirkungssteigerung geringeren Grades, es war aber doch bemerkenswert, daß bei gleichzeitiger Injektion von Para-Thor-Mone und Salyrgan der Körpergewichtsverlust größer war, als es der Steigerung der Diurese entsprochen hätte.

Bei Kranken mit perniziöser Anämie, die mit Leberdiät behandelt werden, können wir öfters in Stadium, wo die Leberdiät bereits wirksam geworden ist, ein gleichzeitiges Verschwinden der Ödeme betrachten. Es mußte also die Frage aufgeworfen werden, ob Leberextrakte die Diurese befördern vermögen, bzw. ob diese die Salyrgandiurese erhöhen können. GROSSMANN bejaht auf Grund seiner Erfahrungen diese Frage. Wir selbst führten in mehreren Fällen den Versuch auch durch, ob der einige Zeit hindurch gegebene Leberextrakt die Salyrgandiurese befördern könne, konnten aber in keinem Falle eine Steigerung der Salyrgandiurese feststellen.

Wir versuchten auch durch Zuführen von Kaliumsalze die Salyrgandiurese zu steigern, insbesondere auch darum, weil doch das Kalium aceticum früher als Diuretikum angewendet wurde. Wir konnten aber weder bei diesem Salze, noch beim Kaliumchloratum irgendwelche diuresesteigernde Wirkung beobachten (s. zusammenfassende Abb. 5).

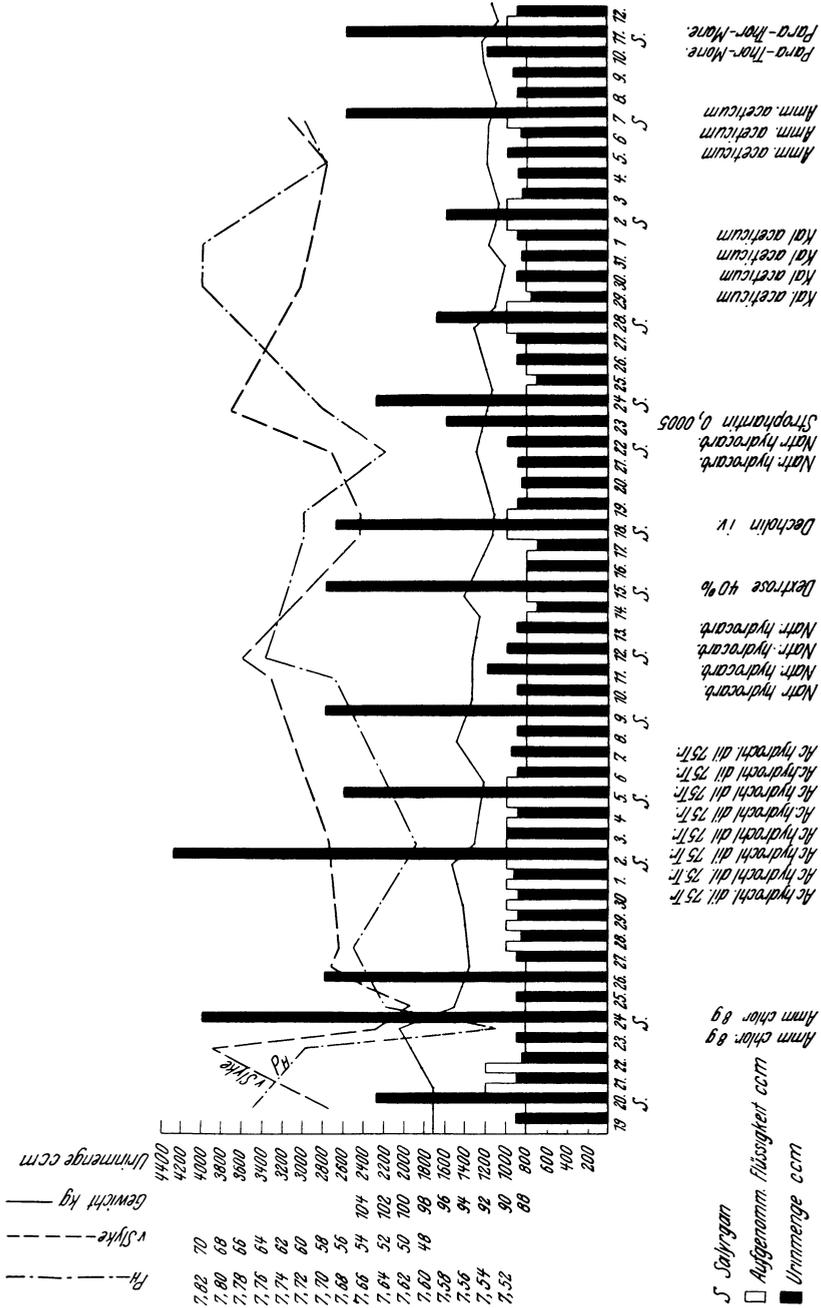


Abb. 5. Die Salyrgandiurese befördernde und hemmende Verfahren; sämtliche in ein und demselben Falle durchgeführt.

Wir wollen uns nun mit der Frage der Hemmung der Salyrgandiurese befassen. Hemmt Fieber die Salyrgandiurese? Diese Frage muß aufgeworfen werden, wird doch in vielen Fällen von fieberhaften Erkrankungen sicher Wasser zurückbehalten wird. Wir erwähnten bereits, daß französische Autoren das Fieber als eine Kontraindikation der Neptalbehandlung halten. Wir berichteten aber auch,

daß wir Salyrganinjektionen bei vielen fieberhaften Fällen angewendet haben (Polyserositis usw.) und sehr oft eine gute Diurese zu beobachten in der Lage waren, wenn wir auch in anderen Fällen den Eindruck hatten, daß das Fieber die Wirksamkeit der Salyrganinjektion doch wesentlich verminderte. Wie wirkt nun das durch Proteininjektion hervorgerufene künstliche Fieber? Bei ungestörtem Wasserhaushalte (Milchinjektion gegen Asthma bronchiale, gegen Arthritis chronica) hemmte das durch Proteininjektion hervorgerufene Fieber die Salyrgandiurese nicht, sie war ebenso groß, wie ohne Proteininjektion. Es wurde aber bei Asthmatikern mit kardialer Inkompensation auch die, infolge Wasserretention stärkere Diurese durch Michinjektion nicht gehemmt. Auch eine diuresesteigernde Wirkung der Proteininjektion haben wir aber in keinem Falle gesehen.

Nach SAXL und HEILIG wird die Wirkung des Novasurols und des Salyrgans durch die Verabreichung von 1 mg Atropin gehemmt. Wir können diese Beobachtung nicht bestätigen. Wir sahen weder in dem Falle, wo wir das Atropin gleichzeitig mit dem Salyrgan gaben, noch dann, wenn wir das Salyrgan einem ständig unter Atropin gehaltenen Kranken injiziert haben, eine Hemmung.

Nach Beobachtungen von HOFFMANN wirkt Morphin bei den Erkrankungen des Zirkulationsapparates — seiner Meinung nach wahrscheinlich durch Aufheben der Wirksamkeit von hemmenden Rindenzentra — auf die Diurese steigernd. Bei Ascites infolge von Lebercirrhose und Nierenerkrankungen übt es keine derartige Wirkung aus. Unsere Herzkranken in inkompensiertem Stadium, die Salyrganinjektionen bekamen, bedürften oft des Morphins. Eine Steigerung der Wirkung konnten wir niemals feststellen, wir hatten im Gegenteil oft den Eindruck, daß die Wirksamkeit der Salyrganinjektion nach Morphin eine viel geringere war, als ohne demselben.

Tabelle 22.

	Diagnose	Urin- menge	Salyr- gan- diurese	Salyrgan + Alkali- diurese	Gewicht		P _H		v. SLYKE	
					vor	nach	vor	nach	vor	nach
S. A.	Cirrh. hepatis	1000	1750	1000	93,20	93,00	7,69	7,76	63,2	66,1
A. S.	Myodeg. cordis	600	3750	1600	92,60	92,80	7,64	7,70	57,4	67,1

Durch Einführung von Alkali in Form von Natriumhydrocarbonat war es möglich auf die Salyrgandiurese eine entschieden hemmende Wirkung auszuüben (s. Tabelle 22). Die Salyrgandiurese konnte durch Natriumbicarbonicum auf ein Drittel bis auf ein Viertel herabgesetzt werden. Bei zweien unserer derartigen Kranken konnten wir nach reichlicher Verabreichung von Natriumbicarbonicum eine deutliche Verschiebung der Hydrogenionkonzentration in die alkalische Richtung, sowie eine Vermehrung der Alkalireservemenge feststellen und es ist somit recht begreiflich, daß im Gegensatz zur Salmiakacidose eine Alkalose die Salyrganwirkung hemmt. Dieses ist auch von großer praktischer Bedeutung, müssen wir doch demzufolge peinlich Sorge tragen, daß Herzkranken im Inkompensationsstadium kein Sodabicarbonat erhalten. Wir dürfen niemals Digitalisinfusion mit Natriumbicarbonicum verordnen. Vielleicht finden wir in dieser Wirkung des Natriumbicarbonicum die Erklärung, warum in manchen

Fällen von Karellkur das Salyrgan versagt: Wir müssen annehmen, daß in einigen solchen Fällen die Milch — in den Sommermonaten — mit Natriumbicarbonicum vorbehandelt wurde.

Von Para-Thor-Mone hatten wir, wie bereits erwähnt, den Eindruck, daß es eine diuresebefördernde Wirkung hat. Wie wirken nun andere Hormone?

Nach Meinung von HITZENBERGER und MERKLER wird die Salyrgandiurese bei einem Organismus mit normalem Wasserhaushalt durch Pituitrin gehemmt. Diese hemmende Wirkung des Pituitrins fehlt laut ihrer Erfahrung bei dem Wasserstoffwechsel kardial dekompensierter Kranken.

Tabelle 23.

		Urinmenge	Salyrgan- diurese	Salyrgan + Pituitrin	Gewicht	
					vor	nach
W. A.	Nephrosis	500	3000	300	53,0	53,10
W. L.	Sten. ostii ven. sin.	500	1800	500	48,60	48,50

Unsere Erfahrungen stimmen mit jenen von HITZENBERGER und MERKLER nicht überein. In mehreren unserer Fälle von kardialer Inkompensation war die hemmende Wirkung eine sehr ausgesprochene. Der Kranke, dessen Diurese nach Salyrganinjektion auf 2500—2700 ccm stieg und dessen Gewicht demzufolge mit 2 kg abgenommen hatte, entleerte nach Pituitrin-Salyrganinjektion 300—500 ccm und nahm dabei 1 kg zu (s. Tabelle 23). Derartige Wirkungen haben wir insbesondere bei jenen Kranken beobachtet, die auch eine hochgradige Stauungsleber hatten. Nach Pituitrininjektion vermißten wir die sonst auf Salyrganinjektion immer auftretende Verkleinerung der Leber. Von diesem Verhalten etwas abweichend reagierten Asthmatiker mit beginnender kardialer Inkompensation, bei denen zwar nach Pituitrin-Salyrganinjektion die Leber nicht kleiner wurde, wo aber dennoch eine deutliche, wenn auch keine hochgradige Vermehrung der Harnmenge zu beobachten war.

Bei einigen unserer Herzkranken konnten wir eine deutliche diuresehemmende Wirkung der Prämenstruationszeit beobachten. Die Harnverminderung dürfte in diesen Fällen, wenigstens teilweise, auf einen hormonalen Einfluß zurückzuführen sein. Bei manchen Herzkranken traten zu dieser Zeit Inkompensationserscheinungen regelmäßig auf. Durch Salyrganinjektion konnten wir, die zu dieser Zeit auftretende Harnverminderung, sowie auch derartige Inkompensationserscheinungen stets verhüten.

Weiterhin machten wir Versuche mit Thyroideapräparaten. Infolge ihrer diuresesteigernden Wirkung und auch vielleicht wegen ihrer Ähnlichkeit mit Salyrgan im Angriffspunkte der Diurese, erschienen uns derartige Versuche aussichtsreich. Wir verwendeten sowohl Thyroideatabletten per os, wie auch Thyroideaextrakt und Thyroxin in Injektionsform. Bei nephrotischen und myxödematösen Kranken konnten wir eine deutlich steigernde Wirkung beobachten; bei Amyloidnephrose und bei nephrosklerotischen Ödemen vermochte die Thyroideabehandlung die Salyrgandiurese nicht zu steigern. Ebenso konnten wir bei kardial inkompensierten Basedowkranken keine abnorm große

Salyrgranwirkung beobachten, wir konnten aber auch niemals irgendwelche hemmende Wirkung des Hyperthyreoidismus feststellen.

Gegen Insulinödeme angewendet konnte durch Salyrgan stets eine hochgradige Diurese erreicht werden. Insulin hemmt demnach die Salyrgandiurese nicht.

10. Gibt es eine Salyrgangewöhnung?

Die Verabreichung der Diuretika muß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle längere Zeit hindurch erfolgen. Die Veränderungen im Organismus, in Fällen, wo die Diuretika angewendet werden, haben in der Regel keinen akuten, vorübergehenden Charakter, sondern sind chronische, zur Progression neigende Erkrankungen, bei welchen wir durch die Verabreichung der harntreibenden Mittel die Entwässerung des Organismus und damit das Schwinden der verschiedenartigsten Beschwerden, sowie Komplikationen der Wasseranhäufung, ferner die Entlastung der Zirkulation (Herz, Niere, Leber usw.) bezwecken. Der einmal dekompensiert gewesene Kranke kann leider nicht oft in kompensiertem Zustande erhalten werden, er wird immer und immer wieder dekompensiert und zwar um so schneller, je mehr er zur Wasserretention neigt und je unvollkommener seine Wasserstauung bei der vorhergegangenen Dekompensation beseitigt werden konnte.

Die seit Jahrzehnten verabreichten harntreibenden Mittel, wie die diuretischen Salze (z. B. Kalium aceticum), die Teemischungen (Spez. diureticae, die verschiedenen Verbindungen der Xantingruppe (Theobromin, Theophyllin, Coffein usw.) haben alle den Fehler, daß sie verhältnismäßig schwach und unverlässlich wirken, daß nach ihrem kurzen Gebrauch meist eine Gewöhnung eintritt, d. h. daß sie ihre Wirksamkeit einbüßen; oder aber sie verursachen derart unangenehme Symptome (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Brechreiz, Herzklopfen, cerebrale Reizerscheinungen), daß ihre weitere Verabreichung unmöglich wird. Die Quecksilberdiuretika sind die einzigen Arzneien dieser Gruppe, welche von allen diesen Fehlern noch am meisten frei sind. Das Kalomel war zwar viel-viel weniger zuverlässig, als die modernen Diuretika, zur Gewöhnung kam es aber bei ihm nie. *Auch bei den jetzt verwendeten komplexen Quecksilberverbindungen konnte bis jetzt keinerlei Gewöhnung festgestellt werden.* Sie wirken in jedem Falle immer und immer wieder unverändert gut, wenn sie daran durch inzwischen sehr arg gewordene Veränderungen des Organismus (hochgradige Kreislaufstörung, Funktionsunfähigkeit der Nieren) nicht gehindert werden. Die Wirkung ist (gleiche Kreislauf- und Nierenfunktionsverhältnisse vorausgesetzt) immer von der zur Verfügung stehenden Flüssigkeit und Salzmenge abhängig, wobei ohne Wichtigkeit ist, ob der Kranke die erste oder die hundertste Salyrganinjektion erhält. Es ist dies an einem großen Krankenmaterial leicht festzustellen und kann als diesbezüglicher Beweis neben der genauen zahlenmäßigen Feststellung des Körpergewichtes und der ausgeschiedenen Harnmenge auch das blinde Vertrauen der Kranken zur Salyrganinjektion angeführt werden. Die Kranken kehren Jahre hindurch regelmäßig zu ihrer Salyrganinjektion zurück, da sie aus Erfahrung wissen, daß nach der Anwendung derselben ihr Atem leicht wird, ihr Appetit und ihre Arbeitskraft steigen. Es ist uns, vom Morphinum abgesehen, kein anderes Mittel bekannt, welches von den Kranken so regelmäßig und in

einer solch imperativen Weise verlangt würde, wie das Salyrgan, sobald sich Inkompensationserscheinungen, bzw. Erscheinungen der beginnenden Wasserretention — Spannungsgefühl in der Lebergegend und Kurzatmigkeit — zeigen. Die Wiederholung der Injektion wird sogar auch von demjenigen Kranken verlangt, bei denen sich nach der Salyrganinjektion unangenehme Nebenerscheinungen, wie Frösteln oder starkes Müdigkeitsgefühl oder aber bei intramuskulärer Anwendung Schmerzhaftigkeit der Injektionsstelle einstellen. Wir hatten einige Kranke, die im Verlauf ihrer Krankheit über 100 Salyrganinjektionen erhielten, durch welche sie immer derart hergestellt wurden, daß ihre Arbeitsfähigkeit bis zu einem gewissen Grade erhalten blieb. Die meisten Autoren sind der gleichen Meinung, bloß GRUNCKE fand, daß die Wirkung nach einer gewissen Zeit abnimmt, nach Wechsel der Mittel jedoch (Novasurol, Salyrgan) wieder im gleichen Ausmaße auftritt. Nach Meinung von HERSKY, GÜNSBERG, GROSSMANN, CAHN, BERNHEIM und FAZEKAS bleibt die Salyrganwirkung stets die gleiche. MOLNÁR fand auch bei der zur Abmagerung verabreichten Injektion dasselbe. Auch ROSENBERG beobachtete keine Verringerung der Wirkung, nur bei kardialen Ödemen ante exitum angewendet blieb das Salyrgan selbstverständlich wirkungslos. Nach POPPER ist sogar die 2. bis 3. Salyrganinjektion oft wirksamer als die erste. Hingegen meinte er beim Novasurol Gewöhnung beobachtet zu haben. GALGÓCZY berichtet von einem Falle, bei welchem das Salyrgan unwirksam geworden war und das Novasurol wieder den erwünschten Effekt aufwies.

Es ist selbstredend (wir erwähnten es auch bereits im Kapitel der Beschreibung der Salyrganwirkung), daß z. B. in einem Falle von frischer kardialen Inkompensation die Diurese nach jeder Salyrganinjektion in dem Maße abnimmt, in welchem Maße die Entwässerung fortschreitet. Bis aber die Entwässerung keine vollständige ist, entsteht auf die Salyrganinjektion immer eine gesteigerte Diurese, darum erwähnten wir ja, daß wir aus dem Ausbleiben der Salyrganwirkung im Laufe der sich herstellenden Kompensation folgern können, daß bereits kein Wasser mehr im Organismus zurückbehalten ist. Wir können aber darauf rechnen, — eben weil es keine Salyrgangewöhnung gibt, — daß bei der nächsten und der übernächsten Inkompensation das Salyrgan sich ebenso wirksam zeigen wird, wie bei der ersten Inkompensation, und wir müssen aus dem Ausbleiben des Salyrganeffektes auf eine durch eine inzwischen eingetretene Progression stark verschlimmerte Funktionsfähigkeit jener Organe folgern, welche im Wasserstoffwechsel beteiligt sind (Herz, Niere, Leber). Ohne eine solche Verschlimmerung bleibt die Wirksamkeit des Salyrgans sicher erhalten. *Das Versagen des Salyrgans muß demnach im Falle, wo es früher einen Volleffekt zeigte, immer als Zeichen einer schlimmen Prognose betrachtet werden*, ob zwar wir auch in solchen Fällen mittels stärkerer Digitalisierung, Verabreichung von Ammoniumchloratum noch immer eine, sogar sehr gute Wirkung erreichen können.

11. Wirkung der Quecksilberdiuretika auf die morphologische, chemische Zusammensetzung des Blutes und der Flüssigkeitsansammlungen.

Bei der Forschung nach dem Wirkungsmechanismus der Diuretika wurden die Untersuchungen auch auf diejenigen Veränderungen ausgedehnt, welche

sich im inneren Milieu, im Blute, in den Geweben des Organismus, während das Mittel seine Wirkung entfaltet, abspielen. Man hat in den letzten 8 Jahren getrachtet, insbesondere diejenigen physikalisch-chemischen und kolloid-chemischen Veränderungen aufzuklären, welche bei der diuretischen Wirkung der Quecksilberdiuretika, — die die Wirksamkeit anderer Diuretika bei weitem überflügeln — im Organismus entstehen.

Diese Untersuchungen wurden bereits mit dem Novasurol in ausgebreitetem Maße begonnen (NONNENBRUCH, ELLINGER, WEIL, NOGUCHI, SAXL, HEILIG, MELVILLE, STEHLE, BERNHEIM, WINTERNITZ, STRAUSS, BLEYER usw.), fortgesetzt wurden sie von SAXL, FEHÉR, BERGER, WEISS, ISSEKUTZ, GROSSMANN usw. Wir selbst haben die Untersuchungen mit dem Salyrgan und Novurit, die Franzosen: SCHMIDL, BELTRANDI, DURAN, BLUM, CARLIER, CHABANNIER usw. mit dem Neptal weiter geführt.

Ein Teil der Untersuchungen trachtete die Wirkung der Quecksilberdiuretika auf kolloide Eiweißlösungen innerhalb und außerhalb des Organismus, so in erster Reihe auf das Blut, zu erforschen. Eine andere Reihe von Untersuchungen befaßte sich mit der Beantwortung der Frage wie sich die einzelnen Bestandteile, Formelemente des Blutes, qualitativ und quantitativ während der Salyrgan-diurese verhalten, welche Veränderungen in den Geweben, in erster Reihe betreffs ihrer wasserbindenden Eigenschaft (Quellung) nachzuweisen sind und endlich wie der morphologische-physikalisch-chemische Zustand der unter pathologischen Verhältnissen entstandenen Flüssigkeitsansammlungen, Ödemflüssigkeit, Exsudate und Transsudate von dem Salyrgan beeinflußt wird.

Alle diese Forschungen stehen im engsten Zusammenhange mit den wichtigsten Untersuchungen des Wasserhaushaltes und der Harnausscheidung. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind bei weitem noch nicht abgeschlossen und wir kennen vorläufig nur jene Faktoren, die bei dem Austausch der Flüssigkeiten und der gelösten Stoffe (Krystalloiden und Kolloiden) im Organismus eine Rolle spielen, ohne daß wir mit Bestimmtheit angeben könnten, welchen eigentlich bei diesen Vorgängen die dominierende Bedeutung beizumessen sei.

Der Flüssigkeitsstrom aus der Blutsäule in den Capillaren zu den Geweben ist einerseits durch den Capillardruck, andererseits durch die Wasseranziehungskraft der Gewebe bedingt. Letztere wird aus dem osmotischen Drucke der Elektrolyten und aus dem Quellungsdruck des Eiweißes zusammengesetzt. (NONNENBRUCH). Dieser wasserentziehenden Kraft der Gewebe steht eine fast gleiche Kraft des Blutes gegenüber, welche ebenfalls aus dem osmotischen Druck der Elektrolyten und aus dem Quellungsdruck der Eiweißkörper resultiert. Der Flüssigkeitsaustausch geht durch die semipermeable Wand der Capillaren vor sich. Die Durchlässigkeit dieser Membrane ist bei diesen Vorgängen von ausschlaggebender Bedeutung. Der Quellungsdruck der Eiweißkörper wurde von SCHADE als „onkotischer Druck“ benannt. Der onkotische Druck ist von der Menge und Zusammensetzung der Eiweißkörper abhängig, nimmt in der Reihenfolge: Fibrinogen, Globulin, Albumin, entsprechend dem Dispersionsgrade und der Ausfällbarkeit dieser Eiweißkörper ab. Der Quellungsdruck der Gewebsflüssigkeit ist in gleicher Weise von dem Eiweißgehalt und von dem Elektrolytenmilieu des betreffenden Gewebes, aber auch von dem mechanischen Gewebedruck abhängig. Der Austausch elektrolytischer und kolloidaler Lösungen

durch die Capillarwand erfolgt nach dem DONNANSchen Gesetz. Dieses (DONNANSches Membrangleichgewicht) besagt: „Sind in einer Lösung kolloide Ionen, wie sie die elektrisch geladenen Komplexe der Plasmaeiweißkörper darstellen, mit den Ionen eines Elektrolyten in einer Lösung vorhanden und ist diese Lösung durch eine Membran von der Lösung des gleichen Elektrolyten getrennt, so verteilen sich die Ionen des gelösten Elektrolyten durch die Fusion nicht in gleicher Konzentration zu beiden Seiten der Membrane, sondern das dem Kolloid-Ion gleichgeladene Ion der Elektrolyten findet sich bei eingetretenem Gleichgewicht auf den kolloidfreien Seite in einer größeren, das entgegengesetzt geladene in einer geringeren Konzentration als in der Kolloidlösung. Das Kolloidion stößt also gewissermaßen gleichgeladene, membrandidiffusible Ionen nach der anderen Seite ab. Die für diese Verhältnisse maßgebende Ionisation hinsichtlich der elektrischen Ladung der Eiweißkolloide im Blutspasma ist in erster Linie abhängig von der H-Konzentration, d. h. von der Reaktion des Milieus (TANNHAUSER).

Nach OEHMES Auffassung ist auch die Capillarwand nicht für alle Ionen von gleicher Durchlässigkeit. Auch ist die Undurchlässigkeit der Capillarwand für Eiweißkörper keine absolute, wahrscheinlich sind einzelne Capillargebiete (Milz, Leber) für Eiweißkörper durchlässiger, als andere.

Die Durchlässigkeit der Capillaren wird jedoch auch von anderen Faktoren beeinflusst. So ist sie nach den Versuchen von LEWIS vom Zustande der Capillarwand abhängig, der vom Blutdrucke unabhängig ist und welcher von gewissen, auf die Capillarwand einwirkenden Reizen verändert wird. Der Capillar- bzw. Filtrationsdruck ist nach den Untersuchungen von LEWIS, LEONHARD und HILL eigentlich gar nicht von dominierender Bedeutung; wichtiger sei als Gewebefaktor die aktive Fähigkeit der Zellen der Capillarwand, welche nicht nur beim normalen Wasserstoffwechsel, sondern auch beim Entstehen der Ödeme und der Wasserretention von ausschlaggebender Bedeutung ist. Beeinflusst wird weiterhin die Durchlässigkeit der Capillarwände auch durch das endokrine System und das vegetative Nervensystem. Die Schilddrüse steigert die Zellaktivität und beschleunigt derart den Wasseraustausch der Gewebe. Die Zirbeldrüse wirkt antidiuretisch, indem sie Wasser in den Geweben zurückhält und die Wasser- und Chlorausscheidungsfähigkeit der Niere verringert. Außerdem befindet sich, nach den Untersuchungen von ECKHARDT, MAYER und JUNGSMANN u. a. im Zwischenhirn ein nervöses Zentrum zur Regulierung des Wasserstoffwechsels. Durch Insulin wird die Wirkung des Pituitrins auf die Gewebe aufgehoben (KORFF und MAUTHNER), ebenso durch Kochsalz, Traubenzucker und Harnstoff (PICK, MOLITOR). Auch durch die Leber und die Ovarien wird auf dem Wege ihrer Inkrete eine modifizierende Wirkung auf den Wasserstoffwechsel ausgeübt (Wasserretention in der Gravidität und während der Menstruation, klimakterische Ödeme).

Unabhängig von diesen bzw. neben diesen Einflüssen wird dann die periphere Regulation durch die Elektrolyten besorgt, welche entweder hydropigen oder diuretisch wirken. Das Na wirkt besonders in Verbindung mit Cl hydropigen; K und Ca sind von anhydropigener Wirkung. Acidose vermindert die Quellung des Gewebes, Alkalose verursacht Wasserretention.

Wenn nun, wie es aus dieser kurzen Ausführung ersichtlich ist, schon unter normalen Verhältnissen so zahlreiche Faktoren den Wasserstoffwechsel

beeinflussen, sind die diesbezüglichen Vorgänge unter pathologischen Verhältnissen noch verwickelter. Der uns zur Verfügung stehende Raum verbietet, uns mit diesen Fragen ausführlich zu beschäftigen, und wir wollen uns bloß kurz fassen. Die Entstehungsbedingungen der Ödeme verschiedener Ätiologie können trotz der diesbezüglichen zahlreichen Untersuchungen noch keineswegs als geklärt betrachtet werden. So wissen wir z. B., daß venöse Stauung zwar den Druck in den Capillaren steigert, jedoch allein niemals zu kardialen Ödemen führt. Nach IVERSENS Ansicht kommen die Stauungsödeme einerseits durch die Erhöhung des Capillardruckes, andererseits durch das Sinken des kolloidosmotischen Druckes zustande, die Hauptrolle jedoch spielt daneben die Gewebeschädigung. Wenn wir nun schon in der Physiologie, in erhöhtem Maße in der Pathologie des Wasserstoffwechsels an eine große Menge ungelöster Probleme stoßen, so türmen sich diese in vervielfachter Zahl bei dem Versuche zu erforschen, wie die Diuretika unter normalen und pathologischen Verhältnissen in den Wasserstoffwechsel und in den Mineralstoffwechsel eingreifen?

In Nachfolgendem wollen wir uns insbesondere mit jenen, während der Quecksilberdiurese nachweisbaren, morphologischen, chemischen und physikalischen Veränderungen des Blutes und der Gewebe kurz befassen, die geeignet erscheinen, auch auf die Wirkungsweise der Quecksilberdiuretika ein Licht zu werfen.

Das Novasurol erhöht *in vitro* die Ausfällbarkeit des Fibrinogens durch NaCl (ELLINGER) und steigert die Filtration dadurch, daß es den Quellungsdruck der Bluteiweißsalze herabsetzt und die wasserbildende Fähigkeit der Eiweißkörper verändert (NONNENBRUCH). Die Veränderung des Quellungsdruckes ist durch die Änderung der kolloidalen Struktur bedingt. Über die letztere kann uns die Bestimmung der Blutkörperchensenkung eine gewisse Aufklärung geben, diese steht mit dem kolloidalen Aufbau des Blutplasmas in enger Verbindung (WINTERNITZ). *In vitro* wird die Senkungszeit von 2 ccm Zitratblut durch 0,2 ccm einer 20%igen Novasurolösung verlangsamt, das Blut bleibt auch nach 24—36 Stunden ungeronnen, die Erythrocyten sind nicht in Geldrollenform geordnet und das Plasma ist als Zeichen einer Hämolyse geringen Grades rötlich verfärbt. Die geldrollenartige Anordnung des roten Blutkörperchen wird unter normalen Verhältnissen durch das freiwerdende Fibrinogen-Gel bedingt; durch letzteres wird auch die Blutkörperchensenkung in Gang gesetzt. Bei der Novasurolwirkung fehlt demnach deshalb die Geldrollenform der roten Blutkörperchen und die Blutkörperchensenkung ist deshalb verlangsamt, weil die Gelbildung des Fibrinogens verhindert wird (WINTERNITZ). WINTERNITZ fand auch *in vivo*, daß die Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen 70 Minuten nach der Novasurolinjektion um 20—25 mm verlangsamt wird. Zu den obgenannten Ursachen der verzögerten Blutkörperchensenkung kommt auch die, durch das Novasurol hervorgerufene Hydrämie, hinzu. Wir haben bei unseren Versuchen die Blutkörperchensenkung vor und nach der Salyrgan- bzw. Novuritinjektion bestimmt und zwar 0,5—1—2—6 und 24 Stunden nach Verabfolgung derselben. Die größte Verzögerung beobachteten wir 1 bis der Stunden nach der Injektion; sie betrug 25 mm. In überwiegender Mehrzahl $1\frac{1}{2}$ Fälle ist jedoch nur eine geringe Verschiebung von 1—3 mm zustande gekommen, da in den untersuchten Fällen, größtenteils inkompensierte Herzfehler schon am Anfange der Untersuchung keine stärkere Blutkörperchen-

senkung vorhanden war; folglich konnte die Differenz auch nur verschwindend gering sein. Die Abweichung bestand jedoch stets in einer Verlangsamung der Blutkörperchensenkung; eine Beschleunigung derselben konnten wir niemals beobachten. Nach Novasurolgabe beträgt das Volumen der Erythrocyten 43,7% des Gesamtvolumens (WINTERNITZ, normalerweise beträgt es 31,2%). Diese Tatsache könnte mit der Quellung der Erythrocyten erklärt werden, doch müßte dann die Blutkörperchensenkung beschleunigt sein, da ja, nach der Theorie von STOKES, die Senkung dem Quadrate des Radius der roten Blutkörperchen proportional beschleunigt wird. Da diese Senkung verlangsamt ist, können die Erythrocyten nicht gequollen sein. Tatsächlich können wir mikroskopisch keine Vergrößerung der Erythrocyten feststellen (WINTERNITZ). Durch die Novasurolwirkung behalten wahrscheinlich die roten Blutkörperchen ihre elektrische Ladung, welche sonst durch das Fibrinogen neutralisiert wird (WINTERNITZ).

Nach den Versuchen von BLEYER wird durch das Novasurol die Dispersion der Bluteiweißkörper herabgesetzt und der Quellungsdruck vermindert.

NOGUCHI fand 3 Stunden nach der Novasurolinjektion eine Steigerung des Blutkaliumspiegels, ähnlich wie bei hochgradiger Hydrämie.

OEHME und SCHULZ vermochten durch viskosimetrische und refraktometrische Untersuchungen eine Veränderung der Serumkolloide nachzuweisen. Ihrer Meinung nach spielt, gegenüber der vorher erwähnten Anschauung auch die Quellung der Erythrocyten eine bedeutende Rolle. Nach den Beobachtungen von STRAUSS wird die Trockensubstanz des Blutes durch Einführung von Novasurol vermindert. Es entsteht somit eine Blutverdünnung. Diese Verdünnung des Blutes tritt vor der Zunahme der Urinausscheidung ein und ist von der anfänglichen Konzentration des Blutes unabhängig. Der Trockensubstanzgehalt des Serums läuft anfangs parallel mit dem der gesamten Blutes und weicht nur später, infolge von Lympheströmung davon ab. Vor der Diurese steigt der Blutchlorspiegel, während derselben fällt er.

Nach ELLINGER ist nach Novasurolverabreichung oft, jedoch nicht immer, eine verminderte Konzentration des Serumeiweißes zu finden. Im Froschserum konnte er bei Hinzugabe von Novasurol, mit Hilfe von ultrafiltrations- und viskosimetrischen Untersuchungen im Wasserbindungsvermögen der Eiweißkörper keinerlei Veränderungen nachweisen. ELLINGER hält es jedoch für möglich, daß in vivo, im Organismus, bei einem eventuellen Übergang des organisch gebundenen Quecksilbers in den ionisierten Zustand, solche Veränderungen zustande kommen können. Sublimat steigert die Viskosität des Blutes (FREUND).

ELLINGER fand bei Novasurolgabe im lebenden Organismus eine Steigerung des Viskositätsfaktors von 0,93 auf 1,10, während der Eiweißgehalt von 8% auf 6,88% gefallen war. Ähnliche Veränderungen werden auch in millionenfacher Verdünnung durch das Hg-Ion verursacht.

SAXL und HEILIG haben die auf Novasurol eintretende Hydrämie stündlich, refraktometrisch untersucht und oft, jedoch nicht in allen Fällen eine Herabsetzung der Eiweißkonzentration festgestellt.

NONNENBRUCH findet es auffallend, daß durch Novasurol die Erythrocytenzahl und der Eiweißgehalt des Serums kaum verändert werden, trotzdem er die Änderung in der ersten Stunde 3mal, dann 2mal in 2 Stunden und dann

wieder nach 12 Stunden beobachtete. Auch diese Untersuchungen weisen darauf hin, wie wenig wir aus solchen Bestimmungen, auf die, in die Blutbahn aus- und einströmende Flüssigkeitsmenge schließen dürfen.

FEHÉR hat die Blutmenge mit Hilfe der Trypanrot-Methode bestimmt und dieselbe bei dekompensierten Kranken, auf der Höhe der Salyrgandiurese vermehrt gefunden. War keine erhöhte Diurese eingetreten, konnte auch keine Zunahme der Blutmenge nachgewiesen werden.

Unsere diesbezüglichen Untersuchungen umfaßten die, durch die Wirkung der Quecksilberdiuretika auftretenden Veränderungen der Erythrocytenzahl, des Hämoglobins, ferner die qualitativen und quantitativen Veränderungen des Serumeiweißes. *Wir konnten fast in jedem Falle eine kurz nach der Injektion auftretende Verdünnung des Blutes nachweisen.* Vor allem müssen wir betonen, daß bei derartigen Untersuchungen Organismen mit einem normalen Wasserstoffwechsel von ödematösen, zu Wasserretention neigenden Individuen getrennt werden müssen. Unsere Untersuchungen ergaben nämlich, daß die gefundenen Veränderungen davon abhängig waren, wieviel retinierte Flüssigkeit dem Organismus der während der Salyrganwirkung untersuchten Kranken, zur Verfügung standen. Bei hochgradiger Wasserretention und starken Ödemen hatte die Flüssigkeitsströmung und die entsprechende Verdünnung des Blutes mit einer fast unglaublichen Schnelligkeit begonnen, so daß eine erhebliche Verdünnung des Blutes bereits 15—30 Minuten nach der Injektion nachzuweisen war. *Unsere Versuche ergaben, daß die Verminderung der Erythrocytenzahl eine größere war, als die des Serumeiweißes, im Gegensatz zu einigen anderen Autoren, welche dies nicht gefunden haben (NONNENBRUCH).*

Tabelle 24.

F. K. Ulcus duodeni (Normal).

	Erythrocytenzahl	Hämo- globin %	Refraktion	Albumen	Bemerkungen
Vor Salyrgan	5 190 000	106,2	1,3503	8,29	} Salyrgandiurese 1700 cm ³ Gewichtsverlust 1,15 kg. Mittagessen
Nach Salyrgan 15 Min.	5 080 000	102,1	1,3505	8,43	
„ „ 30 „	5 175 000	106,2	1,3495	7,84	
„ „ 60 „	5 280 000	107,6	1,3503	8,29	
„ „ 90 „	5 100 000	104,8	1,3500	8,14	
„ „ 120 „	4 990 000	107,6	1,3502	8,26	
„ „ 6 Std.	5 180 000	110,4	1,3504	8,37	
„ „ 24 Std.	5 520 000	109,4	1,3513	8,77	

Tabelle 25.

I. M. Aortitis luetica (Hochgradige Ödeme).

	Erythrocytenzahl	Refraktion	Albumen	Bemerkungen
Vor Salyrgan	4 505 000	1,3522	9,42	} Salyrgandiurese 2700 cm ³ Gewichtsverlust 2,65 kg.
Nach Salyrgan 30 Min.	4 170 000	1,3500	8,14	
„ „ 60 „	4 130 000	1,3502	8,26	
„ „ 120 „	4 090 000	1,3513	8,77	
„ „ 6 Std.	3 645 000			
„ „ 24 „	4 685 000	1,3493	7,73	

Tabelle 26.

I. M. Aortitis luetica (Ödemfreies Stadium).

	Erythrocytenzahl	Refraktion	Albumen	Bemerkungen
Vor Salyrgan	4 490 000	1,3491	7,63	Salyrgandiurese 2800 cm ³ Gewichtsverlust 2,05 kg.
Nach Salyrgan 30 Min.	4 255 000	1,3492	7,68	
„ „ 60 „	4 465 000	1,3482	7,09	
„ „ 90 „	4 785 000	1,3493	7,73	
„ „ 120 „	4 410 000	1,3483	7,15	
„ „ 6 Std.	5 070 000	1,3488	7,44	
„ „ 24 „	4 460 000	1,3501	8,20	

Tabelle 27.

J. K. Cirrhosis hepatis. Ascites.

	Erythrocytenzahl	Refraktion	Albumen	Bemerkungen
Vor Salyrgan	3 610 000	1,3500	8,14	Salyrgandiurese 1800 cm ³ Gewichtsverlust 1,40 kg
Nach Salyrgan 15 Min.	3 560 000	1,3503	8,29	
„ „ 30 „	3 560 000	1,3503	8,29	
„ „ 60 „	2 780 000	1,3502	8,26	
„ „ 90 „	2 290 000	1,3507	8,55	
„ „ 120 „	3 050 000	1,3509	8,66	
„ „ 9 Std.	2 860 000	1,3507	8,55	
„ „ 24 „	3 570 000	1,3503	8,29	

Tabelle 28.

A. Z. Myodegeneratio cordis.

	Erythrocytenzahl	Refraktion	Eiweiß	Blutkörperchen-senkung mm	Normosal-Quaddel Min.	Bemerkungen
Vor Salyrgan . .	5 580 000	1,3495	7,84	4	32	Salyrgandiurese 3500 cm ³ Gewichtsverlust 3,15 kg
Nach Salyrgan 15 Min.	4 580 000	1,3486	7,33		17	
„ „ 45 „	4 630 000			3	21	
„ „ 75 „	5 030 000	1,3493	7,73	2	28	
„ „ 120 „	4 460 000	1,3489	7,50		36	
„ „ 6 Std.	4 370 000	1,3495	7,84	3	41	

Die Verdünnung des Blutes kann zuweilen eine hochgradige sein. Bei Organismen mit normalem Wasserstoffwechsel finden wir eine kaum 4—5%ige Verminderung der Erythrocytenzahl, dagegen kann dieselbe in Fällen von hochgradiger Wasserretention bis zu 20% ansteigen. Bei einer Erythrocytenzahl von 5,000000 z. B. finden wir eine Verminderung von 1 Million, das weist auf eine 20%ige Erhöhung der Gesamtblutmenge hin. Die Verdünnung des Blutes verläuft mit der Diurese nicht parallel. Bei unseren ödematösen Kranken konnte diese Verdünnung des Blutes bereits 15—30 Minuten nach der Injektion, noch vor dem Beginn der Diurese festgestellt werden. Diese Verdünnung dauert jedoch nicht lange, in 2 Stunden ist sowohl die Zahl der roten Blutkörperchen, wie

der Refraktionsindex des Blutserums wieder erhöht, der Blutverdünnung ist demnach eine Eindickung gefolgt (s. Tabelle 25—28), die aber den Anfangswert in keinem Falle erreichte. Diese Eindickung weicht wieder einer Verdünnung des Blutes, die sich dann längere Zeit hinzieht. Bei stark ödematösen Kranken kam es öfters vor, daß die Zahl der roten Blutkörperchen den Ausgangswert auch nach 24 Stunden nicht erreicht hatte; in solchen Fällen blieb die Diurese auch am folgenden Tage erhöht.

Bei Kranken ohne Wasserretention haben wir in der 30. bis 60. Minute eine geringfügige, 4—6%ige Verdünnung des Blutes feststellen können, die in kurzer Zeit einer Eindickung des Blutes gewichen war, welche bis zur nächsten Flüssigkeitsaufnahme bestehen blieb (s. Tabelle 24). Die Erythrocytenzahl kehrte nach 24 Stunden stets zum normalen zurück, entsprechend der Beobachtung, daß der Kranke nach dem Salyrgantag genau soviel Flüssigkeit retiniert, um wieviel die Diurese in den ersten 24 Stunden nach der Injektion gestiegen ist. Bei Menschen mit normalem Wasserhaushalte dürfen wir in der Verschiebung der Erythrocytenzahl größere Unterschiede kaum erwarten, da ja die Salyrgandiurese Gesunder nur in den ersten 3—4 Stunden erhöht, im darauffolgenden $\frac{2}{3}$ des Tages eher erheblich vermindert ist. Diesem anfänglich erhöhten Flüssigkeitsverlust entspricht die in der 30. bis 60. Minute gefundene geringfügige Hydrämie, welcher alsbald ein Konzentrierterwerden des Blutes folgt. Ähnliche Werte fanden wir bei der Bestimmung des Hämoglobins.

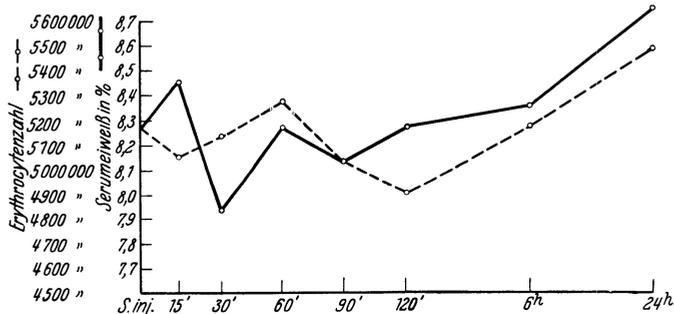


Abb. 6. Salyrganwirkung auf Erythrocytenzahl und Serumeiweiß in einem Normalfalle.

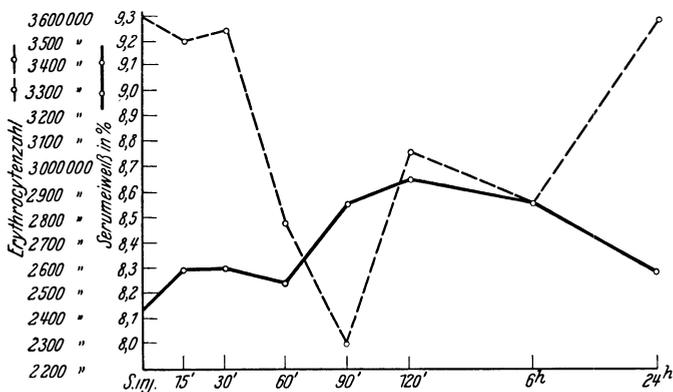


Abb. 7. Salyrganwirkung auf Erythrocytenzahl und Serumeiweiß in einem Falle von Wasserretention.

Tabelle 29. Eiweißbild vor und nach Salyrganinjektion.

		Vor Salyrgan	1 Stunde nach Salyrgan	24 Stunden nach Salyrgan
L. G.	Albumin.	72,7	71,2	71,5
	Globulin.	23,0	26,2	26,0
	Fibrinogen	4,3	2,6	2,5
B. M.	Albumin.	47,0	65,2	59,7
	Globulin.	50,0	32,2	36,1
	Fibrinogen	3,0	2,6	4,2
Gy. Sz.	Albumin.	47,0	62,0	69,5
	Globulin.	48,3	34,8	28,1
	Fibrinogen	4,7	3,2	2,4
J. M.	Albumin.	27,0	53,2	54,5
	Globulin.	67,0	42,9	42,0
	Fibrinogen	6,0	3,9	3,5
Gy. P.	Albumin.	80,5	82,0	72,0
	Globulin.	17,8	16,3	25,0
	Fibrinogen	1,7	1,7	3,0
L. Sch.	Albumin.	70,7	77,0	71,0
	Globulin.	25,9	20,9	26,0
	Fibrinogen	3,4	2,1	3,0
J. Sp.	Albumin.	61,5	54,5	65,2
	Globulin.	36,4	44,5	32,9
	Fibrinogen	2,1	1,0	1,9
M. W.	Albumin.	53,0	58,5	59,7
	Globulin.	43,1	38,8	37,8
	Fibrinogen	3,9	2,7	3,5
M. B.	Albumin.	71,7	72,0	73,0
	Globulin.	24,0	25,0	23,9
	Fibrinogen	4,3	3,0	3,1

Diese Beobachtungen stimmen mit denen von BOHN überein, der auch zu denselben Werten kam und auch bei Tieren mit exstirpierter Niere die gleichen Veränderungen des Blutes feststellte. Mit den Ergebnissen unserer Versuche stehen auch FEHÉRS eben erwähnte Blutmengenbestimmung mit Hilfe der Trypanrotmethode, im Einklang. Der Unterschied zwischen unseren Beobachtungen und den Ergebnissen einiger anderer Veröffentlichungen findet seine Erklärung in jenem Umstand, daß die Untersuchung der Blutkörperchenzahl, des Hämoglobins und der Refraktion zu verschiedenen Zeiten vorgenommen wurde. Die meisten Forscher haben diese Bestimmungen 1—2 Stunden nach der Injektion vorgenommen, während wir die ausgeprägteste Veränderung 15—30—60 Minuten nach derselben fanden. Wir hatten ja ödematöse Kranke, deren Diurese bereits nach 15 Minuten erheblich gesteigert war, woraus klar hervorgeht, daß eine wahrnehmbare Verdünnung des Blutes, — falls eine solche überhaupt eintritt, — bereits vor dem Eintreten der Diurese erfolgen mußte. Mit der Bestimmung der Erythrocytenzahl und des Hämoglobins haben wir

zu gleicher Zeit auch die Veränderung der Serumrefraktion, d. h. die Konzentrationsänderungen des Serumeiweißes, bestimmt. Die dabei gefundenen Änderungen und Unterschiede waren geringer, als es der durch die Verminderung der Erythrocytenzahl bedingten Hydrämie entsprochen hätte (s. Abb. 6 u. 7). Dieses steht jedoch im Einklang mit der Tatsache, daß in die Blutbahn nicht Wasser, sondern eiweiß- und salzreiche Gewebsflüssigkeiten einströmen. Da wir die Eiweißkonzentration der in die Blutbahn einströmenden Gewebsflüssigkeiten nicht kennen, können wir aus der Veränderung des Refraktionswertes auf den Grad der Eindickung oder Verdünnung des Blutes zahlenmäßig nicht folgern.

Wir haben ferner die auf die Salyrganwirkung eintretende qualitative Veränderung des Serumeiweißes mit Aufmerksamkeit verfolgt (s. Tabelle 29).

Aus den untersuchten Fällen ersehen wir, daß sich die Menge des Fibrinogens auf Salyrganwirkung fast regelmäßig vermindert, das Globulin in einem geringen Maße gesteigert wird. Das Verhalten des Albumens ist am wenigsten beständig und seine Veränderung ist auch von den 3 Eiweißfraktionen die geringste.

Wenn wir die, bei der Wirkung der Quecksilberdiuretika auftretenden Blutkonzentrationsänderungen betrachten, können wir zusammenfassend sagen, daß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine der disponiblen Flüssigkeitsmenge entsprechende Verdünnung des Blutes nachweisbar ist. Die Veränderung erscheint sehr frühzeitig, bereits 15—30—60 Minuten nach der Injektion und ihr Maß ist von der zur Verfügung stehenden Flüssigkeitsmenge abhängig. In Fällen, wo die Salyrganinjektion keine Steigerung der Diurese bewirkte, haben auch die Veränderungen des Blutes nicht die bei solchen Untersuchungen möglichen Fehlergrenzen überschritten.

Wir arbeiteten bei den Untersuchungen mit 3 Parallelen, jede einzelne Blutkörperchenzählung wurde bei den Parallelen 5mal wiederholt.

Wir befaßten uns in unseren weiteren Untersuchungen mit der Wirkung des Salyrgans auf die Gewebe. Wenn die Hauptwirkung der Quecksilberdiuretika in einer primären Nierenwirkung bestünde, so könnte eine Veränderung des Blutes entweder überhaupt nicht, oder überwiegend während bzw. nach der Diurese nachgewiesen werden, nachdem den Verlust des Wassers und der festen Bestandteile des Blutes, die aus den Geweben durch die Wirkung des Diuretikums entzogenen Stoffe bereits ersetzen oder überkompensieren würden. Da wir aber diese Vermutung nicht bestätigt fanden, untersuchten wir, auf welche Art die Resorption der in den Geweben enthaltenen Flüssigkeit, bzw. der künstlich in die Gewebe bzw. in die Haut eingeführten isotonischen Lösungen durch die Salyrganinjektion verändert werden.

Nach den Untersuchungen von MC CLURE verschwindet die bei normalen Individuen intracutan in einer Menge von 0,2—0,4 ccm gegebene 0,85%ige Kochsalzlösung innerhalb 50—60 Minuten, d. h. die intracutane Kochsalzquaddel kommt im Laufe dieser Zeit zur Resorption. Je größer die Ödembereitschaft, um so kürzer ist die Resorptionszeit. Bei hochgradigen Ödemen ist die Zeit der Resorption praktisch nicht meßbar, da ja die Spalten der Epidermis voll mit Ödemflüssigkeit sind, in welcher sich die injizierte Flüssigkeit sofort verteilt. Wenn das Salyrgan primär in erster Reihe auf die Gewebe wirkt, indem es ihnen Flüssigkeit entzieht, müßte als Wirkung des Salyrgans nachgewiesen werden können, daß es das Verschwinden intracutan injizierter

Flüssigkeit beschleunigt und zwar bevor noch die Diurese begonnen hätte. Da unsere Versuche gezeigt haben, daß die Resorptionszeit der an verschiedenen, sogar an symmetrischen Körperstellen angelegten intracutanen Quaddeln auch unter normalen Verhältnissen verschieden ist, haben wir beim selben Individuum sämtliche intracutanen Einspritzungen immer in denselben Körperteil gegeben, und zwar entweder in die Beugeseite des Unterarmes oder in die Streckseite des Oberschenkels. Wir bestimmten die Resorptionszeit bei jedem Versuche stets vor der Injektion des Salyrgans, nach der Einspritzung bestimmten wir sie dann in denselben Zeitabschnitten, wie wir dies bei der Untersuchung betreffs der Blutverdünnung getan haben. (Eine einwandfreie Technik bei diesen Versuchen ist von besonderer Wichtigkeit). Wir haben also die intracutane Einspritzung vor, ferner 15—30—60—90—120—360 Minuten nach der Salyrganinjektion vorgenommen und haben dann den Zeitpunkt des Verschwindens der Normosalquaddel bestimmt. Das Verschwinden der Quaddel prüften wir durch Betasten; dieses Verfahren ist genauer als die Inspektion. Außer der Normosalösung haben wir auch mit hypertonischer Salzlösung und auch mit isotonischer bzw. hypertonischer Traubenzuckerlösung Quaddeln angelegt und dabei die interessante Feststellung gemacht, daß die NaCl Einspritzung auf Salyrganwirkung unvergleichlich schneller verschwanden als diejenigen der isotonischen oder hypertonischen Traubenzuckerlösung.

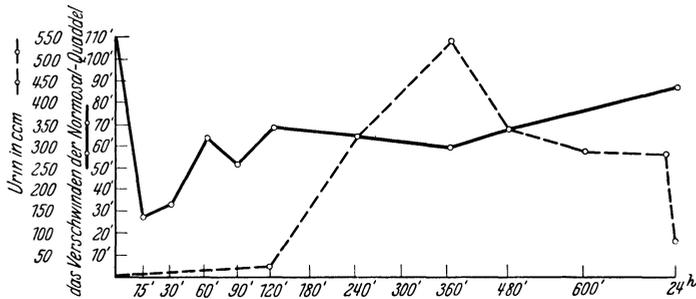


Abb. 8. Das Verschwinden der Normosal-Quaddel und Verlauf der Salyrgandiurese.

Tabelle 30.

	Das Verschwinden der Normosal Quaddel			
	L. K. Cirrhosis hepatis Minuten	L. Sz. Adipositas Minuten	I. M. Aortitis luetica	
			mit Ödemen Minuten	Ödem frei Minuten
Vor der Salyrganinjektion . . .	28	108	45	80
Nach der Salyrganinjektion 15 Min.	28	28	38	50
„ „ 30 „	28	34	33	36
„ „ 60 „	17	64	35	52
„ „ 90 „	40	53	58	50
„ „ 120 „	40	70	50	55
„ „ 6 Std.	25	60	46	165
„ „ 24 „	33	87	47	90

Die Resultate stimmten in allen unserer Fällen überein. Während der Salyrganwirkung wird die intracutan eingespritzte Normosallösung rascher resorbiert als vor derselben. Die Resorptionsgeschwindigkeit ist noch vor dem

Beginn der reichlichen Diurese die größte, also zu einer Zeit, wo noch nicht einmal die der Diurese vorausgehende Hydrämie eingetreten ist (s. Tabelle 30 u. Abb. 8). Sodann steigt die Resorptionszeit allmählich, 6 Stunden nach der Einspritzung beträgt sie bereits etwas mehr, als vor der Injektion und diese Verlängerung der Resorptionszeit dauert dann nicht nur Stunden, sondern noch mehrere Tage lang an. Die Bestimmung der Resorptionszeit der intracutanen Einspritzung eignet sich übrigens im Laufe der Beobachtung eines Herzkranken neben genauer Verfolgung der Harnmenge, des Körpergewichtes usw. zur Entscheidung, ob der Kranke schon salyrganbedürftig ist oder nicht. Wird nämlich die Resorptionszeit wieder kürzer, so nimmt die Wasserretention erneut ihren Anfang (Beginn des Präödemes), wodurch die neuerliche Wiederholung des Salyrgans angezeigt ist.

Bei der Untersuchung der Neptaldiurese unternahm DURON ähnliche Versuche, jedoch mit dem Unterschied, daß er die Resorptionszeit nur 6 Stunden vor und 24 Stunden nach der Injektion bestimmte. Auch er fand, daß die Resorptionszeit nach der Neptalinjektion in jedem Falle verlangsamt wurde. Die wichtigere Veränderung, die unmittelbar nach der Injektion entstand, ist selbstverständlich entgangen, da er die Untersuchungen nicht früh genug ausgeführt hatte.

In dem Blutbilde nach SCHILLING und in der Zahl der weißen Blutkörperchen kommen keine nennenswerten Veränderungen zustande, wenigstens keine solche, woraus wir irgendwelche Folgerungen ziehen könnten. Die Blutungs- und Gerinnungszeit werden nach der Salyrganinjektion, wie wir bereits erwähnten, deutlich verkürzt. Aus diesem Grunde haben wir die Salyrganinjektion gegen Blutungen empfohlen (s. Indikation).

Wir wollen nun auf jene Untersuchungen übergehen, bei welchen die Wirkung der Quecksilberdiuretika auf chemische Zusammensetzung von Flüssigkeitsansammlungen verfolgt wurde. Mit derartigen Versuchen hatte sich als erster SAXL befaßt, der die Novasurolwirkung bei Hydrothorax beobachtete. Auf unserer Abteilung hatte WEISS die Wirkung des Salyrgans auf die Veränderung des Chlor- und Eiweißgehaltes pleuritischer Exsudate untersucht. Die Eiweiß- und Chlorbestimmungen wurden in beiden Untersuchungsreihen in Zwischenräumen von 2 Stunden gemacht.

Tabelle 31. SAXLS Versuch. Hydrothorax bei Nephrose.
K. W. 39 Jahre. Nephrosis. Anasarca.-Hydrothorax.

	Std.	Blut			Exsudatum		Urin				
		Refrak- tion		NaCl%	Refrak- tion	NaCl%		NaCl%	NaCl g		
13. I.	6—6	47,0	5,5	0,535	22,5	0,670	860	0,68	5,85	9 h 2,2 cem Novasurol i. v.	
14. I.	6—9	47,0	5,5	0,539	22,5	0,673	110	0,72	0,79		
	9—10	48,0	5,7	0,503	22,5	0,695	140	0,80	1,12		
	10—12	—	—	0,489	—	—	170	1—1,2	1,82		
	12—14	50,3	6,2	0,480	22,2	0,745	134	1,28	1,72		
	14—18	49,1	5,9	0,496	—	—	510	0,8-0,9	4,50		
	18—20	47,0	5,5	0,538	23,2	0,690	184	1,2	2,21		
	20—6	—	—	—	—	—	960	0,8	7,68		
14.—15. I.	6—6	—	—	—	—	—	2208	—	9,84		zus. 24 Uhr

Tabelle 32. Die Versuche von WEISS. Pleuritis exsudativa.

		Blut			Exsudatum			Urin				
		Refrak- tion		NaCl%	Refrak- tion		NaCl%			NaCl%	NaCl g	
25. 9.	8—9	—	—	—	—	—	—	1000	1022	0,87	8,70	Salyrg. i. v. 2 ccm
26. 9.	9	1,3516	9,18	0,614	1,3453	5,39	0,702	13	—	0,56	0,13	
	11	1,3513	10,18	0,682	1,3447	5,00	0,614	500	1008	0,87	4,35	
	12	—	—	—	—	—	—	360	1009	0,93	3,35	
	1	1,3532	10,12	0,585	1,3453	5,36	0,614	400	1007	0,91	3,64	
	1/2,4	—	—	—	—	—	—	320	1010	0,91	3,07	
	5	1,3533	10,18	0,585	1,3450	5,22	0,643	90	1018	0,66	0,53	
27. 9.	8	1,3518	—	—	—	—	—	400	1029	0,12	0,48	
26.-27. 9.	8—8	—	—	—	—	—	—	2083	—	—	14,55	zusamm.
27. 9.	8—8	—	—	—	—	—	—	1000	1019	0,40	4,0	

Im Falle SAXL sank der Blutchlorspiegel mit dem Vorschreiten der Diurese erheblich, der Chlorgehalt des Transsudates hingegen stieg zur selben Zeit. Auf Grund dieser Untersuchung folgert SAXL, daß die ausgeschiedene Chlormenge von dem Chlorgehalt der Gewebe bestimmt wird und daß das Novasurol nur in den Geweben, nicht aber im Blute oder in der Niere angreift und daß beiden letzteren bloß eine vermittelnde Rolle zukommt. In dem auf unserer Abteilung beobachteten Falle von WEISS ist der Blutchlorspiegel nach anfänglicher Erhöhung wesentlich gefallen und ist dann bei diesem niedrigen Werte verblieben. Dies ist in dem Falle möglich, wenn der Chlorverlust infolge Steigerung der Diurese hochgradiger ist, als die Ergänzung des Blutchlorids aus den Geweben, was namentlich dann vorkommen kann, wenn der Kranke längere Zeit hindurch bei salzarmer Diät gehalten wurde und so der Kochsalzgehalt seiner Gewebe ein niedriger war.

Im Falle SAXL stieg der Chlorgehalt der pleuralen Flüssigkeit, während er im Falle von WEISS gesunken ist. WEISS meint die Ursache dieses verschiedenen Verhaltens in der verschiedenen raschen Ausscheidung des Harns und des Harnchlorids der beiden Fälle auffinden zu können. Wenn seiner Meinung nach in diesen Fällen die Urin- und Chlorausscheidung miteinander verglichen wird, so wird die Ursache des Unterschiedes klar. Im Falle SAXL erfolgte die Ausscheidung des Chlors im Harne relativ viel langsamer und so war Zeit genug, daß der Chlorgehalt der pleuralen Flüssigkeit aus den Geweben ergänzt werden konnte; in dem Falle WEISS konnte die Ergänzung des Chlorgehaltes der pleuralen Flüssigkeit mit der raschen Ausscheidung nicht Schritt halten. Der Eiweißgehalt der pleuralen Flüssigkeit wurde weder in SAXLs noch in dem Falle WEISS wesentlich geändert.

Bei der Untersuchung des Salyrgan-effektes haben wir auch anderen, nach der Injektion auftretenden und von der Harnausscheidung unabhängigen Wirkungen des Salyrgans unsere Aufmerksamkeit geschenkt.

In vereinzelt seltenen Fällen kam es unmittelbar nach der Salyrganinjektion vor, daß Übelkeit und Brechreiz aufgetreten sind; zum Erbrechen kam es nie, auch waren diese Erscheinungen in wenigen Minuten verschwunden. Da jedoch diese Erscheinungen nur bei vasolabilen Individuen während oder kurz nach der Injektion und ausschließlich bei der intravenösen Darreichung

aufgetreten sind, mußten wir das Erscheinen dieser Symptome nicht dem Salyrgan selbst, sondern der intravenösen Verabreichung zuschreiben.

Die Quecksilberdiuretika üben auf die großen Speicheldrüsen (Parotis, Glandula sublingualis, Glandula submandibularis) keinen Sekretionsreiz und — trotz der hochgradigen Diurese — auch keine sekretionshemmende Wirkung aus. Die Kranken klagten weder über Speichelfluß, noch über Speichelmangel bzw. Trockenheit im Munde, was bekanntlich nach Atropingabe so oft beobachtet wird. Im Anschluß an hochgradigen Diuresen wurde zwar oft über Durstgefühl geklagt, jedoch nicht annähernd in dem Maße, wie wenn der Rachen — infolge der herabgesetzten Tätigkeit der Speicheldrüsen — austrocknet.

In mehreren Fällen konnten wir am Tage der Salyrganinjektion, oder einen Tag nach derselben Appetitlosigkeit beobachten. Dieses Symptom veranlaßte uns — in Kenntnis der energischen chlorentziehenden Wirkung des Salyrgans — die Änderung der Salzsäurewerte des Magensaftes im Verlaufe der Salyrganinjektion, mit Hilfe des fraktionierten Probefrühstückes zu beobachten. Derartige Untersuchungen wurden auch schon von HELLIG unternommen. Wir hatten Fälle gehabt, bei welchen eine Stunde nach der Salyrganinjektion mit dem Auftreten der Diurese eine ausgesprochene Herabsetzung der Salzsäurewerte nachweisbar war, wonach später eine Erhöhung derselben erfolgte. Es ist möglich, daß zwischen der Appetitlosigkeit und der herabgesetzten Magensekretion ein gewisser Zusammenhang besteht, um so mehr, als wir dieses Symptom am häufigsten bei Kranken mit Lebercirrhose oder Stauungsleber beobachten konnten, welche auch ohnedies hypacid sind (HELLIG).

Wir haben keine Gelegenheit gehabt, die Wirkung des Salyrgans auf die äußere Sekretion des Pankreas zu untersuchen; der Blutzucker wurde nicht nennenswert beeinflußt.

Die Wirkung auf die Gallenausscheidung der Leber haben wir mit Hilfe der Duodenalsonde, ferner an Kranken mit Choledochusdrainage untersucht. Wir fanden meistens eine Steigerung der Gallenausscheidung, wobei das eine Mal bei gleichbleibender Menge der Gallenflüssigkeit die Bilirubinwerte erhöht, das andere Mal bei reichfließender und dünnflüssiger Galle die Bilirubinwerte etwas herabgesetzt waren. Diese letztere Erscheinung konnte bei einem unseren Kranken mit Choledochusdrainage nach der Salyrganinjektion gut beobachtet werden.

Vor der Injektion floß die Galle durch die KEHRsche Röhre gewissermaßen angesaugt durch die in dem Sammelgefäße befindliche Flüssigkeit. Die Galle war dickflüssig und pleiochrom (80 E. Bilirubin). Nach der Injektion kam der Gallenfluß durch den KEHRschen Drain zum Stillstand, der Stuhl war reichlich gefärbt und die mit der Spritze ausgesogene Gallenflüssigkeit war heller und dünnfließender (32 E. Bilirubin). Dies kann nur so erklärt werden, daß nach der Salyrganinjektion eine reichlicher ausgeschiedene Galle infolge des stärker gewordenen Druckgefälles auf ihrem gewohnten Wege durch den Ductus choledochus abfließen konnte.

Von großem Interesse war folgende Beobachtung:

Bei einem unserer Kranken mit Choledochusdrainage, wobei die Galle nach außen floß und in einem Sammelgefäße aufgefangen wurde, konnten wir nach der Salyrganinjektion eine nennenswerte diuretische Wirkung nicht beobachten. Diese Beobachtung wird durch CLAUSSENS Versuche ins richtige Licht gerückt.

CLAUSSEN fand nämlich im Tierversuche, daß ein großer Teil des Salyrgans mit der Galle ausgeschieden wird. Die auf diese Weise ausgeschiedene salyrganhaltige Galle wird wieder resorbiert und führt zur Diurese. Wenn CLAUSSEN die salyrganhaltige Galle nach außen geführt und aufgefangen hatte, kam die Diurese nicht zustande, wenn er aber die Galle in den Darm einführte, so erfolgte sofort eine bedeutende Erhöhung der Harnausscheidung. Die französischen Autoren CHABROL, CHARAMON, PORIN, MAXIMOV, BOUQUENTIN berichten über eine starke choloretische Wirkung des Neptals im Tierversuche. Die Menge der ausgeschiedenen Galle wurde in ihren Versuchen stark erhöht, manchmal verdoppelt.

Da eine Vermehrung des Serumbilirubins als Wirkung der Salyrganinjektion in unseren Versuchen überhaupt nicht, oder nur in geringerem Grade zu finden war, ist anzunehmen, daß die reichlichere Gallenausscheidung tatsächlich durch Reizung der Leberzellen zustande kommt und nicht etwa dadurch, daß infolge der Salyrganwirkung Blutkörperchen in größerer Menge zugrunde gehen und Material zu Gallenbildung liefern.

Über die Wirkung des Salyrgans auf die Prostata haben wir bereits im Kapitel der Komplikationen berichtet. Sonst übt das Salyrgan keine Wirkung auf das Genitale; das Auftreten, die Stärke und Dauer der Menstruation hat es nicht unmittelbar beeinflußt. In Fällen von kardialer Inkompensation wurde die durch die allgemeine Stauung im Abdomen verlängerte Menstruation wieder von normaler Dauer, was jedoch selbstverständlich eine Folge der Beseitigung der Stauung, nicht aber eine direkte Salyrganwirkung war.

Wir fanden öfters (wir sprachen bereits davon und müssen dieser Beobachtung auch eine große Bedeutung zuschreiben), daß der Körpergewichtsverlust die ausgeschiedene Urinmenge bedeutend übertraf. Dies traf selbstverständlich in erster Reihe in jenen Fällen ein, wo die Kranken nach der Injektion in starken Schweiß geraten waren (das manchmal nach der Salyrganinjektion eintretende starke Schwitzen haben wir bereits erwähnt). In einem Teil der erstgenannten Fälle vermochten wir jedoch keine Steigerung in der Schweißabsonderung zu beobachten und so konnte der verhältnismäßig große Gewichtsverlust nur durch die gesteigerte Perspiratio insensibilis und durch die gesteigerte Verdunstung durch die Lungen erklärt werden. (HECHT und SAXL hatten tatsächlich durch Messungen bewiesen, daß die Quecksilberdiuretika die Wasserabgabe durch die Haut um 5—20% erhöhen). In einigen unseren Fällen war die Schweißabsonderung von ganz außergewöhnlicher Intensität, so hochgradig, daß die Kranken sozusagen in Schweiß gebadet waren. Die starken Schweiß konnten wir meist bei schlechter Herztätigkeit beobachten, bei Kranken, bei welchen das Salyrgan unwirksam blieb oder nur eine geringe Diurese erwirkte.

Alle diese Tatsachen und Untersuchungsergebnisse sind nicht nur aus therapeutischem Standpunkte wichtig, sondern auch deswegen von großer Bedeutung, weil sie auf die Wirkung des Salyrgans außerhalb der Niere, also auf *dessen extrarenale Angriffspunkte* wichtige Hinweise liefern.

Eine Wirkung des Salyrgans auf die Drüsen mit innerer Sekretion konnte nicht beobachtet werden. Das Salyrgan dürfte weder auf die Schilddrüse, auf das Inselorgan, noch auf die Nebenniere oder Hypophyse usw. irgendwelche Wirkung ausüben. Daß es auf die Genitaldrüsen keine Wirkung entfaltet, haben wir bereits gesagt. Nach den bereits erwähnten Untersuchungen von

HOFF und WERNER ist nach der Salyrganinjektion der Pituitringehalt des Zisternenliquors gesteigert. Es dürfte sich bei dieser Beobachtung kaum um eine Funktionserhöhung der Hypophyse handeln, es ist viel wahrscheinlicher, daß die Ursache einfach in einer Eindickung des Liquors zu suchen ist. Bei dreien unserer Fälle konnten wir beobachten, daß der Liquor vor der Salyrganinjektion unter hohem Druck reichlich floß, nach der Injektion dagegen nur tropfenweise gewonnen werden konnte.

Daß das Salyrgan eine deutliche Gewebswirkung besitzt, geht auch aus der Beobachtung hervor, daß der Zuckergehalt der Gewebe bei Diabetikern stark, oft bis auf 50%, heruntergeht (VANYSEK). Diese Wirkung kann selbstredend nur in solchen Fällen auftreten, in welchen das diabetische Gewebe noch reich an Flüssigkeit ist, folglich ist eine derartige Wirkung im Koma keinesfalls zu erwarten. VANYSEK geht auf Grund dieser Untersuchung so weit, daß er zwecks Verminderung des Gewebzuckers, vor der Operation von Diabetikern eine Salyrganinjektion vornimmt. Durch die Verminderung des Zuckergehaltes der Gewebe läßt sich erklären, daß wir bei diabetischen Individuen an dem der Salyrganinjektion folgenden Tage eine geringere Zuckerausscheidung finden (BOHN).

12. Wie wirkt das Salyrgan?

Renale und extrarenale Angriffspunkte.

Nachdem wir nun den Verlauf der Salyrgandiurese und die Komplikationen, welche die Salyrganinjektion hervorzurufen vermag, beschrieben und auch alle Veränderungen, die durch das Salyrgan verursacht werden, behandelt haben, drängt sich die Frage auf, auf welchem Wege eigentlich die Wirkung der Quecksilberdiuretika zustande kommt. Wirkt das Salyrgan auf die Niere, wenn ja, auf welchen Teil derselben? Wirkt es auf die Gewebe oder aber auf beide, also sowohl auf die Niere als auf die Gewebe (auf die Vorniere)? Wenn wir diese Fragen beantworten wollen, müssen wir zusammenfassend alle jene Erscheinungen prüfen, welche während der Wirkung des Salyrgans nachweisbar sind, und dann festzustellen versuchen, welche Veränderungen auf eine Gewebswirkung, welche auf eine primäre Steigerung der Nierenfunktion und endlich welche auf beide hinweisen.

Wir wollen uns zuerst mit jenen Untersuchungen befassen, die *für eine primäre Nierenwirkung sprechen*. Eine Nierenwirkung der harntreibenden Mittel wurde früher in jenem Sinne gedacht, daß durch dieselbe entweder die zuführenden Arterien erweitert oder aber die Nierenepithelien zu einer größeren Tätigkeit angefacht werden. Heute müssen wir auf Grund der modernen Harnsekretionshypothesen bei Annahme einer Nierenwirkung auch an andere Veränderungen denken.

Die Ausscheidung des Wassers und des Kochsalzes durch die Nieren erfolgt ziemlich unabhängig von dem Wasser- und Salzgehalt des Blutes (OEHME, NONNENBRUCH, WEIL, MONAKOW). Die aus dem normalen Blute ausgeschiedenen Stoffe werden aus den Geweben ersetzt. Das Blut, welches die Nieren passiert hat, wird konzentrierter, wonach sein Eiweißgehalt wieder anquillt und so wechseln stets Flüssigkeitsverlust und Quellung rhythmisch miteinander. Die Arbeit der Niere wird dann am meisten erleichtert, wenn durch die kolloidosmotischen

Kräfte der Gewebe, des Blutes und der Nieren ein Gefälle in der Richtung der Nieren entsteht. Wir können die Niere als ein kolloides System betrachten, in welchem Quellung und Entquellung derart aufeinanderfolgen, daß die bei der Entquellung ausgeschiedene Flüssigkeitsmenge und die gelösten Substanzen nur in einer Richtung abgegeben werden (Ventilsaugapparat), wobei andererseits durch Quellung immer wieder neue Substanzen aufgenommen werden. Die Schnelligkeit der Quellung und Entleerung ist von den mit Blut durchströmten Röhren, somit von der Zahl der Glomeruli, ferner von dem Rhythmus und der Stärke der Quellung und Entquellung abhängig. Durch die Diuretika kann eine Nierenwirkung demnach derart entstehen, daß entweder die Zahl der funktionsfähigen Glomeruli gesteigert oder aber die Quellbarkeit der Kolloide beeinflußt wird. Da die soeben genannten Faktoren ihre Wirkung auf die Nieren ausüben, kommt die unter solchen Umständen erhöhte Diurese durch Veränderung der Nieren selbst zustande (LICHTWITZ).

Die Kolloide sind befähigt durch Änderung der Dispersion, welche schon bei einer geringen Ionenverschiebung auftritt, große Mengen von Wasser zu binden oder abzugeben. Die Eiweißkolloide der Gewebe und des Blutes üben auf den Wasserstoffwechsel einen entscheidenden Einfluß aus, da sie auf jeden geringfügigen Reiz äußerst empfindlich reagieren und auf jede Konzentrationsänderung im Ionenmilieu des Organismus ansprechen. Die Konzentrationsänderung in den Geweben bildet den adaequaten Reiz der Niere, das Blut spielt nur die Rolle eines Bindegliedes, durch welches das Nierengewebe über die Änderung des Körpergewebes Kunde erhält (KORÁNYI, PICK, OEHME). Die Diurese wird somit durch die Konzentrationsänderung des Nierengewebes geleitet. Wenn wir also nach der renalen oder extrarenalen Wirkung der Quecksilberdiuretika forschen, suchen wir in Wirklichkeit nur deren primären Angriffspunkt, denn letztes Endes sind regulierende Vorniere und Niere ein und dasselbe Gewebe (SAXL).

Tabelle 33. Lues hepatitis et renum. Ascites. (Nach LICHTWITZ.)

Datum	Harnmenge	Spezifisches Gewicht	Cl'		N			
			%	g	%	g		
21. 8. 24	400	1022	0,15	0,60	1,40	5,84	Novasur.	
22. 8. 24	520	1026	0,13	0,67	1,55	8,08		
23. 8. 24	450	1025	0,23	1 05	1,09	4,02		
24. 8. 24	550	1027	0,30	1,64	1,49	8,18		
25. 8. 24	4900	1009	0,52	25,38	0,13	6,45		
26. 8. 24	500	1021	0,27	1,35	1,04	5,22		
27. 8. 24	450	1023	0,16	0,74	1,59	6,97		
28. 8. 24	500	1022	0,14	0,71	1,60	7,99		
29. 8. 24	650	1022	0,16	1,06	1,44	9,34		
30. 8. 24	450	1022	0,17	0,77	1,60	7,18		
31. 8. 24	480	1024	0,23	0,94	1,64	6,54		
1. 9. 24	3900	1010	0,48	18,55	0,49	19,00		Novasur.
2. 9. 24	1570	1010	0,30	4,79	0,62	9,71		
3. 9. 24	600	1021	0,14	0,85	1,27	7,63		
4. 9. 24	400	1022	0,16	0,62	1,35	5,40		

Gelangt eine Substanz in den Urin, konzentrierter als sie im Blut vorhanden ist, so kann dies ausschließlich durch eine elektive Nierenfunktion geschehen.

Wenn nun ein Diuretikum die Konzentration einer ausgeschiedenen Substanz erhöht, kann die Erhöhung nur durch eine primäre renale Wirkung bedingt sein (LICHTWITZ). Durch die Quecksilberdiuretika wird die Konzentration des Chlors in einem hohen, die Stickstoffausscheidung in einem geringen Maße gesteigert. *Wir müssen demnach schon aus dieser Tatsache auf eine primäre Nierenwirkung des Salyrgans folgern.*

Schon aus dem bisher Gesagten kann gefolgert werden, daß die Quecksilberdiuretika eine primäre Renalwirkung haben müssen. *Für eine primäre Nierenwirkung spricht noch eine ganze Reihe von Untersuchungen.*

TAKEHASHI hat im Tierversuch den Angriffspunkt des Novasurols, des Sublimats und des Kalomels untersucht. Die Untersuchungen erstreckten sich sowohl auf die perorale, wie auf die subcutane und intravenöse Verabreichung. Er gab Kaninchen peroral 0,5 ccm, subcutan 0,2 ccm und intravenös 0,1 ccm Novasurol pro kg-Körpergewicht, von Sublimat 0,005 und 0,0005 g pro kg subcutan, 0,0001 und 0,000005 g pro kg intravenös; von Kalomel 0,1 und 0,01 g pro kg per os und 0,1 g intravenös. Diese Versuche führte er sowohl bei gesunden, wie bei nephrektomisierten Kaninchen durch. Er bestimmte die Urinmenge, den Wasser-, Hämoglobin- und Eiweißgehalt des Blutes, ferner den Quecksilbergehalt des Urins. Das Ergebnis war, daß bei nephrektomisierten Tieren weder eine Änderung des Hämoglobingehaltes noch eine Hydrämie oder Eindickung des Blutes nachgewiesen werden konnte. Aus diesen Befunden folgerte er, daß die Quecksilberdiuretika auf die Nieren wirken.

GOVAERTS implantierte einem mit Novasurol nicht vorbehandelten Hunde die Niere eines mit Novasurol vorbehandelten Hundes und umgekehrt, die Niere eines mit Novasurol nicht vorbehandelten Hundes einem mit Novasurol vorbehandeltem Hunde. In beiden Fällen zeigte die unter Novasurolwirkung stehende Niere eine gesteigerte Funktion, also im ersteren Falle die von seinen Nerven losgelöste, implantierte Niere, im zweiten Falle die in dem Tier belassene. *Demzufolge ist die Nierenwirkung des Novasurols unzweifelhaft bewiesen.* SCHMIDL und HARTRICH haben die renale Wirkung an der isolierten Froschniere nachgewiesen. Auch nach LEMERICX übt das Novasurol auf die überlebende Niere eine bedeutende diuretische Wirkung aus. BERNHEIM hält die verzögerte Phenolphthaleinausscheidung auf dem Höhepunkt der Novasuroidiurese ebenfalls für eine renale Wirkung; da jedoch der Farbstoff in den Geweben aufgespeichert wird, denkt er auch an die, die Farbstoffausscheidung hemmenden extrarenalen Faktoren. Ebenso wie, auch seiner Meinung nach, die neben der erhöhten Wasser- und Kochsalzausscheidung auftretende, herabgesetzte Milchzucker- und Jodausscheidung durch extrarenale Einflüsse bedingt wären. Nach der Auffassung von SCHUR ist die Annahme einer renalen Wirkung des Novasurols durch folgende Beobachtungen zu stützen: Die Wirkung tritt sehr rasch ein; die Tatsache, daß bei Unwirksamkeit eine Intoxikation eintritt, die Beobachtung, daß der diuretische Effekt von dem Grade des Ödemes unabhängig ist, hingegen vielmehr mit dem Zustande der Nieren in Zusammenhang steht und schließlich, daß der diuretische Effekt durch ein leichtlösliches Quecksilbersalz erzielt wird. Nach der Meinung von MÜHLING weist die Beobachtung, wonach bei Glomerulonephritis nach Novasuroidarreichung das spezifische Gewicht des Urins herabgesetzt wird, auf eine Nierenwirkung, bzw. auf eine Nierenparenchymschädigung. Die Beobachtung, daß infolge von Salyrganinjektion die Niere

bei Diabetes insipidus mit erhöhter Konzentrationsfähigkeit zu arbeiten vermag (nach MEYER-BISCH, MEYER) spricht auch sehr für eine primäre Nierenwirkung.

Diesen Untersuchungen und Beobachtungen steht eine große Zahl von Autoren gegenüber, welche aus den in ihren Untersuchungen im Blute und in den Geweben zustande gekommenen Veränderungen, ferner aus den in vitro nachweisbaren kolloidosmotischen Verschiebungen den Schluß ziehen, daß die Quecksilberdiuretika in erster Reihe eine *primär extrarenale Wirkung ausüben*.

Nach der Meinung von JUNGMANN, E. MEYER und WEIL wirkt das Novasurol entweder unmittelbar auf das Wasser-Salz-Zentrum, oder auf dem Wege der Zirbeldrüse. Nach ELLINGERS Meinung ist die Wirksamkeit des Novasurois auf eine Veränderung der wasserbindenden Fähigkeit des Eiweißes im Blutplasma zurückzuführen. Diesbezüglich führt er folgendes an: Nach seinen Untersuchungen gibt die Viscosität einen Aufschluß über die wasserbindende Fähigkeit der Eiweißkolloide. Der Quellungszustand der Eiweiß-Gele wird durch H- und OH-Ionen beeinflusst, und zwar genügt eine geringe Verschiebung derselben, um bedeutende Änderungen hervorzurufen. Das Quecksilberion steigert primär, ähnlich wie das Thyreoideaextrakt die wasserbindende Fähigkeit des Blutplasmas und verursacht auf solche Weise eine gesteigerte Flüssigkeitsströmung aus den Geweben in die Blutbahn. Die Quecksilberionen bewirken in vitro, auch in millionenfacher Verdünnung, eine ausgesprochene Änderung der Viscosität und steigern sie auch in vivo beträchtlich. ELLINGER fand sie 30 Minuten nach der Novasurolinjektion von 0,93 auf 1,10 erhöht, wobei der Eiweißgehalt von 8% auf 6,88% sank. Die Erklärung hierfür glaubt ELLINGER in der Abspaltung von Hg-Ionen geben zu können, welche er beim Novasurol möglich hält. BOHN fand bei Tieren mit intakter und exstirpierter Niere nach Novasurolverabreichung ein Auftreten von Hydrämie und Hyperchlorämie. Diese Erscheinungen führt er auf die extrarenale Wirkung des Novasurois zurück, da sowohl Hydrämie, wie Hyperchlorämie auch bei nierenexstirpierten Tieren aufgetreten sind. Diese Beobachtungen stehen den bereits erwähnten Ergebnissen von TAKAHASHI gegenüber, auch NONNENBRUCH und FREY meinen, daß diese Beobachtung nicht für eine Gewebswirkung spricht, sie bedeutet bloß, daß bei Kaninchen nach Verabreichung von 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung eine Kochsalzplethora auftritt.

SAXL und HEILIG fanden, daß (wie bereits erwähnt) die Novasurolwirkung mit Atropin gehemmt werden kann, es tritt keine Diurese ein; unter solchen Verhältnissen fanden sie eine Hydrämie und Hyperchlorämie, denen mit der beginnenden Diurese eine Eindickung und Hypochlorämie folgen. Demnach sind im Blute entsprechende Veränderungen zustande gekommen, nur die Diurese wurde durch Atropinwirkung auf die Niere gehemmt.

RECHT beobachtete bei einem Kranken mit Ascites, bei dem er eine Punktion ausführte, 2 Stunden nach der Salyrganinjektion die Entleerung von mehreren Litern Flüssigkeit aus der Injektionsstelle, während die Diurese nur minimal ausfiel. Folglich verursachte das Quecksilberdiuretikum einen vermehrten Flüssigkeitsaustritt aus den Geweben und die auf diese Weise angesammelte Flüssigkeit entleerte sich durch die Bauchwunde. Diese Beobachtung meint er mit einer Gewebswirkung erklären zu können.

GROSSMANN glaubt die Gewebswirkung damit beweisen zu können, daß bei Nephrosen nach einer Salyrganinjektion die Eiweißausscheidung vermindert

wird; dies wäre ja undenkbar, wenn das Quecksilberdiuretikum auf die Nieren wirken würde, da eine direkte Quecksilberwirkung zu einer Zellschädigung führen müßte. Demgegenüber spricht die verminderte Eiweißausscheidung, — welche sich sogar auf die folgenden Tage erstreckt — eher für eine günstige als eine schädigende Wirkung.

HAHN nimmt an, daß das Novurit die Quellung der Gewebeskolloide herabsetzt, wodurch in den Geweben Flüssigkeit mobilisiert wird und die auf diese Weise auftretende Hydrämie zur Diurese führt.

Auch WINTERITZ meint, daß das Salyrgan die kolloidale Struktur des Zellplasmas und der Gewebsflüssigkeit ändert, wodurch ihre wasserbindende Fähigkeit herabgesetzt und Flüssigkeit aus den Geweben herausgepreßt wird. Er untersuchte nach Novasurolinspritzung die Blutkörperchensenkung, die ja mit dem kolloidalen Aufbau des Blutplasmas in Zusammenhang steht und fand (wie bereits erwähnt) die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit verlangsamt. STRAUSS fand nach Novasurolgabe eine Verminderung der Trockensubstanz im Blute. Diese Verminderung ist kurz nach der Injektion, noch vor dem Beginn der Diurese erfolgt (also derselbe Befund, wie in unseren Untersuchungen). Der Trockensubstanzgehalt des Serums lief anfangs mit dem des Gesamtblutes parallel und nur später erhielt er von diesem Verhalten abweichende Werte, nämlich eine relative Verminderung der Trockensubstanz des Gesamtblutes jener des Blutserums gegenüber, was er auf Einströmung von Lymphflüssigkeit zurückführt. Er fand am Anfang eine Herabsetzung, später eine Steigerung des Blutchlorspiegels. Nach der Meinung von Strauß weisen diese Beobachtungen auf die extrarenale Wirkung des Novasurols hin.

WEIL nimmt an, daß durch die Wirkung des Novasurols aus den Geweben nebst Kochsalz auch basische Valenzen — in der Hauptsache Carbonate — in die Blutbahn gelangen, wodurch vorübergehend eine Hyperkapnie entsteht, welche die entquellende Wirkung des Novasurols in den Geweben unterstützt.

MOLITOR und PICK zeigten an Froschgefäßapparaten, daß durch Novasurol der Quellungszustand der Gewebe verändert wird.

Nach SCHMIDT besteht die Neptalwirkung aus einer Wasserabgabe aus den Geweben, diese werden genötigt, die retinierte Flüssigkeit in die Blutbahn abzugeben, aus welcher sie ausgeschieden wird.

Die Beobachtung von HELBIG, wonach die Salzsäureausscheidung des Magens durch Novasurol vermindert wird, spricht für die extrarenale Wirkung desselben. Ein ähnlicher Beweis ist die Schwellung der Vorsteherdrüse mancher Prostatahypertrophiker, als elektive Wirkung des Novasurols, wie wir selbst eine solche auch nach Injektion von Salyrgan beobachten konnten (s. Komplikationen).

Aus unseren bereits erwähnten Untersuchungen betreffs des Angriffspunktes des Salyrgans wollen wir folgende Ergebnisse hervorheben:

Wir vermochten im Anschluß an die Wirkung der Quecksilberdiuretika in allen Fällen gewisse Veränderungen im Blute nachzuweisen, welche sowohl die Erythrocytenzahl, wie auch den Hämoglobin- und Eiweißgehalt desselben betrafen. Die gesamten Veränderungen sind jedoch in einem bedeutend früheren Zeitpunkte zustande gekommen, als in den Untersuchungen, welche allgemein veröffentlicht wurden. Auf diesen Umstand muß das Abweichen der Untersuchungsergebnisse zurückgeführt werden. Auch bei Individuen mit normalem Wasserstoffwechsel fanden wir nach 15 Minuten eine Hydrämie geringeren

Grades, die jedoch bereits nach 30 Minuten wieder verschwand. Der Eiweißgehalt ging mit der Erythrocytenzahl nicht vollkommen parallel, wahrscheinlich infolge der in verschiedenen Mengen einströmenden eiweißreichen Lympheflüssigkeit. Die Hydrämie erfolgte bedeutend früher als die Steigerung der Diurese. In Fällen von Wasserstoffwechselstörungen bzw. bei Wasserretention ist die Hydrämie viel bedeutender und hält auch stets längere Zeit an. Die Verminderung der Erythrocytenzahl ist 15—30 Minuten nach erfolgter Salyrganinjektion am bedeutendsten, um in kurzer Zeit wieder ausgeglichen zu werden. *Da diese Hydrämie längere Zeit vor dem Beginn der Diurese eintritt, können wir sie nur als Gewebswirkung auffassen.*

Als am meisten für die extrarenale Wirkung der Salyrganinjektion sprechende Tatsache kann die nach der Injektion in unseren Untersuchungen festgestellte Verkürzung der Resorptionszeit der intracutanen Normosalquaddel angeführt werden. Daß nicht nur die Geschwindigkeit der Resorption geändert wird, vielmehr daß die durch Salyrgan bedingte, elektive Funktion der Gewebszellen mit einer Rolle spielt, wird durch die ungleiche Resorptionszeit der Kochsalz- und Traubenzuckerquaddel bewiesen. Die ungleiche Resorptionszeit der beiden Lösungen kann nicht auf die verschiedene Konzentration derselben zugeführt werden, da die Resorption der Kochsalzquaddel, sowohl in einer isotonischen, wie auch in einer hypertonischen Lösung rascher erfolgte, als diejenige der isotonischen bzw. hypertonischen Traubenzuckerquaddel.

Die Zusammenfassung all dieser Untersuchungen zeigt, daß auf Grund der mit Hilfe der gegenwärtigen Untersuchungsmethoden gemachten Beobachtungen *der Wirkungsmechanismus der Quecksilberdiuretika in erster Reihe auf einer Veränderung des Quellungsdruckes (Entquellung) der Gewebe beruht, welche mit Kochsalz- und Wassermobilisation einhergeht. Es muß jedoch daneben auch eine primäre Nierenwirkung angenommen werden. Diese Nierenwirkung dürfte aber viel weniger in einer spezifischen chemischen Reizung der sezernierenden Nierenepithelien oder aber in einer Erweiterung der zuführenden Capillaren ihre Ursache finden, sondern findet ihre Erklärung in derselben kolloidchemischen Veränderung des Nierengewebes, welche das Quecksilberdiuretikum auf das übrige Gewebe (auf die Vorniere) ausübt.*

V. Die Wasserstoffionenkonzentration und die Pufferung der Faeces¹.

Von

M. KARTAGENER-Zürich.

Mit 24 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	262
I. Einleitung	267
II. Methodik	282
III. Die Wasserstoffionenkonzentration der Faeces	284
1. Grenzen	284
2. p_H und Wassergehalt	290
3. p_H und Gehalt an Calcium und Phosphor	291
4. p_H und Gehalt an organischen Säuren	293
5. p_H und Ernährung	295
6. p_H und Flora	296
IV. Die Pufferung der Faeces.	296
V. Säuerungs- und Alkalisierungsversuche	319
Zusammenfassung	334

Literatur.

ABRAHAMSON and MILLER: Hydrogenion concentration in the gastrointestinal tract of the albino rat. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 438 (1924).

ADAM, A.: Über Darmbakterien. III. Über den Einfluß der H-Ionenkonzentration des Nährbodens auf die Entwicklung des *Bac. bifidus*. *Z. Kinderheilk.* **29**, 306 (1921).

— IV. Über das H-Ionoptimum der Köpfchenbakterien des Meconium. *Z. Kinderheilk.* **30**, 265 (1921).

— Endogene Infektion und Immunität. *Jb. Kinderheilk.* **99**, 86 (1922).

— Darmflora und Darmfunktion. *Jb. Kinderheilk.* **99**, 93 (1922).

— Über die Bedeutung der Eigenwasserstoffzahl (des H-Ionoptimum) der Bakterien. *Zbl. Bakter. Orig.* **87**, 481 (1922).

ALBU: Über den Aschegehalt einiger Se- und Exkrete des Körpers. *Z. exper. Path. u. Ther.* **5**, 17 (1909).

— u. NEUBERG: *Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels*. Berlin: Julius Springer 1906.

ANDERSEN and NORGAARD: On the Changes in p_H of faeces on standing. *Acta med. scand.* (Stockh.) **69**, 393 (1928).

AUERBACH u. PICK: Die Alkalität von Pankreassaft und Darmsaft lebender Hunde. *Arb. ksl. Gesdh.amt* **43**, 155 (1913).

¹ Aus der Physiologisch-chemischen Anstalt der Universität Basel (Prof. K. SPIRO) und der Medizinischen Poliklinik der Universität Zürich (Prof. W. LÖFFLER).

- BACHARACH and JEPHCOTT: Vitamin D and fecal reaction. *J. of biol. Chem.* **82**, 751 (1929).
- BAHRDT u. MC LEAN: Untersuchungen über die Pathogenese der Verdauungsstörungen im Kindesalter. VIII. Mitt. Über die flüchtigen Fettsäuren im Darm gesunder und magen-darmkranker Säuglinge und ihre Beziehungen zu den Stoffwechselstörungen. *Z. Kinderheilk.* **11**, 143 (1914).
- BERGEM: Intestinal chemistry. VII. The absorption of calcium and phosphorus in the small and large intestines. *J. of biol. Chem.* **70**, 51 (1926).
- BLAUBERG: Experimentelle Beiträge zur Frage über den Mineralstoffwechsel beim künstlich ernährten Säugling. *Z. Biol.* **40**, 1 (1900).
- Über den Mineralstoffwechsel beim natürlich ernährten Säugling. *Z. Biol.* **40**, 36 (1900).
- BLÜHDORN: Untersuchungen des Kalk- und Phosphorsäurestoffwechsels bei Verabfolgung großer Gaben von Kalk und Natriumphosphat. *Z. Kinderheilk.* **29**, 43 (1921).
- BOGENDÖRFER u. BUCHHOLZ: Der Einfluß der Ernährungsweise auf die Zusammensetzung des Dünndarmsaftes. *Münch. med. Wschr.* **1924**, 774.
- MC CLENDON: Hydrogenion-concentration of the contents of the small intestine. *Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A.* **6**, 690 (1920).
- BISSEL, LOWE and MEYER: Hydrogenion-concentration of the contents of the small intestine. *J. amer. med. Assoc.* **75**, 1638 (1920).
- MC CLURE, MONTAGUE and CAMPBELL: The pH and buffer values of duodenal contents derived from normal men. *Arch. int. Med.* **33**, 525 (1924).
- CROZIER: Hydrogenion concentrations within the alimentary tract of insects. *J. gen. Physiol.* **6**, 289 (1924).
- CZERNY u. KELLER: Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1925.
- DANNINGER, PFRAGNER u. SCHULTES: Über die absolute Reaktion in dem Inhalt der einzelnen Darmabschnitte von Pferd und Rind. *Pflügers Arch.* **220**, 430 (1928).
- DAVIDSOHN u. ROSENSTEIN: Stuhluntersuchungen bei initialer Diarrhöe. *Z. Kinderheilk.* **35**, 207 (1923).
- EITEL: Die wahre Reaktion der Stühle gesunder Säuglinge bei verschiedener Ernährung. *Z. Kinderheilk.* **16**, 13 (1917).
- ELLENERBERGER: Die physiologische Bedeutung des Blinddarmes der Pferde. *Arch. Tierheilk.* **5**, 399 (1879).
- FANCONI: Beiträge zum Chemismus und zur Hämatologie des HERTERSchen Infantilismus. *Mshr. Kinderheilk.* **37**, 454 (1927).
- Der intestinale Infantilismus und ähnliche Formen der chronischen Verdauungsstörungen. *Abh. Kinderheilk. H. 21*. Berlin: S. Karger 1928.
- Die chronischen Verdauungsstörungen des älteren Kindes (HERTERScher Infantilismus) und ihre Behandlung mit Früchten und Gemüse. *Schweiz. med. Wschr.* **1928**, 789.
- FISKE and SUBARROW: The colorimetric determinaton of phosphorus. *J. of biol. Chem.* **66**, 375 (1925).
- FLAMINI: Considerazioni ed esperienze sulla azione della vitamina antirachitica dell'olio di fegato di merluzzo sull'organismo infantile. *Pediatria* **34**, 625 (1926).
- FREUDENBERG: Das Problem der Acidose bei den Ernährungsstörungen des Säuglings. *Erg. inn. Med.* **28**, 580 (1925).
- u. HELLER: Über Darmgärung. I. Was leistet die Messung der Wasserstoffionenkonzentration des Säuglingsstuhles für die Beurteilung der Darmgärung? *Jb. Kinderheilk.* **94**, 251 (1921). II. Über den Einfluß von Eiweiß und Kalk auf die Gärung. *Jb. Kinderheilk.* **95**, 314 (1921). III. Der Einfluß verschiedener Zuckerarten, des Fettes sowie der Nahrungskonzentration auf die Gärung. *Jb. Kinderheilk.* **96**, 49 (1921).
- GERHARDT u. SCHLESINGER: Über die Kalk- und Magnesiaausscheidung beim Diabetes mellitus und ihre Beziehung zur Ausscheidung abnormer Säuren (Acidose). *Arch. f. exper. Path.* **42**, 83 (1899).
- GOIFFON: Le dosage global des acides organiques de l'urine. Leur rapport avec l'alimentation azotée et avec la cétonurie. *Arch. des Mal. Appar. digest.* **13**, 869 (1923).
- et NEPVEUX: Mesure des acides organiques à sels calciques solubles, dans les selles. *C. r. Soc. Biol. Paris* **87**, 1173 (1922).
- et ROUX: Comment interpréter un examen coprologique simple. *J. Méd. franc.* **1919**, 236.
- GORSCHLICH: Die aktuelle Reaktion im Duodenum und oberen Dünndarm. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **159**, 288 (1928).

- GRAHAM and EMERY jr.: The reaction of the intestinal contents of dogs fed on different diets. *J. Labor. a. clin. Med.* **13**, 1097 (1928). *Zit. nach Ronas Ber.* **48**, 390 (1929).
- GRAYZEL and MILLER: The pH of the contents of the gastrointestinal tract in dogs, in relation to diet and rickets. *J. of biol. Chem.* **76**, 423 (1928).
- GREPPI: La concentrazione in idrogenioni (pH) delle feci. *Compartecipazione dell'intestino al meccanismo regolatore dell'equilibrio acido-basico.* *Fol. clin. chim. et microsc.* **1**, 68 (1926).
- GYÖRGY: Die Behandlung und Verhütung der Rachitis und Tetanie. *Erg. inn. Med.* **36**, 752 (1929).
- HÄBLER: Über den praktisch-diagnostischen Wert der Aciditätsmessung im Eiter und Sekreten und eine bequeme Art ihrer Ausführung. *Münch. med. Wschr.* **1926**, 1970.
- HARRIS and MOORE: Hypervitaminosis and vitamin balance. *Biochemic. J.* **23**, 261 (1929).
- HEDENIUS: Über das Schicksal der Kohlehydrate im Säuglingsdarm. *Arch. Verdgskrkh* **8**, 379 (1902).
- HAINELT: Über einen Phosphor- und Calciumstoffwechselfersuch von einjähriger Zeitdauer am gesunden männlichen Erwachsenen. *Z. exper. Med.* **45**, 616 (1925).
- HELZER: Untersuchungen über die Regulierung der H-Ionenkonzentration im Organismus durch die Darmwand. *Biochem. Z.* **166**, 116 (1925).
- HEMMETER: Über das Vorkommen von proteolytischen und amylolytischen Fermenten im Inhalt des menschlichen Colons. *Pflügers Arch.* **81**, 151 (1900).
- HESS u. SCHEER: Die Reaktion des Säuglingsstuhles und ihre Beziehung zu den Erregern der Ruhr. *Arch. Kinderheilk.* **69**, 370 (1921).
- HOTTINGER: Studien über Säurebasenhaushalt im kindlichen Organismus. I. Ausscheidung organischer Säuren im Urin. *Mshr. Kinderheilk.* **30**, 497 (1925).
- HOWE and HAWK: Hydrogenion concentration of feces. *J. of biol. Chem.* **11**, 129 (1912).
- HUME, DENIS, SILVERMAN and IRVIN: Hydrogenion concentration in the human duodenum. *J. of biol. Chem.* **60**, 633 (1924).
- IRVING and FERGUSON: The influence of acidity in the intestine upon the absorption of calcium salts by the blood. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 527 (1924).
- JEPHCOTT and BACHARACH: A rapid and reliable test for Vitamin D. *Biochemic. J.* **20**, 1351 (1926).
- — The quantitative estimation of Vitamin D. *Biochemic. J.* **22**, 60 (1928).
- KARTAGENER: Zur Pufferung der Faeces. I. *Mitt. Helv. chim. Acta* **11**, 548 (1928).
- II. *Mitt. Helv. chim. Acta* **11**, 1084 (1928).
- KATZENSTEIN: Untersuchungen über die Beteiligung des Darmes an der H-Ionenausscheidung des Organismus. *Z. exper. Med.* **60**, 532 (1928).
- KLINKE: Phasenspufferung. *Helv. chim. Acta* **10**, 627 (1927).
- u. LEUTHARDT: Die Messung der Pufferung tierischer Flüssigkeiten. *Klin. Wschr.* **1927**, 2409.
- KOPPEL u. SPIRO: Über die Wirkung von Moderatoren (Puffern) bei der Verschiebung des Säure-Basengleichgewichtes in biologischen Flüssigkeiten. *Biochem. Z.* **65**, 409 (1914).
- KOZICZKOWSKY, v.: Beiträge zur Methodik der klinischen Stuhluntersuchung. *Dtsch. med. Wschr.* **1904**, 1198.
- KRAMER and TISDALL: A simple technique for the determination of calcium and magnesium in small amounts of serum. *J. of biol. Chem.* **47**, 475 (1921).
- LABBÉ, BITH et NEPVEUX: L'élimination des acides organiques dans l'urine des diabétiques acidotiques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **87**, 446 (1922).
- LANGSTEIN: Untersuchungen über die Acidität und den Zuckergehalt von Säuglingsstühlen. *Jb. Kinderheilk.* **56**, 350 (1902).
- LEBERMANN: Über Phasenspufferung. *Schweiz. med. Wschr.* **1928**, 769.
- LEUTHARDT: Pufferkapazität und Pflanzensäfte. *Kolloidchem. Beih.* **25**, 1 (1927).
- Grundlagen und Grenzen der Wasserstoffionenmessung. *Schweiz. med. Wschr.* **1928**, 765.
- LÖFFLER: Die Darmwand als Mitregulator der Wasserstoffionenkonzentration im Organismus. *Klin. Wschr.* **1926**, 179.
- u. SPIRO: Über H- und OH-Ionengleichgewicht in Lösungen. I. *Mitt. Helv. chim. Acta* **2**, 417 (1919).
- LUGER: Grundriß der klinischen Stuhluntersuchung. Wien: Julius Springer 1928.

- LUNDING: Untersuchungen über Trockensubstanzinhalt und Wasserstoffionenkonzentration bei normalen Faeces. *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **26**, 384 (1928).
- Untersuchungen über die Wasserstoffionenkonzentration der Faeces bei Gesunden, bei Achylia gastrica, Colitis simplex und gestogener Diarrhœe. *Acta med. scand. (Stockh.)* **68**, 97 (1928).
- MACFAYDEN, NENCKI u. SIEBER: Untersuchungen über die chemischen Vorgänge im menschlichen Dünndarm. *Arch. f. exper. Path.* **28**, 311 (1891).
- MATTHES: Über die Reaktion des Dünndarminhaltes. *Berl. klin. Wschr.* **1898**, 539.
- u. MARQUARDSEN: Über die Reaktion des Dünndarminhaltes. *Verh. 16. Kongr. inn. Med.* **1898**, 358.
- MECKE: Über Hampufferung. *Z. exper. Med.* **71**, 251 (1930).
- MICHAELIS: Die Wasserstoffionenkonzentration, I. Berlin: Julius Springer 1914 u. 1922.
- Praktikum der physikalischen Chemie, 3. Aufl. Berlin: Julius Springer 1926.
- MILWOSOROFF: Die Neutralisation des sauren Inhaltes im Magen und im Dünndarm. *Zbl. Physiol.* **28**, 615 (1914).
- MISLOWITZER: Die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration von Flüssigkeiten. Berlin: Julius Springer 1928.
- MOSER: Studien zur biochemischen Bedeutung der Pufferkapazität. *Kolloidchem. Beih.* **25**, 69 (1927).
- MÜLLER, ERICH: Klinische Untersuchungen über die Reaktion von Urin und Stuhl auf neutrale Lakmustinktur bei Kindern. *Jb. Kinderheilk.* **84**, 329 (1916).
- MÜLLER, FRIEDR.: Über den normalen Kot des Fleischfressers. *Z. Biol.* **20**, 327 (1884).
- MÜLLER, FRITZ: Über das Pufferungsvermögen der Kuhmilch. *Z. Kinderheilk.* **35**, 285 (1923).
- MÜLLER, JOH.: Über die Reaktion der normalen Säuglingsfaeces. *Diss. Rostock* 1907.
- MYERS and MC CLENDON: Note on the hydrogenion concentration of the human duodenum. *J. of biol. Chem.* **41**, 187 (1920).
- NELSON and WILLIAMS: The urinary and fecal output of calcium in normal men together with observations on the hydrogenion concentration of urin and feces. *J. of biol. Chem.* **28**, 231 (1916).
- NORGAARD: On the hydrogenion concentration in some food products and in feces. *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **16**, 377 (1926).
- NORTON and SHOHL: The hydrogenion concentration of the stools of new-born infants. *Amer. J. Dis. Childr.* **32**, 183 (1926).
- OERI: Ein Beitrag zur Kenntnis des Phosphorsäure- und Kalkstoffwechsels beim erwachsenen gesunden Menschen. *Z. klin. Med.* **67**, 288 u. 307 (1909).
- OKADA and ARAI: The hydrogenion concentration of the intestinal contents. *J. of biol. Chem.* **51**, 135 (1922).
- ORR, HOLT, WILKINS and BOONE: The calcium and phosphorus metabolism in rickets, with special reference to ultraviolet ray therapy. *Amer. J. Dis. Childr.* **26**, 362 (1923).
- — — The relation of calcium and phosphorus in the diet to the absorption of these elements from the intestine. *Amer. J. Dis. Childr.* **28**, 574 (1924).
- OSER: The intestinal pH in experimental rickets. *J. of biol. Chem.* **80**, 487 (1928).
- PARAT: Contribution à l'histophysiologie des organes digestifs de l'embryon. Présence de phosphore dans le meconium, son absorption par la muqueuse intestinale foetale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **88**, 606 (1923).
- et DELAVILLE: Teneur du meconium en phosphore. *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **5**, 409 (1923).
- PÖTTING: Die Reaktion des Kotes bei Pferden, mit besonderer Berücksichtigung der pH-Ionenkonzentration. *Arch. Tierheilk.* **59**, 223 (1929).
- REDMAN: The hydrogenion concentration of the faeces of rachitic children. *Biochemic. J.* **22**, 15 (1928).
- The hydrogenion concentration and calcium and phosphorus content of the faeces of rachitic children. *Biochemic. J.* **23**, 256 (1929).
- WILLIMOT and WOKES: The pH of the gastro-intestinal tract of certain rodents used in feeding experiments, and its possible significance in rickets. *Biochemic. J.* **21**, 589 (1927).
- REIS, VAN DER: Die Darmbakterien des Erwachsenen und ihre klinische Bedeutung. *Erg. inn. Med.* **27**, 77 (1925).

- RETTGER and CHEPLIN: A treatise on the transformations of the intestinal flora with special reference to the implantation of bacillus acidophilus. Yale Univ.-Press. New Haven 1921.
- ROBINSON: The hydrogenion concentration of human feces. *J. of biol. Chem.* **52**, 445 (1922).
- The use of the quinhydrone electrode for the determination of the hydrion concentration of feces. *J. of biol. Chem.* **66**, 811 (1925).
- ROUX et GOFFON: Les acides gras volatils et l'ammoniaque des selles d'adultes. *Arch. des Mal. Appar. digest.* **11**, 25 (1921).
- — Les acides organiques de fermentation dans les selles. Leur mesure, leur valeur clinique. *Arch. des Mal. Appar. digest.* **14**, 46 (1924).
- RUBNER: Über die Ausnützung einiger Nahrungsmittel im Darmkanal des Menschen. *Z. Biol.* **15**, 115 (1879).
- SCHAUDT: Die H-Ionenkonzentration der menschlichen Faeces. *Biochem. Z.* **166**, 136 (1925).
- SCHEER: Über die Ursachen der Acidität der Säuglingsfaeces. *Z. Kinderheilk.* **29**, 253 (1921).
- Die Beeinflussbarkeit der Spasmophilie durch Salzsäuremilch. *Jb. Kinderheilk.* **97**, 130 (1922).
- Beteiligt sich die Darmwand an der Ausscheidung der H-Ionen aus dem Körper? *Klin. Wschr.* **1928**, 835.
- u. MÜLLER: Zur Physiologie und Pathologie der Verdauung beim Säugling. I. Acidität und Pufferungsvermögen der Faeces. *Jb. Kinderheilk.* **101**, 143 (1923). II. Über den Gärungsverlauf im Darm. *Jb. Kinderheilk.* **102**, 93 (1923).
- — u. SALOMON: Zur Pathogenese und Therapie der Tetanie. III. Experimentelle Untersuchungen über Salzsäuremilch. *Jb. Kinderheilk.* **106**, 85 (1924).
- SCHIFF: Der Säure-Basenhaushalt des gesunden und kranken Kindes. *Brugschs Spezielle Pathologie und Therapie, Erg.-Bd. 2*, S. 59. 1928.
- SCHMIDT u. STRASBURGER: Die Faeces des Menschen, 4. Aufl. Berlin: August Hirschwald 1915.
- SHERMAN and HAWLEY: Calcium and phosphorus metabolism in childhood. *J. of biol. Chem.* **53**, 375 (1922).
- SHOHL and BING: Rickets in rats. IX. p_H of the feces. *J. of biol. Chem.* **79**, 269 (1928).
- and SATO: Acid-base metabolism. I. Determination of base balance. *J. of biol. Chem.* **58**, 235 (1923/24). II. Mineral metabolism. *J. of biol. Chem.* **58**, 257 (1923/24).
- SINDLER: Untersuchungen über den Kalkstoffwechsel. *Pflügers Arch.* **197**, 386 (1922).
- SLOBOSIANO et MUNTEANO: La variation du p_H dans les selles à la suite du traitement par les substances adsorbantes dans les diarrhées des nouveau-nés au sein. *C. r. Soc. Biol. Paris* **95**, 757 (1926).
- SLYKE, VAN and PALMER: The titration of organic acids in urine. *J. of biol. Chem.* **41**, 567 (1920).
- TELFER: The influence of free fatty acids in the intestinal contents on the excretion of calcium and phosphorus. *Biochemic. J.* **15**, 347 (1921).
- Studies on calcium and phosphorus metabolism. I. The excretion of calcium and phosphorus. *Quart. J. Med.* **16**, 45 (1922). — II. The metabolism of calcium and phosphorus in rickets. *Quart. J. Med.* **16**, 63 (1922). — III. The absorption of calcium and phosphorus and their fixation in the skeleton. *Quart. J. Med.* **17**, 245 (1924). — IV. The influence of free fatty acids in the intestine on the absorption and excretion of the mineral elements. *Quart. J. Med.* **20**, 1 (1926). — V. Infantile rickets. The excretion and absorption of the mineral elements and the influence of fats in the diet on mineral absorption. *Quart. J. Med.* **20**, 7 (1926).
- THAYSEN u. NORGAARD: Wasserstoffionenkonzentration und Lipasegehalt des Duodenal-saftes. *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **26**, 390 (1928).
- TILGER: Über die Wasserstoffionenkonzentration der Faeces und eine einfache Form ihrer Messung. *Arch. Verdgskrkh.* **45**, 221 (1929).
- TISDALL and BROWN: Studies on the acidity (hydrogenion-concentration) of infants stools. *Amer. J. Dis. Childr.* **27**, 312 (1924).
- and PRICE: The effect of sunshine on the acidity of the intestinal tract of rachitic rats. *Bull. Hopkins Hosp.* **41**, 432 (1927). *Ref. Ronas Ber.* **45**, 158 (1928).
- WANG, WITT and FELCHER: A comparison of the metabolism of some mineral constituents of cow's milk and of breast milk in the same infant. *Amer. J. Dis. Childr.* **27**, 352 (1924).
- WIEGNER u. GESSNER: Die Bedeutung der p_H -Bestimmung in der Bodenkunde. *Kolloid-Z.* **40**, 209 (1926).

- YLPPÖ: Neugeborenen-, Hunger- und Intoxikationsazidosis in ihren Beziehungen zueinander. *Z. Kinderheilk.* **14**, 268 (1916).
- YODER: Effect of antirachitic vitamin on the phosphorus, calcium and p_H in the intestinal tract. *J. of biol. Chem.* **74**, 321 (1927).
- ZUCKER: The relation of acid base equilibrium in the body to excretion of phosphorus and calcium. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **18**, 272 (1921).
- JOHNSON and BARNETT: The acid base ratio of the diet in rickets production. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **20**, 20 (1923).
- and MATZNER: On the pharmacological action of the antirachitic active principle of cod liver oil. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 168 (1924).

I. Einleitung.

Bis zur ersten Messung der Wasserstoffionenkonzentration der Faeces durch HOWE und HAWK (1912) begnügte man sich mit der qualitativen Feststellung der aktuellen Reaktion mittels Indicatoren. Zumeist wurde die Prüfung der Reaktion mit Lackmuspapier oder Lackmoidtinktur (v. KOZICZKOWSKY) ausgeführt. Indicatorenreihen wurden für Dünndarminhalt zuerst von MATTHES und MARQUARDSEN angegeben, deren Befunde später von HEMMETER, ebenfalls an Darminhalt, bestätigt wurden. Übereinstimmend wird in der älteren Literatur die Reaktion der Faeces als schwach alkalisch oder amphoter angegeben. Nach SCHMIDT und STRASBURGER sind bei zweckmäßiger Ernährung und gesunder Verdauung die Abweichungen von der neutralen Reaktion stets nur geringe. Da aber nach Ansicht derselben Autoren die diagnostische Verwertbarkeit der Faecesreaktion eine beschränkte ist, so begnügen sich die verhältnismäßig spärlichen Angaben der älteren Literatur mit der Feststellung der Abweichungen der Reaktion nach der sauren oder alkalischen Seite bei pathologischer Gärung bzw. Fäulnis.

Auch die von RUBNER angegebene quantitative Messung der Acidität und Alkalinität mittels Titration gegen Phenolphthalein und Lackmus als Indicatoren hat keine größere Beachtung gefunden, obwohl sie in den meisten Lehrbüchern der Koprologie angeführt wird. Die Zahlen, die von BLAUBERG und BOAS in Analogie zur Aciditätsmessung des Mageninhaltes in Kubikzentimetern $1/10$ -Normalsäure bzw. -lauge auf 100 g Stuhl berechnet wurden, haben in so weiten Grenzen geschwankt, daß dadurch ihre klinische Brauchbarkeit weitgehend eingeschränkt wurde (vgl. auch HEDENIUS, FLAMINI).

Demgegenüber hat die Untersuchung der Faecesreaktion in der Kinderheilkunde von jeher eine bedeutende Rolle gespielt. Der auffallende Unterschied in der Reaktion der Stühle von Brustkindern und Flaschenkindern, der Wechsel der Faecesreaktion beim Übergang von der einen Art der künstlichen Ernährung zur anderen und beim Auftreten von Ernährungsstörungen, denen in der Pathologie des Säuglings naturgemäß viel mehr Beachtung geschenkt wird als beim Erwachsenen, waren bereits älteren Forschern bekannt (EITEL). BIEDERT hat zuerst auf die Wichtigkeit der Reaktionsprüfung der Säuglingsstühle aufmerksam gemacht und SELTER hält sie für die weitaus wichtigste Stuhlprüfung für die Praxis (JOH. MÜLLER). So sind auch die auf die erste Messung der H-Ionenkonzentration der Faeces durch HOWE und HAWK folgenden Mitteilungen zunächst von pädiatrischer Seite erfolgt. YLPPÖ hat 1916 die Bestimmung der H-Ionenkonzentration im Säuglingsstuhl in den Rahmen seiner groß angelegten Acidose-

studien miteinbezogen. Das gegensätzliche Verhalten der Reaktion von Stuhl und Urin bei natürlich und künstlich ernährten Säuglingen ließ ihn auch im Darm einen wichtigen Faktor der Regulation des Wasserstoffionenstoffwechsels des Säuglingsorganismus erblicken. Bezüglich der Ausscheidung der freien Wasserstoffionen bestehen nach YLPPÖ zwischen Darm und Niere vikariierende Wechselbeziehungen. Aus der konstant sehr hohen Wasserstoffionenkonzentration der Stühle bei Frauenmilchernährung schließt er, daß bei dieser Art der Ernährung der Körper bestrebt ist, die sauren Produkte der Nahrung durch den Darm auszuscheiden. Die Tatsache, daß durch Aufkochen die Reaktion der Faeces nicht wesentlich verändert wird, deutet er, ebenso wie ein Jahr später EITEL, dahin, daß der Anteil der flüchtigen Fettsäuren an der Reaktion nicht besonders hoch einzuschätzen ist. Die für die Reaktion ausschlaggebende Komponente ist vielmehr nach EITEL der Gehalt an wasserlöslichen Salzen, speziell primären und sekundären Phosphaten, daher auch die geringere Acidität bei stärkerer Resorption (z. B. Hunger- und Obstipationsstühle). Die alkalischen Produkte des Darmsekretes sind ferner nach EITEL sicher ebenfalls von Bedeutung.

Damit sind bereits die wichtigsten Faktoren, die von den verschiedenen Forschern für das Zustandekommen der Faecesreaktion verantwortlich gemacht werden, berührt. Man kann sie unter folgenden Gesichtspunkten betrachten:

1. Der Einfluß der Nahrung.
2. Der Einfluß der fermentativen und bakteriellen Spaltung im Darmlumen.
3. Die Funktion der Darmwand in resorptiver, sekretorischer (alkalischer Darmsaft), exkretorischer (Erdalkalien) und motorischer Beziehung (Aufenthaltsdauer).
4. Die Funktion der Darmwand als eines Mitregulators des Säurebasengleichgewichtes des Organismus.

Wenn nun auch, wie weiter unten ausgeführt werden soll, die einzelnen Autoren dem einen oder andern Faktor eine besondere oder gar ausschlaggebende Bedeutung beimessen, so sind doch im wirklichen Geschehen die einzelnen Komponenten nicht zu isolieren, sie greifen vielmehr so ineinander, daß meist nur ihre Resultante zu fassen ist, in der die besondere Bedeutung der einzelnen Faktoren bereits weitgehend verwischt ist. Eine Nahrung, die z. B. reichlich gärfähige Substanzen enthält, begünstigt damit das Wachstum von Gärungsbakterien, deren Stoffwechselprodukte ihrerseits eine beschleunigte Peristaltik bedingen. Resultiert aus diesem verwickelten Vorgang ein Stuhl von veränderter Acidität, so ist es gerade bei Berücksichtigung der verschiedenen Einzelvorgänge schwer zu entscheiden, welchem von ihnen im Spezialfall die dominierende Rolle zuzuschreiben ist.

Was den *Einfluß der Nahrung* betrifft, so ist zuerst in negativer Hinsicht zu sagen, daß die aktuelle Reaktion der Nahrung als solche für die Reaktion der Faeces ohne Bedeutung ist. Aus den Befunden NORGAARDS wissen wir, daß die meisten Nahrungsmittel eine saure Reaktion aufweisen, während der von ihm errechnete Durchschnittswert der Stuhlreaktion beim Erwachsenen p_H 7,39 beträgt. Auch der sog. Säure- oder Basenwert, d. h. die Differenz zwischen den sauren und basischen Valenzen der Nahrung, drückt sich weder in der H-Ionenkonzentration der Nahrung noch in der der Faeces aus (SHOHL und SATO). Der Einfluß der Nahrung ist mehr ein indirekter, insofern als die chemische Zusammensetzung der Nahrung, richtiger gesagt: ihrer durch die Verdauung in

Freiheit gesetzten Bausteine, auf den oben skizzierten Ablauf der Vorgänge im Darmlumen und in der Darmwand von Bedeutung sein kann. In der Beurteilung der tatsächlichen Auswirkung dieser Möglichkeit tritt uns aber wiederum der Gegensatz zwischen der Pathologie des Kindes und der des Erwachsenen deutlich entgegen. An der Tatsache des leicht feststellbaren und jederzeit reproduzierbaren Umschlags der Faecesreaktion beim Wechsel der Ernährungsform konnte in der Physiologie und Pathologie des Säuglings nicht vorbeigegangen werden. Da sich ferner dem die Änderung der Nahrung begleitenden Reaktionswechsel ein Wechsel der Stuhlflora beigesellt, so lag es nahe, im verschiedenen biologischen Verhalten der verschiedenen Mikroorganismen das Bindeglied zwischen Änderung der Nahrung und Änderung der Stuhlreaktion zu sehen. In der Tat wurde bereits von älteren Pädiatern die saure Reaktion der Brustmilchstühle auf ihren hohen Gehalt an den aus dem Nahrungsfett stammenden höheren (direkter Einfluß der Nahrung) und den aus der Milchzuckergärung (indirekter Einfluß der Nahrung) stammenden niederen Fettsäuren zurückgeführt. Von SCHLOSSMANN wurde speziell auf das Verhältnis Eiweiß : Fett aufmerksam gemacht. Unter Berücksichtigung der modernen physikalisch-chemischen Ausdrucksweise und der Eigenwasserstoffzahl, d. h. des H-Ionenoptimum der verschiedenen Bakterienarten (ADAM) haben SCHEER und MÜLLER sowie FREUDENBERG und HELLER die Reaktion der Faeces als eine Funktion des Verhältnisses $\frac{\text{Gärssubstrat}}{\text{Puffervermögen}}$ der Nahrung und somit auch der Faeces angesehen.

Der hohe Zuckergehalt und die niedrige Konzentration der Puffersubstanzen in der Frauenmilch würden durch Erleichterung der Gärung und die Möglichkeit der Herstellung einer sauren Reaktion schon bei geringer Säurekonzentration die saure Reaktion der Frauenmilchstühle bedingen. Neben der Eigenpufferung des Nährmediums tritt aber einer zu starken Säuerung auch die Resorption der sauren Produkte, die Sekretion von alkalischem Darmsaft, die Excretion von Calcium entgegen, also alle die Faktoren mit ihrer Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer des Speisebreies im Darm, die oben als Funktion der Darmwand zusammengefaßt wurden. In der gleichen Richtung wirken die alkalischen Produkte der Eiweißspaltung, d. h. der Fäulnis, die bei langem Darmaufenthalt nach Aufbrauch des Gärsubstrates eintritt. Es kann deshalb trotz reichlich stattgehabter Gärung infolge nachträglicher Alkalisierung ein alkalischer Stuhl entleert werden.

Damit entstehen aber schwerwiegende Bedenken gegen die Anwendung der H-Ionenkonzentration als Ausdruck des Gesamtumfanges der Gärungstätigkeit: Gebundene Säuren werden überhaupt nicht erfaßt, ein Zuwachs freier Säuren (z. B. flüchtiger Säuren) kann sich bis zu gewissen Grenzen überhaupt nicht in einer Änderung der H-Ionenkonzentration äußern. Und wenn gar nach ETEL das p_H der Faeces hauptsächlich durch Phosphate bedingt ist, so würden die wichtigsten Produkte der Gärung von vornherein durch die Messung der Wasserstoffionenkonzentration gar nicht ermittelt werden (FREUDENBERG und HELLER). Die Schlußfolgerung dieser Autoren ist deshalb die, daß die Nahrung auf dem Umwege über die Ermöglichung der Existenz gewisser Darmbakterientypen die Entstehung der zugehörigen Reaktionsstufe bewirkt, so daß diese uns Hinweise auf den Typus der Darmflora geben kann, auch wenn wir das Maß der Darmgärung mit der Feststellung des p_H nicht ermitteln. Die oben erwähnte Möglichkeit

der rückläufigen Alkalisierung des Stuhles bei längerem Darmaufenthalt, ferner das vereinzelte Vorkommen von alkalischen Brustmilchstühlen auch ohne Änderung des Typus der Flora, besonders bei Zufuhr unlöslicher Calciumsalze, bedeutet aber eine Einschränkung auch dieser in bezug auf die bakteriellen Vorgänge im Darm rein qualitativen Bewertung der p_{H} -Messung. Die Beziehung zwischen Reaktion und Flora muß also als eine wechselseitige Beeinflussung gedacht werden: Eine bestimmte Reaktionsstufe ermöglicht erst die Existenz einer bestimmten Bakterienart, eben derjenigen, deren Eigenwasserstoffzahl von der gegebenen Reaktion nicht allzu weit entfernt liegt. Andererseits hat jede Bakterienart unter günstigen Bedingungen des Nährbodens das Bestreben, die für ihr Wachstum optimale H-Ionenkonzentration herzustellen. Die Tatsache dieser wechselseitigen Beziehung zwischen Reaktion und Flora geht besonders deutlich aus den Untersuchungen ADAMS hervor. Die Bemerkung ADAMS, daß die Änderung der Darmflora auf den Wechsel der Wasserstoffzahl des Dickdarminhaltes zurückzuführen sei, steht nicht in Widerspruch, sondern bildet die notwendige Ergänzung zu der von ihm festgestellten Tatsache, daß die Stuhlbakterien selbst sich ihre Eigenwasserstoffzahl bilden, wenn ihnen adäquate Nährstoffe angeboten werden. Die Reaktion des Darminhaltes ist demnach ein Produkt aus Bakterienstoffwechsel und Darmfunktion, wobei letztere offenbar von dem Angebot säure- und alkalibildender Nahrung abhängig ist und sich in der Produktion von Neutralisations- und Puffersubstanzen äußert. Bei aller Würdigung der Ergebnisse der Untersuchungen von FREUDENBERG und HELLER sowie SCHEER und MÜLLER sind CZERNY und KELLER deshalb der Meinung, daß für das Verständnis physiologischer und die Erkennung pathologischer Vorgänge die Feststellung der Reaktion — auch der „wahren“ Reaktion der Faeces — keine allzu große Bedeutung hat. Ähnlich urteilt BESSAU, der die Stuhlreaktion als ein wenig zuverlässiges Kriterium zur Beurteilung der Zersetzungsprozesse im Darmkanal bezeichnet.

Viel verwickelter sind die Verhältnisse beim Erwachsenen insofern, als hier nicht einmal eine Übereinstimmung in bezug auf die Tatsachen besteht. Den in der älteren Literatur (vgl. RUBNER, SCHMIDT-STRASBURGER) immer wieder behaupteten Einfluß der Nahrung auf die Faecesreaktion konnten HOWE und HAWK nicht bestätigen. Sie fanden sowohl eine Konstanz der Stuhlreaktion derselben Versuchsperson bei verschiedener Diät und in einer 7tägigen Fastenperiode, als auch differierende Werte der Reaktion bei verschiedenen Versuchspersonen unter derselben Diät. Zu einem ähnlichen negativen Ergebnis gelangt auch ROBINSON, der nicht einmal nach Verfütterung großer Mengen von *Acidophilus*- und *Bulgaricus*-Kulturen eine Änderung der Stuhlreaktion erzielen konnte. Auch die Impfung von Faecesmaterial mit *Bacillus bulgaricus*, *acidophilus*, *mesentericus* und *Proteus vulgaris* hatte nur bei gleichzeitigem Zusatz von Milchzucker eine stärker säuernde Wirkung, die aber auch bei alleinigem Lactosezusatz, ohne Impfung, erreicht werden konnte. Der entsprechende in-vivo-Versuch: Zufuhr von Lactose bis zu 400 g täglich per os, hatte nur bei einer Überempfindlichkeit des Darmes, die sich sofort in Diarrhöe äußerte, eine Säuerung zur Folge. Ist aber die Darmmotilität unverändert geblieben, so trat auch trotz nachweisbarer reduzierender Substanzen im Stuhl und trotz deutlicher Säuerung der Faeces bei der Nachgärung keine Änderung des Faeces- p_{H} ein. Leider wurde in diesen Versuchen die Faeces bakteriologisch nicht untersucht.

Aber die Ergebnisse von RETTGER und CHEPLIN, die sowohl mit Zulagen von Lactose und Dextrin als auch durch Verfütterung von Acidophiluskulturen eine deutliche Zunahme von Acidophilus im Stuhl ohne Änderung der H-Ionenkonzentration erreichten, machen es ROBINSON wahrscheinlich, daß auch in seinen Versuchen eine Umwandlung der Intestinalflora eingetreten war. Ohne die Arbeiten von FREUDENBERG und HELLER zu kennen, unterstreicht auch ROBINSON die Bedeutung der Pufferkraft der Faeces neben der des Gehaltes an gärfähigen Substanzen. Schon dadurch wird der Auswirkung der Bakterientätigkeit (des von ihm sog. *biologischen* Faktors) ein Hindernis gesetzt. Dazu kommt aber noch der sog. *physiologische* Faktor, d. h. die alkalische Sekretion des Darmes, die eine vermehrte bakterielle Säureproduktion durch vermehrte Aktivität ausgleicht. Der für die Faecesreaktion prädominierende Einfluß dieses physiologischen Faktors erhellt nach ROBINSON auch aus folgenden Tatsachen: Die Außenseite der Faeces ist alkalischer als die inneren Partien derselben Stuhlportion, das p_H ist an beiden Enden einer Stuhlportion verschieden, so daß der längere Aufenthalt im Darne immer von einer Zunahme der Alkalinität gefolgt ist, ebenso findet eine Zunahme der Alkalinität bei Obstipation und eine Abnahme derselben bei Diarrhöe und nach Verabreichung von Laxantien statt. Sogar das alkalische Magnesiumoxyd als Laxans angewendet, erzeugt ein p_H von 5,9. Eine Zunahme der Ammoniakkonzentration als Ausdruck der vermehrten Fäulnis konnte in den Stühlen von hohem p_H nicht festgestellt werden. Auch NORGAARD und LUNDING messen der Aufenthaltsdauer der Faeces im Dickdarm eine für die Reaktion ausschlaggebende Bedeutung bei. Während aber NORGAARD der bakteriellen Wirkung nicht jede Bedeutung absprechen möchte und auf Grund der gemeinsam mit ANDERSEN ausgeführten in-vitro-Versuche über die Änderung der H-Ionenkonzentration der Faeces beim Stehen sich dahin ausspricht, daß die Änderung des p_H (wenigstens in vitro) in erster Linie vom Gehalt an aufspaltbaren Substanzen abhinge, lehnt LUNDING den Einfluß der Darmflora auf die Stuhlreaktion vollständig ab. Als ein weiteres Argument für die Bedeutung der Aufenthaltsdauer im Colon führt LUNDING den Parallelismus zwischen p_H und dem Gehalt der Faeces an Trockensubstanz an. Den säuernden Effekt von Abführmitteln (Kalomel) und umgekehrt den alkalisierenden Effekt von Opium erwähnen auch SCHEER und MÜLLER. Von pädiatrischer Seite (EITEL, SCHEER) wird besonders hervorgehoben, daß während des Aufenthaltes im Darm nicht nur eine Neutralisierung des sauren Inhaltes durch das alkalische Darmsekret, sondern auch, wenigstens teilweise, eine Resorption der sauren Ingesta erfolgt.

Die all diesen Überlegungen gemeinsame Voraussetzung ist die, daß die Reaktion des Darminhaltes zunächst sauer ist, und daß sie allmählich, hauptsächlich während der Passage durch den Dickdarm, neutralisiert bzw. alkalisiert wird. In den zahlreichen Untersuchungen über die *Reaktion des Dünndarminhaltes* beim Menschen und beim Tier ist aber ebenfalls keine Übereinstimmung zu finden. Die erste Angabe über die schwach saure Reaktion des Dünndarminhaltes bei Versuchstieren findet sich bei TIEDEMANN und GMELIN 1826 (zitiert nach GOTSCHLICH). In einer über 6 Monate währenden Beobachtungszeit haben MACFAYDEN, NENCKI und SIEBER bei einer Patientin mit einer Fistel der untersten Ileumschlinge nur ein einziges Mal neutrale, sonst aber immer saure Reaktion festgestellt, deren Ursache unzweifelhaft organische Säuren, hauptsächlich Essigsäure,

gewesen sein soll. Die Autoren betonen ausdrücklich, daß die in manchen Handbüchern vorhandene Angabe, als ob der Chymus schon im oberen Teil des Darmes neutralisiert würde und im unteren Teil des Darmes gewöhnlich alkalisch reagierte, unrichtig sei. Die alkalische Reaktion des Speisebreies beginne vielmehr erst im Dickdarm. Die Titration mit Normalalkali ergab einen durchschnittlichen Säuregrad von 1‰ Essigsäure. Dem gegenüber vertreten MATTHES und MARQUARDSEN die Ansicht, daß die Reaktion des Dünndarminhaltes alkalisch ist, und zwar vorzugsweise durch Carbonate, in zweiter Linie durch Phosphate bedingt. Sie fanden nämlich bei Anwendung einer Indicatorenreihe die Reaktion alkalisch gegen Cochenille, Methylorange und rotes Lackmoid, sauer gegen Phenolphthalein, Rosolsäure und Curcuma und wechselnd gegen Lackmus. In H-Ionenkonzentrationen bzw. in p_H ausgedrückt, würde das aber eine Reaktion von p_H 5,8—7,3, also doch eine vorwiegend saure Reaktion, ausmachen. Elektrometrisch wurde die H-Ionenkonzentration im Darmsaft des Hundes zum ersten Male von FOÀ 1906 (zitiert nach AUERBACH und PICK) gemessen und ein Wert gefunden, der in p_H umgerechnet 9,2—9,3 ergibt. AUERBACH und PICK haben 1913 den Wert von 8,3 festgestellt, der dem Alkalihydrocarbonatpunkt und dem Optimum der peptolytischen Trypsinwirkung entspricht. Diese Werte beziehen sich allerdings auf reinen Dünndarm- und Pankreassaft, der aus THIRY-VELLAScher bzw. Pankreasfistel gewonnen wurde und sind nicht ohne weiteres auf die Reaktion des Darminhaltes zu übertragen. Aber seit der Einführung der Duodenalsonde (EINHORN) und der Darmpatronenmethode (VAN DER REIS) liegen mehrere Untersuchungen über Duodenal- und Dünndarminhalt, der auf diese Weise unter verschiedenen experimentellen Bedingungen gewonnen wurde, vor. MC CLENDON und seine Mitarbeiter fanden die Reaktion im Duodenum um den Neutralpunkt schwankend mit den extremen Werten p_H 3,2—7,82, im Dünndarm hingegen in Versuchen, die sich bis zu 5 Tagen Verweildauer der Sonde erstreckten, niemals alkalische Reaktion (p_H 4,1—6,5 bzw. 4,7—6,2) und eine regelmäßige Abnahme der Acidität in den tieferen Darmabschnitten. Diese Befunde wurden von späteren Untersuchern meistens bestätigt, zum Teil wurde ihnen aber widersprochen. Gegen die stark sauern Werte im Duodenum wurde von HUME, DENIS, SILVERMAN und IRVIN geltend gemacht, daß die Versuchsanordnung, d. h. die Einführung einer Sonde, die tatsächlichen Verhältnisse nicht wiedergebe, weil sie ein langes Offenbleiben des Pylorus und dadurch eine stärkere Säuerung bedinge. Bestimmungen an einem Patienten mit Duodenalfistel mit einer speziell für diesen Zweck konstruierten Elektrode, die durch die Fistel ins Duodenum eingeführt werden konnte, haben zwar bei HUME und Mitarbeitern Werte bis p_H 8,23 ergeben, der Durchschnittswert zahlreicher Bestimmungen überschreitet aber nicht p_H 7,02. Die von VAN DER REIS mit Hilfe der Darmpatronenmethode an 63 Normalpersonen vorgenommenen Serienuntersuchungen ergaben folgende Grenzwerte:

Oberer Dünndarm	p_H 5,9—6,6.
Mittlerer Dünndarm	p_H 6,2—6,7.
Unterer Dünndarm	p_H 6,2—7,3.

Die Durchschnittswerte waren aber in allen Darmabschnitten unterhalb p_H 7. Etwas höhere obere Grenzwerte fanden OKADA und ARAI (bis 7,9 im Duodenum), MC CLURE, MONTAGUE und CAMPBELL (bis 8,26 im Duodenum), sowie BOGENDÖRFER und BUCHHOLZ im ingestafreien Darm. Es wird aber von allen genannten

Untersuchern übereinstimmend betont, daß der ingestahaltige Dünndarm in den allermeisten Fällen schwach sauer reagiere.

Daß die vorübergehend stark sauren Werte im Duodenum durch die Magensalzsäure bedingt sind, liegt auf der Hand. Aber die Reaktion im ingestafreien Dünndarm, ja sogar die nach VAN DER REIS beim Durchgang des Speisebreies für kurze Zeit auftretende Säuerung im Darm steht mit der Salzsäureproduktion im Magen sicher nicht in Zusammenhang. Super-, Sub- und Anacidität des Magensaftes sind ohne jeden Einfluß auf die Reaktionsverhältnisse im Dünndarm (VAN DER REIS, GOTSCHLICH), und ebensowenig vermögen Salzsäuregaben per os, sogar in Mengen von 200 ccm 0,57%ige HCl die Reaktion wesentlich zu verändern. Selbst bei transduodenaler Verabreichung von 150 ccm 0,29% HCl konnte GOTSCHLICH nur einen vorübergehenden säuernden Effekt auf den durch eine zweite, 50 cm unterhalb des Pylorus liegende Sonde entnommenen Dünndarminhalt beobachten. Nach etwa 20 Minuten ist die Reaktion wieder zur Norm, oder sogar ins alkalische Gebiet umgeschlagen. Einen Einfluß der *Diät* auf die H-Ionenkonzentration des Dünndarmes erwähnen nur Mc CLURE und Mitarbeiter und BOGENDÖRFER-BUCHHOLZ, die eine etwas höhere Acidität bei Eiweiß- als bei Kohlehydrat- und Fettkost erhielten. Alle anderen Untersucher, insbesondere VAN DER REIS, OKADA und ARAI bestreiten jeden Einfluß der Diät auf die Reaktion des Darminhaltes.

Es sind also andere, und zwar unbekanntere Faktoren, die die Reaktion im Dünndarm bewirken, sehr wahrscheinlich Faktoren derselben Art, die für die Reaktion des Dickdarminhaltes und der Faeces maßgebend sind. Wenn auch die Reaktion im Darm nicht so fixiert ist wie etwa im Blut, so wird doch jede Änderung derselben durch exogene Faktoren wie Diät und Säureverabreichung in verhältnismäßig kurzer Zeit ausgeglichen. Wird also das Erscheinen abnorm saurer Faeces mit der ungenügenden Alkalisierung des sauren Dünndarminhaltes infolge zu rascher Passage durch das Colon oder mit der ungenügenden Resorption der im Dünndarm gebildeten sauren Produkte erklärt, so ist dadurch die Frage nach der Ursache der Reaktion nicht beantwortet, sondern das Problem hat sich dadurch nur verschoben. Denn die schwach saure Reaktion des normalen Dünndarminhaltes ist an sich ebenso wenig geklärt wie die schwach alkalische Reaktion der normalen Faeces. Für alle endogenen Vorgänge, die die Wasserstoffionenkonzentration beeinflussen, bleibt es — wie CZERNY und KELLER sagen — zweifelhaft, was Ursache, was Wirkung ist.

In diesem Zusammenhang soll auch die Störung der Calciumresorption durch die Darmwand bei der Rachitis besprochen werden, die hauptsächlich von amerikanischen Autoren auf Grund von Tierexperimenten mit der Änderung der Reaktion des Darminhaltes und der Faeces in Zusammenhang gebracht wird. Ausgehend von der Beobachtung von ZUCKER, JOHNSON und BARNETT, daß durch eine alkalische Diät bei Ratten die Resorption von Calcium und Phosphor im Darm vermindert und dadurch Rachitis erzeugt werden kann, sowie von der Feststellung von ORR, HOLT, WILKINS und BOONE, daß die primäre Störung bei der Rachitis im Magendarmkanal und in großen Verlusten von Calcium und Phosphor im Stuhl zu suchen sei, untersuchten ZUCKER und MATZNER die Reaktion der Faeces von Ratten, bei denen experimentell Rachitis erzeugt worden war. Sie fanden eine deutliche Alkalisierung der Faeces unter der rachitogenen Diät und eine Wiederansäuerung derselben durch Ultraviolett-Bestrahlung sowie

durch perorale Verabfolgung von Lebertran oder dessen aktivem Prinzip. Die weitgehende Abhängigkeit der Calciumresorption von der Reaktion des Mediums haben IRVING und FERGUSON auch bei Hunden und Kaninchen festgestellt. ABRAHAMSON und MILLER haben bei rachitischen Ratten den Anstieg des p_H bereits im Dünndarm gefunden, also in demjenigen Abschnitt des Darmtractus, der nach BERGHEIM für die Resorption des Calciums die größte Bedeutung hat. Zulage von Lebertran zur rachitogenen Kost hatte auch in ihren Versuchen regelmäßig einen Umschlag der Reaktion zur normalen Acidität zur Folge. JEPHCOTT und BACHARACH haben in ausgedehnten Versuchsreihen diese Ergebnisse bestätigt und sehen sogar in der Wiederansäuerung der Faeces eine spezifische Wirkung des Vitamins D, die nicht nur qualitativ als Test für das Vorhandensein des Vitamins D von ihnen gebraucht, sondern auch zu einer quantitativen Schätzungsmethode ausgebaut werden konnte. Nach den Befunden von JEPHCOTT und BACHARACH soll sich nämlich das Ausmaß der p_H -Erniedrigung der Faeces als eine Funktion der Menge des verabreichten Vitamin D erwiesen haben. Die Brauchbarkeit dieses Tests, wenigstens in qualitativer Beziehung, wurde von YODER, REDMAN, WILLIMOT und WOKES, TISDALL und PRICE, OSER bestätigt, vom letztgenannten Autor allerdings nur unter der Voraussetzung, daß auch andere Faktoren, die für die Reaktion der Faeces von Einfluß sein können, mitberücksichtigt werden, da er die Spezifität der säuernden Wirkung für das Vitamin D bestreitet. SHOHL und BING betonen andererseits, daß die Rachitis unter anderer Therapie auch ohne Ansäuerung der Faeces abheilen könne, daß also die Reaktionsänderung in den Faeces kein obligates Symptom der heilenden Rachitis sei, geben aber zu, daß sie den von ZUCKER und MATZNER festgestellten Effekt der Lebertranmedikation in ihren Tierversuchen bestätigen konnten. Auch bei der experimentellen Rachitis der Hunde und deren Behandlung mit Lebertran wurde von GRAYZEL und MILLER derselbe Befund erhoben. Umgekehrt haben HARRIS und MOORE eine abnorme Erniedrigung der Durchschnittswerte des Faeces- p_H bei Zufuhr von bestrahltem Ergosterin im Überschuß (Hypervitaminose) beobachtet. Bei rachitischen Kindern hat REDMAN zwar keine Korrelation zwischen dem p_H -Wert der Faeces und den verschiedenen Stadien der Erkrankung, aber doch einen „bestimmten Grad von Korrelation“ zwischen p_H und Calciumgehalt der Faeces festgestellt. Nach der Behandlung mit bestrahltem Cholesterin sollen die Faeces immer ein p_H unter 7 aufgewiesen haben. Eine Zunahme der Titrationsacidität kindlicher Stühle unter dem Einfluß von Vitamin D hat FLAMINI bereits 1926 regelmäßig feststellen können.

Wenn nun in allen diesen Versuchen von dem Zusammenhang zwischen der erhöhten Alkalinität der Faeces oder des Darminhaltes und der verminderten Calciumresorption im Darm bzw. dem stärkeren Calciumverlust durch den Stuhl die Rede ist, so wird dieser Zusammenhang von allen Autoren so verstanden, daß dabei die Änderung der Reaktion der Störung der Calciumresorption kausal übergeordnet ist. Die Reaktionsänderung und die ihr zugrunde liegende vermehrte Alkaliauscheidung durch den Darm ist aber ihrerseits weder durch exogene Faktoren, deren schädliche Wirkung unmittelbar den Darm trifft, bedingt, noch ist sie die Folge einer endogenen, *lokalen* Störung der Darmfunktion. Sie ist vielmehr nach der teilweise ausdrücklich geäußerten (vgl. besonders GRAYZEL und MILLER), teilweise stillschweigend übernommenen Ansicht der genannten Autoren der Ausdruck einer Gleichgewichtsänderung im Säure-Basenhaushalt,

bei der dem Darm die Aufgabe vermehrter Alkaliauscheidung zufällt. Es ist hier nicht der Ort, die Bedeutung dieser Ergebnisse für das Verständnis der Pathogenese der Rachitis zu diskutieren. Unter den deutschen Forschern lehnt sie GYÖRGY, der die Genese der rachitischen Hypophosphatämie und Hypocalcämie nicht in behinderter Calciumresorption, sondern in Vorgängen des intermediären Stoffwechsels des inneren Zellebens sieht, als inkonstant und unspezifisch ab. SCHIFF macht auf den Widerspruch zwischen den Befunden von ZUCKER, JOHNSON und BARNETT und der Tatsache der rachitischen Acidose aufmerksam. Prinzipiell ist aber durch die Ergebnisse der amerikanischen Autoren die Frage nach der Rolle des Darmes im Säure-Basenhaushalt, genauer ausgedrückt: die Frage nach der direkten regulatorischen Funktion des Darmes im Säure-Basenhaushalt des Gesamtorganismus und ihrer Bedeutung für die H-Ionenkonzentration der Faeces aufgeworfen. Die längst bekannte Bedeutung des Darmes als eines Excretionsorganes für manche Kationen, insbesondere Erdalkalien, berührt ja den Säure-Basenhaushalt nur indirekt.

Dieses Problem ist mit den Methoden der analytischen Chemie von SHOHL und SATO angegangen worden. In Bilanzversuchen über den Mineralstoffwechsel gesunder künstlich ernährter Säuglinge, in denen Anionen und Kationen in Säure- oder Basennormalitäten ausgedrückt wurden, fanden sie, daß normalerweise der Überschuß basischer Valenzen der Nahrung durch den Darm, daß ferner Säurezulagen durch die Niere und Alkalizulagen teils durch die Niere, teils durch den Darm ausgeschieden werden. Den Versuch, die Bedeutung des Darmes für die Regulation des Säure-Basenhaushaltes aus der H-Ionenkonzentration der Faeces abzuleiten, hat aber schon einige Jahre vorher YLPPÖ unternommen. Auch er hat — wie bereits erwähnt — vikariierende Wechselbeziehungen zwischen Niere und Darm angenommen, in bezug auf deren Richtung aber einen Unterschied im Verhalten des natürlich und des künstlich ernährten Säuglings festgestellt. Die Reaktion der Faeces ist beim Brustkind sauer, die des Urins alkalisch, beim Flaschenkind umgekehrt. Es hängt also nach YLPPÖ bei Nahrungszufuhr von der Art der Nahrung ab, welcher von den beiden Ausscheidungswegen: Niere und Darm, in erster Linie in Anspruch genommen wird. Im Hungerzustande soll die Ausscheidung der freien H-Ionen ziemlich ausschließlich der Niere zufallen.

Beim Erwachsenen ist dieser Frage auf Veranlassung LÖFFLERS HELZER nachgegangen. Eine frühere Beobachtung SCHAUDTS, daß nach Säuregabe per os die H-Ionenkonzentration im Stuhl ansteigt, diente ihm als Ausgangspunkt für seine experimentellen Untersuchungen. Die von SCHAUDT festgestellte Reaktionsänderung, als gegeben vorausgesetzt, läßt folgende Erklärungsmöglichkeit offen: Die Säuerung in den tieferen Darmpartien könnte durch einfache Diffusion der H-Ionen in analer Richtung bewirkt werden, oder sie könnte die Folge der durch die Säure bewirkten Beschleunigung der Peristaltik und der dadurch verminderten Alkalisierung durch den Darmsaft sein, oder es könnte sich schließlich dabei um Resorption von H-Ionen durch die Darmwand im oralen und gleichzeitige regulierende Ausscheidung derselben im analen Darmabschnitt handeln. Die von HELZER angewendete Versuchsanordnung gestaltete sich folgendermaßen: Zwei darmgesunden Versuchspersonen, von denen eine bestimmte Standardkost eingehalten wurde, wurde per os und intravenös Säure (als primäres Natriumphosphat oder Salzsäure) und Alkali (als Natrium bicarbonicum)

zugeführt und gleichzeitig der Stuhl mit Carmin bzw. Indigo abgegrenzt. Aus der Tatsache, daß die Reaktionsänderung der Faeces — wie bei SCHAUDT — jeweils vor dem Erscheinen des gleichzeitig verabfolgten Farbstoffes zu beobachten war, daß sie sich ferner auch bei intravenöser Zufuhr von Säure bzw. Alkali ohne Änderung der Aufenthaltsdauer der Faeces im Dickdarm einstellte, glaubt HELZER den Schluß ziehen zu dürfen, daß die eintretende Reaktionsänderung als Ausdruck einer aktiven, regulatorischen Funktion der Darmwand zu betrachten sei, daß mit anderen Worten, sich das Darmepithel an der Regulation der H-Ionenkonzentration des Gesamtorganismus beteilige, wenn auch über den Umfang dieser Beteiligung die Resultate keinen bestimmten Aufschluß gäben (vgl. auch LÖFFLER). Die gleichzeitige Kontrolle des p_H der Faeces und des Urins in den Versuchen HELZERS ergab ein prompteres Ansprechen der normalerweise meist sauern Urinreaktion auf Zufuhr von Alkali, während umgekehrt auf orale und parenterale Zufuhr von Säure hauptsächlich die Darmwand mit Verstärkung der Stuhlacidität reagierte. Zur Regulierung eines Überschusses oder eines Mangels an H-Ionen im Organismus scheint sich also dasjenige Ausscheidungsorgan jeweils besser zu eignen, dessen Sekrete bzw. Excrete im entsprechenden Moment eine möglichst entgegengesetzte Reaktion zeigt. Daß SHOHL und SATO auf Grund ihrer Bilanzbestimmungen zu einem anderen Ergebnis bezüglich des Weges, auf dem saure und alkalische Valenzen zur Ausscheidung kommen, gelangt sind, wurde bereits oben erwähnt.

Die Beweiskraft der Ergebnisse HELZERS wurde in der Folge durch SCHEER und seinen Mitarbeiter KATZENSTEIN bestritten. Ihre Einwände sind teils sachlicher, teils methodischer Natur. An Säuglingen konnte nämlich von ihnen bei Darreichung auch sehr großer Dosen Salzsäure (bis 40 ccm n-HCl) bzw. Natrium bicarbonicum (2—3 g) keine Änderung des Stuhl- p_H erzielt werden, falls keine Beschleunigung der Peristaltik eingetreten war. Im letzteren Falle trat aber auch nach Zulage von Natrium bicarbonicum Säuerung der Faeces ein. Die abweichenden Befunde in den Versuchen HELZERS und SCHAUDTs werden von SCHEER und KATZENSTEIN auf die von den Erstgenannten angewendete Methodik, insbesondere auf die bei der colorimetrischen p_H -Messung notwendige hohe Verdünnung zurückgeführt. Bei dieser Verdünnung soll nämlich lediglich das p_H des Verdünnungswassers gemessen werden, das je nach seinem Kohlensäuregehalt ziemlich stark in seinem p_H schwanke. In den Versuchen von SCHEER und KATZENSTEIN wurde hingegen das p_H der Stuhlausschwemmung elektrometrisch in Verdünnungen von nur 1 : 5 bestimmt und, wie gesagt, durch Säure- oder Alkalizufuhr nicht alteriert gefunden.

Die Frage nach der Bedeutung der Verdünnung in der Methodik der p_H -Messung, die in der Auseinandersetzung von SCHEER und KATZENSTEIN aufgerollt wurde, ist aber im Grunde nichts anderes als die Frage nach der Pufferung der Faeces. Es ist ja eine der wichtigsten Eigenschaften einer Pufferlösung, daß ihre H-Ionenkonzentration von der Verdünnung weitgehend unabhängig ist. In den methodischen Erörterungen über die Zulässigkeit höherer Verdünnungen bei der p_H -Messung von Stuhlaufschwemmungen wird in der Tat auf den genügenden Gehalt der Faeces an Puffern, insbesondere primären und sekundären Phosphaten, hingewiesen (DAVIDSOHN und ROSENSTEIN, SCHAUDT, BACHARACH und JEPHCOTT, OSER). Ist aber der Stuhl bzw. die zur Untersuchung gelangende

Stuhlaufschwemmung als ein gut gepuffertes Milieu zu betrachten, so wird definitionsgemäß eine gewisse Zufuhr von sauren oder basischen Valenzen sich überhaupt nicht in einer Änderung der H-Ionenkonzentration bemerkbar machen, sondern zunächst nur eine Abnahme der Pufferkonzentration bedingen. Der Gehalt an sauren oder basischen Valenzen würde demnach durch das p_H , genauer gesagt durch die bloße p_H -Bestimmung, ohne gleichzeitige Messung der Pufferkonzentration nicht ermittelt werden und somit wäre der Wert der Messung der H-Ionenkonzentration der Faeces überhaupt in Frage gestellt. Das Problem der Pufferung, das früher, im Anschluß an die Gedankengänge von SCHEER und MÜLLER, FREUDENBERG und HELLER, in seiner speziellen Bedeutung für das Verhältnis zwischen meßbarer H-Ionenkonzentration und dem Gehalt an Gärungssäuren berührt wurde, tritt uns jetzt in seiner ganz prinzipiellen Bedeutung für das Verhältnis zwischen H-Ionenkonzentration und Gehalt an sauren und alkalischen Valenzen überhaupt entgegen.

Die genannten Autoren haben nun versucht, die Pufferung der Faeces durch Titration zu ermitteln. FREUDENBERG und HELLER bilden als Paradigma eine ziemlich gradlinig verlaufende Titrationskurve ab, die bei einem p_H von 4—5 einen scharfen Knick aufweist. SCHEER und MÜLLER haben, von der Frage nach dem Einfluß der bakteriellen Gärung und Fäulnis auf die Stuhlacidität ausgehend, den Begriff des „Pufferindex“ oder der „speziellen Kapazität“ aufgestellt, d. h. der Menge von Kubikzentimetern n/20-Säure bzw. -Lauge, die nötig ist, um in einer bestimmten Stuhlmenge die Reaktion von p_H 3,5 (Endwert der Reaktion, der in einer Milchzuckerbouillon durch Stuhlflora erreicht wird) bzw. 8,5 (Endwert der Reaktion einer Colikultur in einem zuckerfreien Nährboden) zu erreichen. Sie fanden, ebenso wie FREUDENBERG und HELLER, einen gewissen Parallelismus zwischen H-Ionenkonzentration und Pufferkapazität, indem hohe Acidität mit niedrigem Pufferindex einherging und umgekehrt. Die Pufferkraft („buffer power“) des Stuhles des Erwachsenen wurde von ROBINSON, ebenfalls im Hinblick auf das Bakterienwachstum, mit der Pufferkraft von Bouillon auf Grund von Titrationskurven verglichen. *Systematische* Untersuchungen über die Pufferung der Faeces, das Verhältnis von H-Ionenkonzentration und Pufferung, die Änderung der Pufferung unter experimentellen Bedingungen, liegen aber bis jetzt nicht vor. Der Vollständigkeit halber sei nur erwähnt, daß MC CLURE und Mitarbeiter am Duodenalinhalt keine Abhängigkeit von p_H und Pufferwert („buffer value“ in der Definition von VAN SLYKE) feststellen konnten.

Die Pufferung der Faeces bietet aber schon von der rein physikalisch-chemischen Seite die Besonderheit, daß die Stuhlaufschwemmung kein homogenes sondern ein heterogenes System mit einer gelösten und einer ungelösten Phase darstellt. Beim Zusatz von Säure oder Lauge wird nun der Widerstand gegen die Reaktionsänderung, d. h. die Pufferung, nicht nur durch die gelösten Bestandteile, sondern auch durch den Bodenkörper gesetzt, indem entweder ein Teil des zugeführten Ions in die feste Phase übergeht und dadurch aus der Lösung verschwindet oder aber ein Teil des Bodenkörpers in die Lösung eintritt und so die Reaktion der gelösten Phase beeinflußt (*Phasenpufferung*, KLINKE). In früheren Mitteilungen habe ich an Modellversuchen den Einfluß eines Bodenkörpers, speziell des auch im Stuhl reichlich vorhandenen sekundären und

tertiären Calciumphosphats auf die H-Ionenkonzentration und die Pufferkapazität der über ihnen stehenden gelösten Phase studiert. Das Ergebnis dieser Untersuchungen sei hier kurz zusammengefaßt wiedergegeben. Saure Pufferlösungen (Essigsäure-Acetat- und Milchsäure-Lactat-Puffer) von verschiedenem Ausgangs- p_H , sowie Lösungen von Natronlauge von verschiedener Konzentration wurden mit sekundärem und tertiärem Calciumphosphat geschüttelt, nach Eintritt des Gleichgewichts zwischen Lösung und Bodenkörper filtriert und im Filtrat das p_H nochmals bestimmt. Es zeigte sich, daß die H-Ionenkonzentration einer definierten Puffer- oder Laugenlösung, die mit einem Bodenkörper im Gleichgewicht steht, durch diesen Bodenkörper weitgehend beeinflußt wird. Die Richtung und der Grad der Veränderung, die das ursprüngliche p_H der Lösung erleidet, hängt einerseits von der Lage desselben, der Konzentration der Lösung und bei Puffergemischen auch von der chemischen Natur des gelösten Säureanions, andererseits von der chemischen Natur des Bodenkörpers ab. So wird beispielsweise bei einem Essigsäure-Acetatpuffer vom Ausgangs- p_H 4,54 (vgl. Tabelle 1) und 5,25 durch Schütteln mit sekundärem und tertiärem Phosphat die H-Ionenkonzentration gegen die alkalische Seite verschoben. Bei einem Acetatpuffer vom Ausgangs- p_H 5,96 ist die Alkalisierung nur noch beim sekundären Phosphat zu sehen, während das tertiäre Phosphat umgekehrt eine Verschiebung des p_H gegen die saure Seite bewirkt. Liegt aber das p_H der ursprünglichen Pufferlösung noch höher, bei 6,38, so wirkt auch der Zusatz von sekundärem Phosphat säuernd (vgl. Tabelle 2). In alkalischen Lösungen, d. h. in verschiedenen Laugenverdünnungen, war die Richtung der Änderung der H-Ionenkonzentration immer dieselbe, nämlich nach der sauren Seite hin. Im stark alkalischen Gebiet, d. h. bei hoher Laugenkonzentration, ist die Änderung des p_H durch beide Phosphate gering. Im weniger alkalischen Gebiet ist die Säuerung hingegen sehr ausgesprochen, und zwar beim besser löslichen und eine saure Valenz enthaltenden sekundären Phosphat stärker als beim tertiären Phosphat. Betrug das p_H der reinen Laugenverdünnung 8,35, ein Wert, der in einem biologischen Milieu, speziell in den Faeces, vorkommen kann, so wurde diese alkalische Lösung durch sekundäres Calciumphosphat als Bodenkörper auf p_H 6,04, durch tertiäres Calciumphosphat auf 5,76 angesäuert.

Tabelle 1.

	Verdünnung	p_H	Mit sek. Calcium- phosphat geschüttelt p_H	Mit tert. Calcium- phosphat geschüttelt p_H
1,9-n. Essigsäure + 1-n. NaOH zu gleichen Teilen	1 : 1	4,54	4,57	4,61
	1 : 2	4,59	4,65	4,63
	1 : 4	4,61	4,75	4,74
	1 : 8	4,62	4,87	4,93
	Chinhydronelektrode	1 : 16	4,62	5,09
1 : 32		4,65	5,29	5,13
1 : 64		4,65	5,53	5,20

Tabelle 2.

	Verdünnung	p _H	Mit sek. Calcium- phosphat geschüttelt p _H	Mit tert. Calcium- phosphat geschüttelt p _H
99 ccm 1-n. Essigsäure + 96 ccm 1-n. NaOH	1 : 1	6,38	6,43	6,05
	1 : 2	6,37	6,40	5,91
	1 : 4	6,38	6,35	5,82
	1 : 8	6,38	6,29	5,71
Wasserstoffelektrode	1 : 16	6,41	6,25	5,62
	1 : 32	6,43	6,22	5,56
	1 : 64	6,47	6,21	5,52
	1 : 128	6,49	6,23	5,49
	1 : 256		6,20	5,48

Tabelle 3. Titrationswerte von:

	Essigsäure- Acetatpuffer p _H	Derselbe Puffer mit 0,2 g Ca ₃ (PO ₄) ₂ p _H	Derselbe Puffer mit 0,05 g Ca ₃ (PO ₄) ₂ p _H	Derselbe Puffer mit 0,2 g Ca ₃ (PO ₄) ₂ geschüttelt und filtriert p _H
5 g + 0,1 ccm n. HCl	5,62	5,62	5,64	5,57
5 g + 0,2 „	5,35	5,40	5,39	5,35
5 g + 0,3 „	5,12	5,23	5,23	5,18
5 g + 0,4 „	4,94	5,09	5,04	5,03
5 g + 0,5 „	4,87	4,98	4,93	4,91
5 g + 0,6 „	4,76	4,87	4,81	4,79
5 g + 0,7 „	4,62	4,78	4,69	4,68
5 g + 0,8 „	4,48	4,67	4,57	4,57
5 g + 0,9 „	4,37	4,57	4,47	4,45
5 g + 1,0 „	4,21	4,47	4,35	4,33
5 g + 1,1 „	4,06	4,37	4,23	4,21
5 g + 1,2 „	3,86	4,25	4,09	4,08
5 g + 1,3 „	3,56	4,13	3,94	3,89
5 g + 1,4 „	2,81	4,01	3,77	3,64
5 g + 1,5 „	1,99	3,88	3,54	3,20
5 g + 1,6 „	1,64	3,72	3,24	2,32
5 g + 1,7 „	1,49	3,55	2,67	1,83
5 g + 1,8 „	1,34	3,37	2,29	1,61
5 g + 1,9 „		3,25	2,02	1,46
5 g + 2,0 „		3,08	1,80	1,34
5 g + 2,1 „		2,87	1,59	
5 g + 2,2 „		2,74	1,43	
5 g + 2,4 „		2,48		
5 g + 2,6 „		2,24		
5 g + 2,8 „		2,08		
5 g + 3,0 „		1,94		
5 g + 3,2 „		1,79		
5 g + 3,4 „		1,67		
5 g + 3,6 „		1,52		
5 g	6,37	6,20	6,31	6,20
5 g + 0,1 ccm n. NaOH	12,02	9,14	11,61	11,63
5 g + 0,2 „	12,37	11,99	12,26	12,23
5 g + 0,3 „	12,49	12,33	12,49	12,46

Auf die aus den Löslichkeitsverhältnissen abgeleitete Erklärung dieses merkwürdigen Verhaltens der Phosphate soll hier nicht eingegangen werden.

Festzuhalten ist aber das Ergebnis, daß der Bodenkörper eines heterogenen Systems selbst als Puffer wirkt, der bestrebt ist, in jeder über ihm stehenden Lösung die H-Ionenkonzentration herzustellen, die in seiner reinen wässrigen Lösung herrscht (für das sekundäre Calciumphosphat 6,07—6,19, für das tertiäre Calciumphosphat 5,48—5,60). Es ist ganz besonders zu beachten, daß die Kapazität dieses Puffers kaum wesentlich verändert wird, so lange Bodenkörper überhaupt vorhanden ist (KLINKE). Aufschluß darüber erteilt die Tabelle 3 (siehe S. 279) und die Abb. 1 a—c (siehe S. 280 u. 281).

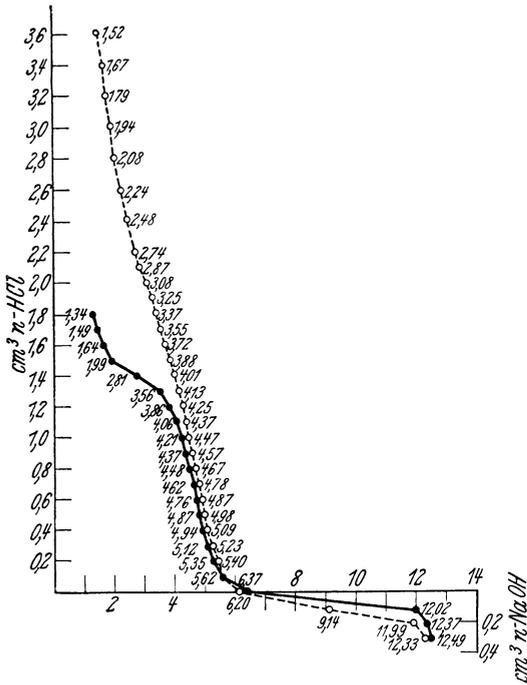


Abb. 1 a. Titrationskurve von je 5 g.
 — Essigsäure = $\frac{1}{32}$
 - - - Dasselbe mit $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (2:50)

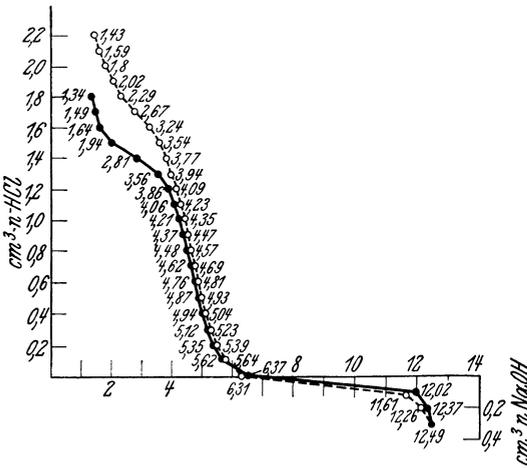


Abb. 1 b. Titrationskurve von je 5 g.
 — Essigsäure = $\frac{1}{32}$
 - - - Dasselbe mit $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (0,5:50)

Es wurden dabei die Zusätze von Säure und Lauge auf der Ordinaten- und die Änderung des pH auf der Abszissenachse aufgetragen. Die Neigung der erhaltenen Titrationskurve gegen die Abszissenachse zeigt den „Pufferungsgrad“ und die Größe des bis zur Erschöpfung des Puffers verbrauchten Säure- oder Laugenzusatzes (erkennbar an einem Wendepunkt der Kurve), die „Pufferkapazität“ an (KOPPEL und SPIRO, LEUTHARDT). Der Pufferungsgrad des heterogenen Puffersystems weicht nun von dem des reinen Essigsäure-Acetatpuffers nur wenig ab. Der Neigungswinkel des steilen Kurvenastes wird durch den Zusatz von Calciumphosphat nur wenig größer. Wesentlich steiler hingegen der Verlauf des flachen Kurvenastes, die Distanz zwischen dessen beiden Wendepunkten wird kleiner, um schließlich bei sehr hoher Konzentration des Bodenkörpers (wie in Kurve 1a) fast auf 0 zu sinken. Mit anderen Worten: Durch entsprechend

Es wurden dabei die Zusätze von Säure und Lauge auf der Ordinaten- und die Änderung des pH auf der Abszissenachse aufgetragen. Die Neigung der erhaltenen Titrationskurve gegen die Abszissenachse zeigt den „Pufferungsgrad“ und die Größe des bis zur Erschöpfung des Puffers verbrauchten Säure- oder Laugenzusatzes (erkennbar an einem Wendepunkt der Kurve), die „Pufferkapazität“ an (KOPPEL und SPIRO, LEUTHARDT). Der Pufferungsgrad des heterogenen Puffersystems weicht nun von dem des reinen Essigsäure-Acetatpuffers nur wenig ab. Der Neigungswinkel des steilen Kurvenastes wird durch den Zusatz von Calciumphosphat nur wenig größer. Wesentlich steiler hingegen der Verlauf des flachen Kurvenastes, die Distanz zwischen dessen beiden Wendepunkten wird kleiner, um schließlich bei sehr hoher Konzentration des Bodenkörpers (wie in Kurve 1a) fast auf 0 zu sinken. Mit anderen Worten: Durch entsprechend

gewählte Mengen des Bodenkörpers kann die Pufferkapazität eines Gemisches beliebig, praktisch bis zur Unerschöpfbarkeit des Puffers, vergrößert werden.

In diesen Versuchen wurde die Zusammensetzung des Acetatpuffers absichtlich so gewählt, daß dessen p_H durch Zugabe des Phosphats sinkt (von 6,37 auf 6,2 bzw. 6,31). Trotz Steigerung der Acidität kann also ein Bodenkörper gleichzeitig die Säurekapazität eines heterogenen Systems erhöhen, ein wichtiger Hinweis darauf, daß in einem biologischen Substrat die p_H -Bestimmung allein über die wirklichen Aciditätsverhältnisse nur wenig aussagt.

In der Bodenkunde, deren Gegenstand, der Boden, in chemischer und physikalisch-chemischer Beziehung große Ähnlichkeit mit den Faeces aufweist, sind die Tatsachen, wenn auch nicht der Begriff der Phasenpufferung, in ihrer praktischen Bedeutung längst bekannt. Hier ist ja für die Phasenpufferung — wie KLINKE sich ausdrückt — Bodenkörper im eigentlichen Wortsinn vorhanden. Das Auftreten freier Säure durch Austausch selbst zwischen neutralen Böden und Neutralsalzen und ihre quantitative Erfassung durch die Bestimmung des sog. Säuregrades nach BAUMANN-GULLY gehört deshalb ebenso zur physikalisch-chemischen Definition eines Bodens, wie die p_H -Messung in der Bodenaufschwemmung. Die Methode von BAUMANN-GULLY stellt ja nichts anderes dar als eine indirekte Titration der in der festen Phase befindlichen Humussäuren mittels der durch sie aus dem zugefügten Acetat in Freiheit gesetzten gelösten Essigsäure (WIEGNER und GESSNER).

Wenn nun die Änderung der aktuellen Reaktion und die Änderung der Pufferung in einem heterogenen System nicht gleichsinnig zu erfolgen brauchen, so haben alle Versuche, aus der Wasserstoffionenkonzentration eines Sekretes oder Excretes, also auch der Faeces, auf die Lage des Säurebasenhaushaltes im Gesamtorganismus zu schließen, nur einen fraglichen Wert. Eine aktive Ausscheidung von tertiärem Calciumphosphat durch den Darm, die für den Organismus eine Befreiung von einem Überschuß an basischen Valenzen bedeuten würde, könnte unter Umständen, d. h. bei einem bestimmten Ausgangs- p_H des Darminhaltes, eine Ansäuerung der Faeces bedingen und damit eine acidotische Stoffwechsellage vortäuschen.

In Wirklichkeit liegen aber in den Faeces noch weit kompliziertere Verhältnisse als in den einfachen Modellversuchen vor. In der gelösten Phase finden sich verschiedene H- und OH-Ionen liefernde Verbindungen und ebenso verschiedene,

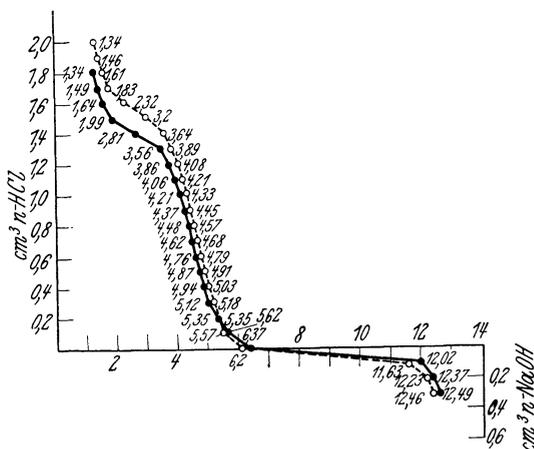


Abb. 1c. Titrationskrurve von je 5 g.

— Essigsäure = $\frac{1}{32}$
Acetat

--- Dasselbe mit $Ca_3(PO_4)_2$ (2:50)
geschüttelt und filtriert.

Abb. 1a — c. Nach KARTAGENER. (Helv. chim. Acta 11 (1928.))

zum Teil unbekannte Substanzen im Bodenkörper (gebundene und freie Fett- und andere organische Säuren, Eiweiß und Eiweißabbauprodukte, Carbonate, Phosphate). Neben dem chemischen Vorgang des Ionenaustausches innerhalb derselben Phase und des Ionenaustritts von Phase zu Phase kommt auch eine Pufferung durch den physikalischen Vorgang der Adsorption in Betracht (vgl. LÖFFLER und SPIRO). Was für einen Erkenntniswert kann nun bei diesem fast unübersehbaren Heer von Verbindungen und verschieden gerichteten Vorgängen eine einfache p_H -Bestimmung haben und was für Schlüsse kann sie zu ziehen erlauben?

Die vorliegende Arbeit hat deshalb zunächst eine neben der p_H -Messung systematisch durchgeführte Bestimmung der Pufferkapazität der Faeces, die unter verschiedenen physiologischen und experimentellen Bedingungen gewonnen wurden, zum Ziel. Durch gleichzeitige elektrometrische Titration von Stuhlaufschwemmungen mit und ohne Bodenkörper (native Stuhlaufschwemmung und Zentrifugat) soll auch die Richtung und das quantitative Ausmaß der Phasenpufferung in den Faeces festgestellt werden. In den meisten untersuchten Stuhlproben wurde ferner der Gehalt an Calcium- und Phosphationen, deren eminente Bedeutung als puffernde Bodenkörper die angestellten Modellversuche dargelegt haben, analytisch bestimmt, ebenso die in der Physiologie des Säuglingsdarmes eine bedeutende Rolle spielenden organischen Säuren nach einer modifizierten Methode von VAN SLYKE und PALMER. Schließlich wurden die experimentellen Untersuchungen HELZERS über den Einfluß von Säure- und Alkalizufuhr auf die Stuhlacidität mit einer einwandfreieren Methodik und unter Mitberücksichtigung der Pufferung wiederholt.

II. Methodik.

Die Verarbeitung der Stühle¹ erfolgte in möglichst frischem Zustand. Falls dies nicht anging, wurden die Stühle sofort auf Eis gestellt, um sekundäre Zersetzungen tunlichst zu vermeiden. Eine wesentliche Änderung des p_H beim Stehen tritt nicht ein. In eigens daraufhin gerichteten Untersuchungen hat ROBINSON nach 24stündigem Aufbewahren von unverändertem Faecesmaterial bei 37° eine maximale Differenz von 0,2 p_H , ANDERSEN und NORGAARD unter denselben Bedingungen eine Differenz von 0 bis — 0,6 bzw. + 0,8 p_H festgestellt. Die Faeces wurden zuerst in der Schale gleichmäßig verrieben, dann mit destilliertem, aufgekochtem Wasser eine Aufschwemmung von 1 Teil Stuhl auf 4 Teile Wasser hergestellt, nochmals in der Reibschale homogenisiert und $\frac{5}{4}$ Stunden im Schüttelapparat geschüttelt. Dadurch ist oft, wenn auch lange nicht immer, ein Gleichgewicht zwischen fester und flüssiger Phase eingetreten. 5 g dieser Aufschwemmung 1 : 4 = 1 g Stuhl wurden zur p_H -Bestimmung und gleich anschließender elektrometrischer Titration mit n-NaOH in Intervallen von 0,1 ccm, eine andere gleich große Menge zur Titration mit n-HCl verwendet. Der Anteil der Pufferung durch den Bodenkörper, d. h. die Phasenpufferung, wurde auf die Weise zur Darstellung gebracht, daß gleichzeitig auch eine Titrationskurve der gelösten

¹ Für die freundliche und bereitwillige Unterstützung bei der Beschaffung des Materials bin ich den Herren Prof. STAHELIN, Direktor der Medizinischen Klinik Basel, Dr. HOTTINGER (Kinderspital Basel), Dr. LÜTHOLD (Medizinische Poliklinik Zürich), Dr. HERMANN MEYER (Frauenspital Basel), sowie Herrn WENDNAGEL, Direktor des Zoologischen Gartens, Basel, zu großem Dank verpflichtet.

Phase ohne Bodenkörper angelegt wurde. Zu diesem Zwecke wurde ein Teil der Stuhlaufschwemmung durch $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde dauerndes scharfes Zentrifugieren vom Bodenkörper befreit und je 5 g des Zentrifugates mit n-NaOH und n-HCl in den gleichen Intervallen elektrometrisch titriert. Die graphische Darstellung der Titrationskurven erfolgte im Anschluß an LEUTHARDT und MOSER in der Weise, daß die p_H -Werte auf der Abszissen-, die Mengen der zugeführten Laugen und Säuren auf der Ordinatenachse aufgetragen wurden. Dadurch ist der Pufferungsgrad im jeweiligen Punkt der Kurve an dem Winkel, den dieselbe mit der Abszissenachse bildet, d. h. an der Steilheit der Kurve, erkennbar.

Die Wasserstoffkonzentrationskette wurde in der bekannten MICHAELISSchen Anordnung angewendet. Als Bezugselektrode diente die gesättigte Kalomel-elektrode. Das Ausgangs- p_H und die Titrationswerte im alkalischen Gebiet wurden mit der Wasserstoffelektrode mit strömendem Wasserstoff, die Titrationswerte im sauren Gebiet mit der Chinhydronelektrode gewonnen. Letztere wird von ROBINSON und NORGAARD für die Messung der Wasserstoffionenkonzentration in den Faeces besonders empfohlen. Sie hat auch uns ausgezeichnete Dienste geleistet und ist eigentlich überall dort, wo es sich nur um die p_H -Messung handelt, wegen der Raschheit, mit der sich das Potential einstellt, die Methode der Wahl. Da aber p_H 9 die obere Grenze des Anwendungsbereiches der Chynhidronmessung auch in gut gepufferten Lösungen darstellt und deshalb für die Titration im alkalischen Gebiet auf die Wasserstoffelektrode nicht verzichtet werden konnte, habe ich auch das Ausgangs- p_H der Aufschwemmungen und der Zentrifugate mit dieser Elektrode bestimmt. Bei der Anwendung des strömenden Wasserstoffes mußte allerdings die geringe Reaktionsänderung durch den Verlust an Kohlensäure in Kauf genommen werden. Ich konnte mich um so eher dazu entschließen, als der CO_2 -Verlust ohnehin durch das langdauernde Schütteln der Aufschwemmung unvermeidlich war und der Fehler, der durch diesen Verlust entsteht, viel kleiner ist als der Fehler, der in Anbetracht der großen Bedeutung des Bodenkörpers für die Reaktion der gelösten Phase und der Langsamkeit, mit der in frisch bereiteten Stuhlaufschwemmungen das Gleichgewicht zwischen beiden Phasen sich einstellt, durch das Unterlassen des Schüttelns hätte entstehen müssen.

Die Bestimmung von Calcium und Phosphor erfolgte in der Absicht, die Rolle dieser beiden, im Modellversuch sich so überaus wirksam erweisenden Bestandteile eines Bodenkörpers, für die Phasenpufferung im gegebenen Material zu erforschen und etwaigen sich dabei ergebenden Gesetzmäßigkeiten nachzugehen. Da es sich in Analogie zu den Modellversuchen nur um den Phosphat-Phosphor handelte, wurde von einer Veraschung abgesehen und folgenderweise vorgegangen: 5 g der Stuhlaufschwemmung 1 : 4 wurden mit 5 ccm 15%iger Trichloressigsäure versetzt, mit Wasser auf 25 ccm aufgefüllt und mindestens 12 Stunden stehen gelassen, dann zentrifugiert und in einem aliquoten Teil des Zentrifugats das Calcium nach der Methode von KRAMER und TISDALL, der Phosphor nach FISKE und SUBARROW bestimmt. Die Umrechnung erfolgte in Milliäquivalente Ca^{++} und Phosphat pro 1 g Stuhl, wobei das Phosphat in Anbetracht dessen, daß es sich nur um Vergleichswerte handelte, immer als dreiwertig (PO_4''') gerechnet wurde.

Die Methode der Bestimmung der organischen Säuren, die von VAN SLYKE und PALMER für den Urin angegeben wurde, beruht auf dem Prinzip, daß

schwache Säuren in einer Lösung vom p_H 8,0 (Umschlagspunkt von Phenolphthalein) quantitativ als Salze und bei einer Reaktion von p_H 2,7 (Umschlagspunkt von Tropaeolin 00) quantitativ als freie Säuren vorkommen. Bei Abwesenheit schwacher anorganischer Säuren — als solche kommen im Urin nur Kohlensäure und Phosphorsäure in Betracht, die durch Calciumhydroxyd als Calciumcarbonat bzw. Calciumphosphat gefällt werden können — ist demnach die Menge der zugefügten Säure, die die Reaktion des durch das $Ca(OH)_2$ alkalisierten Urins von p_H 8,0 auf p_H 2,7 verschiebt, der Menge der organischen Säuren äquivalent. Diese Methode der „Titration von Säuren mit Säuren“ zur Bestimmung der organischen Säuren im Urin und deren quantitativen Änderungen bei verschiedenen Zuständen von Acidose (vgl. GOIFFON, HOTTINGER, FANCONI u. a.) wurde, soweit ich die Literatur übersehen kann, für die Bestimmung der organischen Säuren in den Faeces, nur von GOIFFON und NEPVEUX sowie ROUX und GOIFFON angewendet. Die Schwierigkeit der Anwendung dieser Methode auf die Faeces liegt darin, daß in der trüben, farbstoffhaltigen Stuhlaufschwemmung der Farbenumschlag der genannten Indicatoren nicht scharf wahrgenommen werden kann. Nach Anwendung eines Klärmittels (konzentrierte Aluminiumchloridlösung) konnte die Methode von ROUX und GOIFFON ohne weiteres auf die Faeces übertragen werden und sie hat sich bei der Untersuchung auf pathologische Gärung als brauchbarer erwiesen, als die von denselben Autoren früher angewendete Bestimmung der flüchtigen Fettsäuren durch Destillation. Die Bestimmung des *Gehaltes* an organischen Säuren durch Ermittlung des *Titrationwertes* zwischen zwei bestimmten p_H -Werten, ist aber nicht identisch mit der Bestimmung der *Pufferung* durch organische Säuren, die nur an einer fortlaufenden *Titrationkurve* abgelesen werden kann. Aus diesem Grunde habe ich für die vorliegende Untersuchung die elektrometrische Titration gewählt. Das Zentrifugat der Stuhlaufschwemmung wurde zu diesem Zweck mit Calciumhydroxyd im Überschuß versetzt, im Schüttelapparat $\frac{1}{4}$ Stunde lang geschüttelt und nochmals zentrifugiert. Die Reaktion dieses Zentrifugates lag bei einem p_H von ungefähr 12,0. Nun wurde mit der Wasserstoffelektrode mit strömendem Wasserstoff eine elektrometrische Titration von 5 g dieses Zentrifugates mit n - bzw. $n/10$ -HCl angeschlossen. Aus der gewonnenen Titrationkurve läßt sich allerdings der Titrationwert zwischen p_H 8,0 und 2,7 nur durch Interpolation ablesen, aber aus der Form und dem Verlauf der Kurve, auf die es aus den angeführten Gründen in erster Linie ankam, ist die Quantität der organischen Säuren in jeder Stuhlprobe annäherungsweise zu schätzen (vgl. S. 294).

Die Methodik der Alkalisierungs- und Säuerungsversuche ist mit der von HELZER angewandten identisch und sie soll weiter unten ausführlich besprochen werden.

III. Die Wasserstoffionenkonzentration der Faeces.

1. Grenzen.

Die in der mir zugänglichen Literatur niedergelegten Grenzwerte der H-Ionenkonzentration der Faeces des Erwachsenen sind in der Tabelle 4 in der chronologischen Reihenfolge der Publikationen geordnet, wobei die hauptsächlich in der älteren Literatur wiederkehrenden qualitativen Aussagen:

„sauer“ oder „alkalisch“ nicht berücksichtigt wurden. Über verschiedene mir wesentlich erscheinende Punkte der von den einzelnen Autoren angewandten Methodik gibt die Tabelle ebenfalls Auskunft.

Tabelle 4.

Nr.	Autor	Jahr	Beschaffenheit der „Lösung“	Verdünnung	Messung	Grenzen	Bemerkungen
1	HOWE u. HAWK	1912	Zentrifugat	1 : 25	elektrom. H ₂ -Elektrode	7,01—8,82	
2	NELSON u. WILLIAMS	1916	Filtrat	1 : 25	colorimetrisch	5,1—7,38	ein einziges Mal p _H > 7
3	RETTGER u. CHEPLIN	1921	Filtrat	3 : 50	colorimetrisch	5,0—6,5	
4	ROBINSON	1922	Suspension	?	elektrom. H ₂ -Elektrode	7,0—7,5 5,9 7,9	gemischte Diät nach Laxantien Obstipation
5	SCHAUDT	1925	Filtrat	1 : 250	colorimetrisch	5,16—8,43	
6	HELZER	1925	Filtrat	1 : 250	colorimetrisch	5,21—8,89	
7	NORGAARD	1926	homogenisierter Stuhl	unverdünnt	elektrom. Chinhydronelektrode	5,4—9,2	Durchschnitt: 7,39, 288 Messungen
8	LUNDING	1928	homogenisierter Stuhl	unverdünnt	elektrom. Chinhydronelektrode	6,1—7,8	ein einziges Mal 5,5, 116 Bestimmungen
9	ANDERSEN u. NORGAARD	1928	homogenisierter Stuhl	unverdünnt	elektrom. Chinhydronelektrode	6,3—8,7	
10	TILGER	1929	Suspension Filtrat	etwa 1 : 30—1 : 50 1 : 15—1 : 25	colorimetrisch	6,0—8,2	Bestimmung nach HÄBLER

Es fällt zunächst auf, daß die p_H-Werte sowohl der einzelnen Untersuchungsreihen als auch im Vergleich dieser untereinander in weiten Grenzen schwanken. Die extremen Werte der ganzen Tabelle sind nach der sauren Seite 5,1, nach der alkalischen Seite 9,2. Allerdings wird der letzte, von NORGAARD gefundene Wert, von diesem Autor selbst nicht mehr als exakt angesehen, da er mit der Chinhydronelektrode gewonnen wurde, die in diesem Bereiche keine genauen Werte mehr angibt. Trotzdem geht aus der Zusammenstellung deutlich hervor, daß die unter natürlichen Bedingungen vorkommenden p_H-Werte der Faeces sich in ziemlich symmetrischer Anordnung um den Neutralpunkt auf den Bereich von 4 p_H-Einheiten verteilen. Der auf Grund der größten Zahl von Einzelbestimmungen von NORGAARD errechnete Durchschnittswert p_H 7,39, dürfte wohl auch der häufigste sein und entspricht somit der bereits mehrmals zitierten älteren qualitativen Angabe (vgl. SCHMIDT und STRASBURGER), daß die Abweichungen der Faecesreaktion vom Neutralpunkte stets nur geringe seien.

Es liegt nahe, die Divergenzen in den Angaben der einzelnen Autoren mit der Verschiedenheit der Methodik in Zusammenhang zu bringen. So ist es nach den oben über die Bedeutung des Bodenkörpers in einem heterogenen System gemachten Ausführungen verständlich, daß die Messung verschiedene Werte ergeben kann, je nachdem ob die zur Untersuchung gelangende „Lösung“ noch mit dem Bodenkörper in Berührung steht oder nicht, d. h. ob Suspension oder

Filtrat bzw. Zentrifugat verwendet wurde, und letzterenfalls, je nach der Dauer, während der sie mit dem Bodenkörper in Berührung gestanden hat. Es wurde erwähnt, daß das Gleichgewicht zwischen beiden Phasen sich äußerst langsam einstellt und es wird nach dem, was oben über die Möglichkeit gegensätzlicher Richtungsänderung der Reaktion durch den Bodenkörper ausgesagt wurde, auch nicht wundern, daß die systematische gleichzeitige Bestimmung der Reaktion in der Suspension und im Zentrifugat derselben Stuhlprobe Abweichungen nach beiden Seiten aufweisen kann. Beim Erwachsenen habe ich im Zentrifugat durchwegs alkalischere Werte als in der Suspension festgestellt, die Differenz betrug + 0,09 bis + 0,78, ein einziges Mal waren beide Werte identisch. An Säuglingsstühlen betrug die Differenz 1mal 0, 3mal war sie negativ: — 0,11 bis — 0,98, sonst war sie ebenfalls positiv und betrug + 0,13 bis + 0,46. Es sei nochmals betont, daß vor der Herstellung des Zentrifugates die Suspension $\frac{5}{4}$ Stunden im Schüttelapparat geschüttelt wurde und daß trotzdem das Gleichgewicht nach dieser Zeit nicht eingetreten war. Der Bodenkörper wirkt also in der Stuhlsuspension meist säuernd, die alkalisierende Wirkung des Bodenkörpers bei den Säuglingsfaeces betraf verhältnismäßig saure Stuhlproben (p_H gegen oder unter 7). Wie aber aus den Titrationskurven hervorgehen wird, war die Pufferung im sauren Gebiet, d. h. die Säurekapazität der Suspension bedeutend größer als die des Zentrifugates. Es war also auch hier, wie in den Modellversuchen eine weitgehende Unabhängigkeit von p_H und Pufferkapazität zu konstatieren.

Die Bedeutung der *Verdünnung* wird ganz besonders von SCHEER hervorgehoben. In seiner Diskussion der Ergebnisse SCHAUDT's und HELZER's machte er auf die Nachteile der speziell für die colorimetrischen Bestimmungen notwendigen hohen Verdünnungen aufmerksam. Auf Grund folgender, von ihm aufgestellter Tabelle elektrometrischer Messungen von Faecesverdünnungen mit der Chinhydronelektrode gelangte er zum Schluß, daß man bei großen Verdünnungen lediglich das p_H des Verdünnungswassers messe, das, je nach seinem CO_2 -Gehalt ziemlich stark in der Reaktion schwanke.

Tabelle 5. (Nach SCHEER).

Verdünnung	Frauenmilchstuhl	Kuhmilchstuhl	Eiweißmilchstuhl
	p_H	p_H	p_H
1 : 5	5,68	7,67	7,88
1 : 10	5,82	7,57	7,60
1 : 20	5,89	7,55	7,38
1 : 40	6,00	7,45	6,98
1 : 80	6,15	7,21	6,74
1 : 160	6,43	7,18	6,46
1 : 320	6,92	7,10	6,27
1 : 640	—	—	6,06
1 : 1280	—	—	5,88
angewandtes Wasser	7,00	6,95	5,62

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch REDMAN, WILLIMOT und WOKES, von deren Richtigkeit ich mich an Hand von p_H -Messungen in identischen Verdünnungsreihen überzeugen konnte. Der Gehalt des Stuhles an Pufferstoffen, auf die immer wieder bei der Anwendung hoher Verdünnungen hingewiesen wird (vgl. oben), wird demnach in höheren Verdünnungen so gering,

daß die Reaktion des Verdünnungswassers nicht vernachlässigt werden darf. Vielleicht lassen sich dadurch die colorimetrisch gewonnenen, extrem sauren Werte von NELSON und WILLIAMS sowie RETTGER und CHEPLIN erklären. Es ist dabei besonders zu berücksichtigen, daß die Reaktion einer Filtratverdünnung verschiedene Werte ergeben wird, je nachdem ob die Verdünnung vor oder nach der Filtration erfolgte, d. h. je nachdem, ob das Filtrat verdünnt oder die Verdünnung filtriert wurde. Dasselbe gilt natürlich auch für Verdünnungen von Zentrifugaten und Dialysaten, ein Punkt, der in den Angaben über die Methodik meist nicht berücksichtigt wird.

Was nun die *Messung* selbst betrifft, so sind zunächst wesentliche Unterschiede in den Ergebnissen der elektrometrischen und der colorimetrischen Methode zu erwarten. Abgesehen von den soeben besprochenen Nachteilen höherer Verdünnungen haften der colorimetrischen Bestimmung an sich die Fehler einer subjektiven Methode an, ferner ist der Eiweiß- und Salzfehler der Indicatoren, letzterer in qualitativer und quantitativer Hinsicht, in Rechnung zu stellen. Mehr als Näherungswerte sind mit der colorimetrischen Methode überhaupt nicht zu erhalten und besonders dort, wo es sich bei fortlaufenden Bestimmungen um verhältnismäßig geringe p_H -Schwankungen in trüben und gefärbten Lösungen handelt, sollte immer, um Vergleichswerte zu erhalten, mit der elektrometrischen Methode gearbeitet werden (MISLOWITZER).

Bei der Anwendung der *Wasserstoffelektrode* hat die Messung mit „stehender Wasserstoffblase“ den Vorteil, daß Kohlensäureverlust vermieden wird, aber den Nachteil der langsamen Einstellung des Potentials. Aus den wiederholt erwähnten Untersuchungen von EITEL über die geringe Änderung der Reaktion der Faeces nach Aufkochen scheint aber hervorzugehen, daß der Verlust von Kohlensäure ebenso wie der Verlust von flüchtigen organischen Säuren die Reaktion nicht wesentlich beeinflusst. In den vorliegenden Untersuchungen wurde, wie bereits erwähnt, der CO_2 -Verlust bereits bei der Herstellung der Suspension, zwecks besserer Einstellung des Gleichgewichtes zwischen Bodenkörper und gelöster Phase durch längeres Schütteln, in Kauf genommen und deshalb wurden sämtliche Bestimmungen mit strömendem Wasserstoff ausgeführt.

Die sehr bequeme und ein rasches Ablesen des Potentials gestattende *Chinhydronelektrode* wurde systematisch von NORGAARD und Mitarbeitern sowie von KATZENSTEIN und REDMAN angewendet. Empfohlen wird ihre Anwendung auch von ROBINSON, die in der Tabelle 4 angeführten Werte sind aber von ihm mit der Wasserstoffelektrode gewonnen worden. Gegenüber der Wasserstoffelektrode soll die Chinhydronelektrode nach ROBINSON durchwegs alkalischere Werte ergeben und die maximale Differenz $+0,27 p_H$ betragen haben. In meinen Untersuchungen waren die Werte mit der Chinhydronelektrode immer saurer, die maximale Differenz betrug $-0,3 p_H$. Über die Grenzen ihrer Anwendung wurde oben das Nötige gesagt, für die Titration im sauren Gebiet stellt sie aber die Methode der Wahl dar.

Aus diesen Bemerkungen über die Bedeutung der Methodik ergibt es sich, daß die von den verschiedenen Autoren mit den verschiedenen Methoden erhaltenen Werte untereinander gar nicht vergleichbar sein können. Wenn aber trotzdem die Zahlen der Tabelle in bezug auf die Grenzwerte bis zu einem gewissen Grade untereinander übereinzustimmen scheinen, so ist eben diese Übereinstimmung nur eine scheinbare. Die Reaktion verschiedener Stühle

schwankt schon bei der Anwendung einer und derselben Bestimmungsmethode innerhalb eines so weiten Streuungsbereiches (fast 4 p_H -Einheiten!), daß die Grenzwerte verschiedener Meßmethoden untereinander nicht mehr viel differieren können. Besonders lehrreich ist in dieser Beziehung der Vergleich zwischen den Angaben NORGAARDS und HELZERS. Bei extrem voneinander abweichenden Versuchsanordnungen: elektrometrische Messung am unverdünnten Stuhl einerseits und colorimetrische Messung an hoher Verdünnung (1:250) andererseits, werden von beiden Autoren Grenzwerte erhalten, die geradezu als identisch zu bezeichnen sind (5,4 bis 9,2 bzw. 5,21 bis 8,89). In dieser scheinbaren Übereinstimmung mit den Literaturangaben stehen auch die von mir an Stühlen darmgesunder Erwachsener bei gemischter Kost mit der angegebenen Methode gefundenen Grenzwerte: p_H 5,47 bis 8,58.

Die Literaturangaben über die Reaktion der Faeces von Säuglingen und Kindern sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

Tabelle 6.

Nr.	Autor	Jahr	Beschaffenheit der „Lösung“	Verdünnung	Meßung	Grenzen	Bemerkungen
1	YLPPÖ	1916	Filtrat, bzw. sedimentierte Suspension oder Filtrat	?	elektrometrisch stehende H_2 -Blase	6,2—6,4	Material z. T. gemeinsam, Meconium Brustmilchstuhl
2	EITEL	1917				4,0—6,0	
3	FREUDENBERG u. HELLER	1921	Filtrat	1:3	„	5,0—5,4	Brustmilchstuhl
4	SCHAEER u. MÜLLER	1923	„	1:3	„	vereinzelt bis 7,4 4,0—7,9	
5	DAVIDSOHN u. ROSENSTEIN	1923	Filtrat	?	colorimetrisch	8,0 5,0—7,6 5,4—8,0 4,8—7,0	Buttermilchstuhl Brustmilchstuhl Kuhmilchstuhl
6	TISDALL u. BROWN	1924	Dialysat	?	„	4,7—5,1 4,6—8,3	initiale Diarrhöe Brustmilch künstliche Ernährung
7	NORTON u. SHOHL	1926	„	1:10—1:15	„	5,8—6,4 4,3—5,3	Meconium Brustmilch
8	SLOBOSIANO u. MUNTEANO	1926	?	?	„	4,5—6,5	Diarrhöe der Brustkinder
9	KATZENSTEIN	1928	Suspension	1:5	elektrom. Chinhydron	6,07—7,91	künstliche Ernährung
10	REDMAN	1928	„	1:2—1:3?	„	etwa 5,4—8,6 4,21—8,7	gesundes Kind Rachitis aller Grade
11	REDMAN	1929	„	1:2—1:3?	„	unter 7	mit bestrahltem Cholesterin behandelte Rachitis

Eigene Untersuchungen ergaben folgende Grenzwerte:

Meconium	p _H 6,1	
Brustmilchstuhl	p _H 5,11—7,07	
Kuhmilchstuhl	p _H 6,71—8,04	
Salzsäuremilchstuhl	p _H 8,17—8,76	{ 600 ccm Vollmilch + 400 ccm n/10-HCl
Herterscher Infantilismus	p _H 8,54	

Die Übereinstimmung der verschiedenen Angaben über die Reaktion ist für die Säuglingsfaeces viel eklatanter als für die Faeces des Erwachsenen. Besonders das unterschiedliche Verhalten der Faecesreaktion bei verschiedener Ernährung, die von früheren Autoren schon mit der Indicatorenmethode gefunden wurde (vgl. z. B. JOH. MÜLLER und E. MÜLLER), kommt in den Zahlenergebnissen noch deutlicher zum Vorschein. Auch die Angabe von FRIEDR. MÜLLER über die schwach saure Reaktion des Meconium wird durchwegs bestätigt, EITEL gibt die Grenzwerte p_H 6,2—6,4, NORTON und SHOHL den Durchschnittswert 6,1 an, der mit meinen Befunden genau übereinstimmt. Brustmilchstühle sind meist sauer, können aber, worauf FREUDENBERG und HELLER besonders hinweisen, auch ohne Änderung der Beschaffenheit der Milch, alkalisch werden (bis 7,4). Bei künstlicher Ernährung ohne allzu reichliche Kohlehydratzulagen sind die Stühle bei normaler Darmtätigkeit meist alkalisch, Es sei schon hier im Hinblick auf die Ergebnisse HELZERS betont, daß in Bestätigung der Angaben SCHEERS, auch große und durch längere Zeit fortgesetzte Gaben von Salzsäure auf die Stuhlacidität ohne Einfluß sind.

Über die Reaktion der Faeces und des Darminhaltes bei *Tieren* liegen nur wenige Untersuchungen vor. Beim Pferd und Rind haben zum erstenmal DANNINGER, PFRAGNER und SCHULTES die Reaktion in verschiedenen Darmabschnitten elektrometrisch gemessen. Beim *Pferd* steigt nach ihren Untersuchungen die Reaktion von durchschnittlich p_H 6,72 im Duodenum über 7,09 im Ileum auf 8,13 im Coecum, beim *Rind* betragen die Durchschnittswerte: 6,68 im Duodenum, 8,42 im Jejunum, 8,21 im Ileum und 8,22 im Coecum. Die colorimetrischen Messungen PÖTTINGS ergaben am Pferdekot meist saure Werte: p_H 6,5—6,8. Mit Zunahme des Feuchtigkeitsgehaltes wird die Reaktion alkalisch, während sehr feste, „geballte“ Kotproben am sauersten reagieren. Ob die Unterschiede in den Angaben über die Reaktion des Kotes (PÖTTING) und des Coecuminhaltes (DANNINGER und Mitarbeiter) auf die verschiedene Methodik zu beziehen sind oder ob sie eine Bestätigung der früheren qualitativen Angaben ELLENBERGERS (1879) über die regelmäßige Ansäuerung des stets alkalischen Coecuminhaltes in den untersten Abschnitten des Colons des Pferdes darstellen, kann ich nicht entscheiden.

Der Darminhalt der gebräuchlichen Laboratoriumstiere wurde speziell wegen des behaupteten Zusammenhanges zwischen Faecesreaktion und experimenteller Rachitis von verschiedenen Forschern untersucht. REDMAN, WILLMOT und WOKES fanden bei *Meerschweinchen und Ratten* den höchsten p_H-Wert im Ileum (7,0—7,8 bzw. 6,8), der im Coecum und Dickdarm leicht angesäuert wird (6,4—6,5), während beim *Kaninchen* der höchste Wert: p_H etwas über 7, auch im Ileum erreicht, aber im Dickdarm nicht mehr verändert wird. Bei *Hunden* hingegen steigt nach GRAYZEL und MILLER die Reaktion im Dickdarm regelmäßig an: p_H 6,8—7,3 im Colon gegen p_H unter 7 im Dünndarm.

Als Kuriosum sei schließlich erwähnt, daß CROZIER die Reaktion des gesamten Darmtractus lebender Insektenlarven, die in einer Lösung eines Zweifarben-indicators (hauptsächlich Bromthymolblau) gezüchtet wurden, beobachten und einen Anstieg der Acidität auf 6,0—6,6 im Proctodaeum gegenüber 7,2—7,8 im Mesenteron feststellen konnte. Es scheint also, daß die Reaktionsschwankungen des Darminhaltes innerhalb der ganzen Tierreihe sich nach beiden Richtungen nicht sehr weit vom Neutralpunkt entfernen. Es ist dies um so mehr zu beachten, als sich daraus eine Unabhängigkeit der Faecesreaktion von der Nahrung ableiten ließe. Aus diesem Grunde habe ich je eine Stuhlprobe eines Fleischfressers (Löwe) und eines Pflanzenfressers (Schaf) untersucht und dabei folgende Werte gefunden: *Löwenstuhl* p_H 7,41, *Schafstuhl* p_H 8,18.

Die Erörterung der Ursachen der in den Tabellen 4 und 6 bei der Anwendung einer und derselben Methode notierten Reaktionsschwankungen führt uns nun zu gesonderter Besprechung der verschiedenen in der Einleitung genannten Faktoren, die auf die Reaktion der Faeces von Einfluß sein könnten.

2. p_H und Wassergehalt.

Systematische Untersuchungen über den Zusammenhang der Stuhlreaktion mit dem Wassergehalt liegen von LUNDING vor. Er fand zunächst, daß der Gehalt des Stuhles an Trockensubstanz keine Abhängigkeit von der Nahrung aufweist und nur als Ausdruck der Aufenthaltsdauer im Colon zu werten ist. Parallel mit der Aufenthaltsdauer im Colon und dem Gehalt an Trockensubstanz steigt auch das p_H der Stühle, nicht infolge bakterieller Wirkung, sondern infolge der längeren Wirksamkeit der alkalischen Dickdarmsekrete. Konsistente Stühle sind deshalb alkalisch, dünnflüssige sauer. Zu demselben Ergebnis, ohne genaue Bestimmung der Trockensubstanz, gelangte schon früher ROBINSON, der allerdings die Einschränkung hinzufügt, daß auch diarrhoische Stühle alkalisch bleiben können, wenn der Reiz zu vermehrter Peristaltik auch eine vermehrte Sekretion bedingt. Laxantien, auch das an sich basische Magnesiumoxyd, haben immer eine säuernde Wirkung auf die Faeces. Denselben Effekt erzielten SCHEER und MÜLLER an Säuglingen, bei denen Kalomel einen säuernden, Opium hingegen einen alkalisierenden Einfluß hatte. Die Bedeutung des Zeitfaktors sehen aber diese Autoren nicht nur im verschiedenen Maß der Sekretion, sondern auch in der Verschiedenheit der Resorption und der bakteriellen Vorgänge, indem die Alkalisierung durch Eiweißspaltung erst nach Aufbrauch des Gärsubstrates erfolgen kann. Im Gegensatz zu diesen Befunden konnten HOWE und HAWK keinen Einfluß des Wassergehaltes der Faeces auf die Reaktion feststellen. Andererseits habe ich in einer fortlaufenden Reihenuntersuchung beobachtet, daß dünnflüssige „diarrhoische“ Stühle saure Reaktion aufweisen, auch wenn nur einmal täglich Stuhl entleert wird (vgl. Abb. 21). Es wäre also denkbar, daß in diesem Falle der hohe Wassergehalt der Faeces ein Hinweis auf verminderte Resorption im Darm auch bei normaler Verweildauer wäre. Die Tatsache des von LUNDING festgestellten Zusammenhanges bleibt aber dadurch unberührt. Beim Pferd scheint nach den Angaben PÖTTINGS der Einfluß des Wassergehaltes auf die Faecesreaktion sich in entgegengesetzter Richtung auszuwirken, indem Stühle mit hohem Wassergehalt meist alkalischer sind als Stühle von fester Konsistenz. Es ist aber möglich, daß dieses verschiedene Verhalten durch

die verschiedene Reaktion des Dünndarminhaltes beim Menschen und beim Pferd bedingt ist (vgl. ELLENBERGER). Rein physikalisch, etwa durch Änderung der Konzentration der festen Substanz, wirkt sich der Wassergehalt der Faeces allenfalls nicht aus, da in diesem Verdünnungsbereiche der Grad der Verdünnung zu vernachlässigen ist.

3. pH und Gehalt an Calcium und Phosphor.

Es ist von vornherein zu erwarten, daß diese wichtigsten und in verhältnismäßig reichlicher Menge vorhandenen anorganischen Bestandteile des Kotes auf die Reaktion nicht ohne Einfluß sein werden. In der Tat ist die Bedeutung der Phosphate für die Faecesreaktion in der Literatur mehrfach diskutiert worden (vgl. besonders EITEL), wobei aber nur die löslichen primären und sekundären Phosphate Berücksichtigung gefunden haben. Daß auch die tertiären Phosphate trotz ihrer Schwerlöslichkeit durch den Mechanismus der Phasenpufferung für die Reaktion der gelösten Phase von Bedeutung sein können, war den früheren Untersuchern nicht bekannt. In Analogie zu der in der Bodenkunde bekannten Tatsache, daß mit Zunahme des Calciumgehaltes durch die Neutralisation der Humussäuren eine Zunahme der Bodenalkalinität erfolgt (WIEGNER und GESSNER), wäre a priori auch für den Stuhl dasselbe zu erwarten. Es wäre damit auch ein neuer Gesichtspunkt speziell für die Beurteilung des unterschiedlichen Verhaltens der Säuglingsstühle bei verschiedener Ernährung gewonnen, denn es ist eine längst bekannte Tatsache, daß die alkalischen Kuhmilchstühle regelmäßig einen höheren Calciumgehalt aufweisen als die meist sauren Frauenmilchstühle (BLAUBERG, ALBU und NEUBERG, WANG, WITT und FELCHER). Die besondere Betonung, die die Bedeutung des Puffervermögens der Nahrung für den Ablauf der Gärungsvorgänge durch SCHEER und MÜLLER erfahren hat, und die von MÜLLER festgestellten Unterschiede in der Pufferung der Frauen- und Kuhmilch (vgl. auch MOSER) haben diese Fragestellung nahegelegt, wenn auch die Pufferung immer ausschließlich als eine Funktion der gelösten („Phosphate“) oder der kolloidal gelösten Phase (Eiweiß) aufgefaßt wurde. Die Bedeutung des Calciums für die Neutralisation der bakteriell entstehenden wechselnden Säuremengen wird von SCHEER erwähnt und der Einfluß des Calciumgehaltes der Nahrung auf die Faecesreaktion wurde von FREUDENBERG und HELLER studiert. Die letztgenannten Autoren fanden, daß Zulage verschiedener Calciumsalze zur Frauenmilch die Konsistenz der Stühle bessert, aber die Reaktion unverändert läßt. Erst Zulagen von Kreide, also einem alkalischen Calciumsalz, in einer Menge von etwa 2 g, die nicht vollständig resorbiert werden konnte und deshalb teilweise im Stuhl enthalten war, haben eine alkalische Reaktion bewirkt. In der Bemerkung von FREUDENBERG und HELLER, daß eine elektrometrische Messung dieser Stühle nicht möglich war, weil zwischen Stuhl und Kreide noch kein Gleichgewicht eingetreten war, ist eigentlich das ganze Problem der Phasenpufferung der Faeces enthalten, für dessen scharfe Formulierung aber die begrifflichen und experimentellen Grundlagen fehlten.

Systematische Untersuchungen über den Zusammenhang der Reaktion mit dem Calciumgehalt der Faeces haben meines Wissens nur NELSON und WILLIAMS sowie REDMAN angestellt. NELSON und WILLIAMS haben bei 4 gesunden Erwachsenen und 1 gesunden 13jährigen Knaben in je 5tägigen Perioden die

Tagesausfuhr an Calcium und die Reaktion von Urin und Faeces gemessen. Da es sich nicht um Bilanzversuche handelte, wurde die Calciumeinfuhr (Analyse der Nahrung) nicht bestimmt. Das Ergebnis ihrer Untersuchungen war ein völlig negatives, d. h. sie haben zwischen Reaktion und Calciummenge keinen Zusammenhang finden können. Es lassen sich indes gegen ihre Ergebnisse verschiedene Einwände erheben. Die p_H -Werte, die sie mit der colorimetrischen Methode gewonnen haben, liegen alle, mit einer einzigen Ausnahme in 25 Bestimmungen, unter 7, so daß sie als methodisch nicht ganz einwandfrei zu bezeichnen sind. Ferner hätte in bezug auf ein eventuelles Verhältnis zwischen Calciumgehalt und p_H nicht die Calciumtagesmenge, sondern die Calciumkonzentration im Stuhl der Berechnung zugrunde gelegt werden sollen. REDMAN hat in der Tat bei dieser Art der Berechnung einen gewissen Grad („certain degree“) von Korrelation zwischen p_H und Calciumgehalt, der in Prozenten der Asche angegeben wird, festgestellt.

Ist für das Kation Ca^{++} a priori eine alkalisierende Wirkung anzunehmen, so gilt vom Anion PO_4^{---} das Gegenteil: stärkere Acidität bei höherer Konzentration und umgekehrt. Bei dem gegensätzlichen Verhalten beider Ionen müßte schließlich, wie in meinen Modellversuchen, das Äquivalentverhältnis $Ca^{++} : PO_4^{---}$ berücksichtigt werden. Auf das Ergebnis dieser Versuche gestützt, habe ich in einer Reihe von Stühlen neben der Bestimmung des p_H und der Pufferkapazität Calcium- und Phosphoranalysen nach den oben genannten Methoden vorgenommen. Die dabei gewonnenen Werte sind für Einzelbestimmungen in der Tabelle 7 und für fortlaufende Bestimmungen in den Abb. 19, 21 und 23 notiert.

Tabelle 7.

Bezeichnung	p_H	Titrat.- kurve Abb.	Ca ⁺⁺	PO ₄ ⁻⁻⁻	Ca ⁺⁺ :PO ₄ ⁻⁻⁻
			Milliaequiv. pro 1 g Stuhl		
Erwachsene					
Kü.	8,34	2	0,62	0,48	1,3
Ho. Diabetes	7,95	14	0,69	0,4	1,7
De. Diabetes-Acidose 1	7,93	15	0,43	0,42	1,0
De. Diabetes-Acidose 2	8,27	16	0,36	0,32	1,1
Säuglinge					
Meconium	6,1	6	0,07	Spur	—
Frauenmilchstuhl 2	5,11	8	0,3	0,08	3,8
Kuhmilchstuhl 1	8,04	9	1,0	0,48	2,1
Kuhmilchstuhl 2	6,71	10	0,69	0,29	2,4
Salzsäuremilchstuhl 1	8,76	11	0,98	0,53	1,8
Salzsäuremilchstuhl 2	8,17	12	1,68	1,04	1,6
HERTERScher Infantilismus . .	8,54	13	0,77	0,38	2,0
Schaf	8,18	17	0,89	0,32	2,8
Löwe	7,41	18	2,97	2,63	1,1

Abgesehen von dem prinzipiellen Unterschied zwischen den logarithmischen p_H -Werten, die nicht Differenzen sondern Verhältnisse von Konzentrationen

und den Ca^{++} - und den PO_4^{+++} -Werten, die tatsächliche Konzentrationen ausdrücken, ist aus diesen Befunden zu entnehmen, daß von einem gesetzmäßigen Zusammenhang zwischen Wasserstoffionenkonzentration und einem der drei untersuchten Faktoren (Ca^{++} , PO_4^{+++} , $\text{Ca}^{++}:\text{PO}_4^{+++}$) weder in den Einzel-, noch in den Serienbestimmungen die Rede sein kann. Weder entsprechen den höchsten p_H -Zahlen die höchsten Ca^{++} -Konzentrationen, noch den niedrigsten p_H -Zahlen die höchsten PO_4^{+++} -Konzentrationen, noch läßt sich schließlich ein Parallelismus zwischen p_H und dem Quotienten $\text{Ca}^{++}:\text{PO}_4^{+++}$ nachweisen. In der Abb. 23 kommt sogar der höchste p_H -Wert bei der niedrigsten Ca^{++} -Konzentration und dem niedrigsten Wert des Quotienten $\text{Ca}^{++}:\text{PO}_4^{+++}$ vor. Ebenso ist in der Tabelle 7 die niedrigste Ca^{++} -Konzentration im Meconium mit dem p_H -Wert 6,1 vergesellschaftet, einem Wert, der vom Frauenmilchstuhl mit dem $\text{Ca}^{++}:\text{PO}_4^{+++}$ -Quotienten 3,8 (dem höchsten Wert dieses Quotienten in allen Bestimmungen) um eine ganze p_H -Einheit unterschritten wird. Der stellenweise auf der Kurve zu verfolgende Anstieg der Ca^{++} - und PO_4^{+++} -Werte (aber nicht der Werte $\text{Ca}^{++}:\text{PO}_4^{+++}$) mit steigendem p_H (vgl. Abb. 21) läßt sich leicht durch den geringeren Wassergehalt der alkalischen Stühle erklären. Die Ca^{++} - und PO_4^{+++} -Werte sind ja nicht auf die Trocken- sondern auf die Frischsubstanz der Stühle bezogen, mit zunehmender Eindickung müssen also diese Zahlen gleichsinnig steigen.

Diese Diskrepanz zwischen dem theoretisch zu erwartenden und dem tatsächlich feststellbaren Verhalten, sowie die Diskrepanz zwischen der Bedeutung der Ca^{++} - und PO_4^{+++} -Konzentration für die Wasserstoffionenkonzentration und ihrer später zu besprechenden Bedeutung für das Puffervermögen, ist für die Interpretation der Ergebnisse der H-Ionenmessung im Stuhl von prinzipieller Wichtigkeit. Daß der Zusatz von Calcium und Phosphat zu einer gegebenen oder deren Entfernung aus einer gegebenen Stuhlaufschwemmung sich in einer Änderung der Wasserstoffionenkonzentration dieser Aufschwemmung bemerkbar machen wird, geht aus den Modellversuchen und den Titrationskurven der Stühle selbst deutlich hervor. Es unterliegt also keinem Zweifel, daß die Ca^{++} - und PO_4^{+++} -Konzentration in einer gegebenen Stuhlaufschwemmung auf deren Reaktion von Einfluß ist. Trotzdem ist es nicht gestattet, aus einer Änderung der H-Ionenkonzentration auf eine Änderung der Ca^{++} - und PO_4^{+++} -Konzentration zu schließen, da die gegebene Reaktion in einem derart unübersehbaren Gemisch, wie die Faeces, das Ergebnis so vieler Einzelvorgänge ist, daß sogar die fast völlige Ausschaltung einzelner Komponenten (vgl. Meconium) in der Wasserstoffionenkonzentration nicht ohne weiteres wahrgenommen werden muß. Mutatis mutandis gilt das auch für jeden der anderen Faktoren, die die Stuhlreaktion beeinflussen können und es erhellt daraus, wie beschränkt der Wert einer p_H -Messung ohne gleichzeitige Berücksichtigung aller in Frage kommenden Faktoren sein muß.

4. p_H und Gehalt an organischen Säuren.

Nach den Angaben UFFELMANNs (zit. nach SCHMIDT und STRASBURGER) verdankt der Stuhl des gesunden Brustkindes seine schwach saure Beschaffenheit der *Milchsäure*, die fast stets gefunden wird, während der Kot des normalen mit Kuhmilch genährten Säuglings keine freie Säure enthält. Das Auftreten

freier *flüchtiger* Fettsäuren soll oft die Veranlassung zu dyspeptischen Störungen sein. Dagegen soll nach BAHRDT und McLEAN der Brustmilchstuhl auch normalerweise einen hohen Gehalt an freien flüchtigen Fettsäuren aufweisen, die saure Reaktion soll fast ausnahmslos mit dem Vorhandensein dieser Säuren verknüpft sein. Die Säuerung der Faeces bei intestinaler Gärungsdyspepsie des Erwachsenen ist nach SCHMIDT und STRASBURGER ebenfalls die Folge des größeren Gehaltes an flüchtigen Fettsäuren als Umsetzungsprodukten der Kohlenhydrate. Ein gewisser Zusammenhang zwischen niedrigem p_H und Gehalt an flüchtigen Fettsäuren wird auch von NORGAARD angenommen. ROUX und GOIFFON, die ebenfalls eine Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren bei Dyspepsien festgestellt haben (12—15 ccm n-Säure pro 100 g Stuhl gegenüber dem Normalwert von 7—8,5 ccm), betonen aber ausdrücklich, daß die Acidität oder Alkalinität der Faeces allein über deren Gehalt an flüchtigen Fettsäuren nichts aussagen kann. Daß EITEL auf Grund seiner p_H -Messungen am aufgekochten Säuglingsstuhl zu demselben Ergebnis gelangte, wurde bereits mehrmals erwähnt. (Vgl. auch FREUDENBERG und HELLER.)

Auch bei der Bestimmung der organischen Säuren nach der von GOIFFON und NEPVEUX modifizierte Methode von VAN SLYKE und PALMER, bei der auch die nichtflüchtigen Fettsäuren, allerdings nur diejenigen mit löslichen Calciumsalzen, mitbestimmt werden, konnten ROUX und GOIFFON eine obligate Säuerung der Faeces bei Vermehrung der organischen Säuren nicht feststellen. Trotz einer Vermehrung der organischen Säuren bei der Gärungsdyspepsie auf mehr als das Doppelte der Norm (30—50 ccm n-Säure pro 100 g Stuhl gegenüber 14—18 ccm als Normalwert) braucht die Faecesreaktion nicht sauer zu werden, wenn die vermehrten organischen Säuren durch Hypersekretion von Alkali oder gleichzeitige vermehrte Ammoniakproduktion neutralisiert werden. Ein Anstieg des in Seifenform gebundenen Calciums bei Gegenwart größerer Mengen von Fettsäuren im Stuhl wurde von TELFER regelmäßig beobachtet.

Bei der von mir ausgeführten Bestimmung der organischen Säuren in den Faeces mittels elektrometrischer Titration (vgl. den Abschnitt über die Methodik), ist zwar der Gehalt an organischen Säuren zahlenmäßig nicht zu ermitteln, ein Blick auf die Titrationskurven (Abb. 2—18) genügt aber, um aus der Steilheit der Kurve einen hohen oder niedrigen Gehalt zu erschließen. Übereinstimmend mit den Literaturangaben ergab sich ein sehr hoher Gehalt an organischen Säuren im Frauenmilchstuhl (Abb. 7 und 8), aber eine gesetzmäßige Beziehung war zwischen der Konzentration der organischen Säuren und dem Faeces- p_H nicht zu konstatieren. Es sei besonders auf die Kurve der Abb. 7 verwiesen, die einen reichlichen Gehalt an organischen Säuren bei einem p_H von 7,07 erkennen läßt. Auch die Stühle des Erwachsenen lassen jeden Einfluß der organischen Säuren auf das p_H vermissen. Es findet offenbar, den Angaben TELFERS entsprechend, eine weitgehende Neutralisierung der organischen Säuren durch das Calcium statt. Die von TELFER festgestellte Konkurrenz von Fettsäuren und Phosphorsäure um das Calcium im Stuhl wird durch das rapide Ansteigen des Quotienten $Ca^{++} : PO_4'''$ in Stühlen mit reichlichen Mengen organischer Säuren in schönster Weise belegt. Es sei hier auch darauf hingewiesen, daß eine vermehrte Elimination organischer Säuren, wie sie bei verschiedenen Acidosezuständen des Erwachsenen und des Säuglings im Urin nachgewiesen wurde (VAN SLYKE und PALMER,

HOTTINGER, FANCONI u. a.), in den Stühlen der untersuchten Fälle von diabetischer Acidose und HERTERSchem Infantilismus (Abb. 13—16) nicht angenommen werden kann.

5. p_H und Ernährung.

Wie komplex die mögliche Einwirkung der Nahrung auf die Wasserstoffionenkonzentration der Faeces gedacht werden muß, wurde bereits in der Einleitung ausführlich erörtert. Hier sei nur ergänzend mitgeteilt, daß die Angabe von SCHMIDT und STRASBURGER über die saure Reaktion des Kotes bei kohlehydratreicher (als Folge gesteigerter Gärung) und bei fettreicher Nahrung (wegen der Anwesenheit freier Fettsäuren) auf Grund der H-Ionenmessung beim Erwachsenen nur von SCHAUDT bestätigt wurde. Alle anderen Untersucher der Faeces des Erwachsenen konnten einen Einfluß der Diät auf die Faecesreaktion nicht feststellen. Dieses negative Ergebnis wird schon von HOWE und HAWK, den ersten Untersuchern der aktuellen Reaktion betont. Diese Autoren fanden im Gegensatz zu den früheren Befunden, unter anderem auch dem FRIEDRICH MÜLLERS beim Hungerkünstler CETTI, daß auch der Hungerstuhl alkalisch reagiert. Auch die Angaben MÜLLERS über die Änderung der Faecesreaktion des Fleischfressers bei verschiedener Ernährung konnten durch die Messungen von GRAHAM und EMERY nicht bestätigt werden. Eine Ergänzung zu den Beobachtungen von HOWE-HAWK und ROBINSON über nur geringe Schwankungen des Faeces- p_H bei variiertem Nahrung bieten meine in den Abb. 19, 21 und 23 notierten Serienbestimmungen mit den großen p_H -Schwankungen bei gleichbleibender Diät. Ähnliche unregelmäßige p_H -Kurven bildet auch REDMAN auf Grund seiner fortlaufenden Untersuchungen bei rachitischen und gesunden Kindern ab. Daß der Gehalt der Nahrung an sauren Valenzen in der Reaktion der Faeces nicht zum Ausdruck kommt (SHOHL und SATO) wird durch SCHEERS und meine Bestimmungen an Salzsäuremilchstühlen bestätigt. Ebenso ist nach LUNDING die Salzsäuresekretion des Magens ohne Bedeutung. Auch der geringe Unterschied in der Reaktion der Faeces des Fleisch- und Pflanzenfressers (Löwen- und Schafstuhl), mit der sogar höheren Alkalinität des Schafstuhles trotz reichlichem Gehalt der Nahrung des Pflanzenfressers an gärfähigem Substrat, ist ähnlich zu bewerten.

Im Gegensatz zu diesen fast durchwegs negativen Ergebnissen beim Erwachsenen steht die Tatsache des unzweifelhaften und von allen Untersuchern bestätigten Einflusses der Nahrung auf die Stuhlreaktion bei Säuglingen. Vielleicht ist dies das einzige gesicherte und wohl auch klinisch bedeutungsvolle Ergebnis aller auf die H-Ionenkonzentration der Faeces sich beziehenden Untersuchungen. Ob dieser Unterschied im Verhalten des Erwachsenen und des Säuglings in Besonderheiten des kindlichen Organismus begründet ist, oder ob eine regulierende Funktion des Darmes im weitesten Sinne des Wortes (Resorption, Sekretion, Excretion und bakterielle Vorgänge) sich an der an Pufferstoffen armen Nahrung, speziell des natürlich ernährten Säuglings, leichter auswirken kann (SCHEER und MÜLLER), ist auf Grund der alleinigen H-Ionenmessung nicht zu entscheiden.

6. p_H und Flora.

Auch hinsichtlich der Beziehungen zwischen H-Ionenkonzentration und Flora sei, besonders in Anbetracht des Fehlens eigener diesbezüglicher Untersuchungen, auf das in der Einleitung Gesagte verwiesen. Hier sei nur an die mögliche Reziprozität dieser Beziehung erinnert und bemerkt, daß auch in bezug auf diese Abhängigkeit die Verhältnisse beim Erwachsenen viel undurchsichtiger liegen als beim Säugling (vgl. besonders ADAM, SCHEER, VAN DER REIS).

IV. Die Pufferung der Faeces.

Die elektrometrische Titration einer Lösung oder eines heterogenen Systems hat zwei wichtige Größen zu ermitteln: die Pufferung und die Pufferkapazität. Definitionsgemäß bezeichnet man als „*Pufferung*“ den Widerstand, den eine Lösung einer Veränderung der H-Ionenkonzentration entgegensetzt. Erfolgt die graphische Darstellung der Titrationskurve in der Weise, daß die p_H -Werte auf der Abszissen-, die Säure- und Laugenkonzentrationen auf der Ordinatenachse aufgetragen werden, so ist als Pufferung die trigonometrische Tangente des Neigungswinkels der Kurventangente gegen die Abszissenachse in einem beliebigen Punkt der Kurve zu bezeichnen. Die „*Pufferkapazität*“ ist identisch mit der Konzentration der vorhandenen Puffer und wird ermittelt durch die Titration bis zu dem Punkte, in dem die Lösung nicht mehr puffert, d. h. bis zur völligen Erschöpfung des Puffers. In der graphischen Darstellung ist sie in einem einfachen Puffersystem bei Titration mit einer starken Säure oder Lauge zahlenmäßig identisch mit der Entfernung der Punkte, in denen die Kurve der Abszissenachse parallel läuft („ p_H -Sprung“), von der Abszissenachse (KLINKE und LEUTHARDT).

Die Größe der Pufferung ist vom gegebenen p_H der Lösung und der Natur der Puffersäure, d. h. ihrer Dissoziationskonstante, abhängig. Ihr Maximum erreicht sie in einem Punkt, in dem die Wasserstoffionenkonzentration der Dissoziationskonstante gleich ist (KOPPEL und SPIRO). Ein einfaches Puffersystem, wie das Gemisch einer schwachen Säure mit ihrem Salz hat also einen durch die Dissoziationskonstante der Säure bestimmten Bereich der H-Ionenkonzentration, innerhalb dessen es puffert, der sich etwa auf 4 p_H -Einheiten, d. h. über je 2 p_H -Einheiten zu jeder Seite des Maximum, erstreckt. Außerhalb dieses Bereiches, der auf der Titrationskurve durch 2 Flachwendepunkte begrenzt ist, ist entweder nur Säure oder nur Salz vorhanden, so daß jede Pufferwirkung wegfällt. Ein zusammengesetztes Puffergemisch, das mehrere Puffersäuren mit verschiedenen Dissoziationskonstanten enthält, wird einen entsprechend größeren Pufferbereich aufweisen und dementsprechend wird je nach den Größenunterschieden der Dissoziationskonstanten die Titrationskurve durch eine größere Zahl von Wendepunkten unterbrochen oder sie zeigt einen gleichmäßigen Verlauf. Bei einem puffernden Milieu aber, das nicht nur verschiedene Puffersysteme, sondern sogar verschiedene Pufferungsmechanismen aufweist (einfache und Phasenpufferung, eventuell auch Pufferung durch Adsorption), besteht noch eher die Möglichkeit eines ganz unregelmäßigen Verlaufes der Titrationskurve. Für die Faeces wird dies durch die folgenden Titrationskurven (Abb. 2—5) und die dazu gehörigen Tabellen 8—11 illustriert. (Über die Methodik vgl. Abschnitt II.)

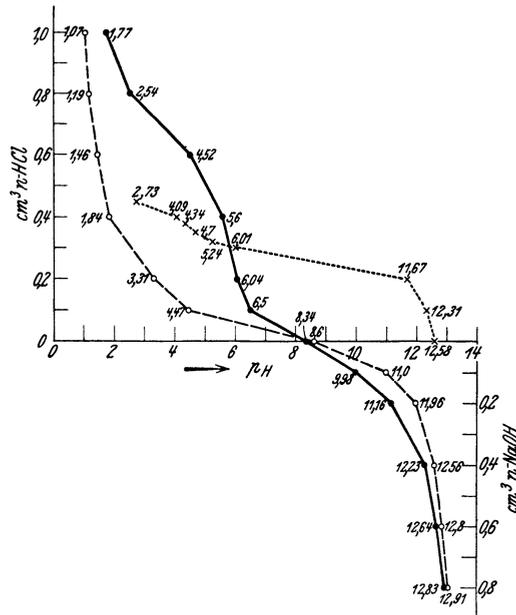


Abb. 2. Stuhl Kü. Pufferkapazität von je 5 g.

— Aufschwemmung 1 : 4. ---- Zentrifugat. „organische Säuren“.

Tabelle 8 (dazugehörige Kurven in Abb. 2).

Kü., 60jähriger Mann.

	Suspension	Zentrifugat	„Organische Säuren“
	p _H	p _H	p _H
5 g	8,34	8,60	—
+ 0,1 ccm n-NaOH	9,98	11,0	—
+ 0,2 „ „	11,16	11,96	—
+ 0,4 „ „	12,23	12,56	—
+ 0,6 „ „	12,64	12,80	—
+ 0,8 „ „	12,83	12,91	—
5 g	—	—	12,58
+ 0,1 ccm n-HCl	6,5	4,47	12,31
+ 0,2 „ „	6,04	3,31	11,67
+ 0,3 „ „	—	—	6,01
+ 0,32 „ „	—	—	5,24
+ 0,35 „ „	—	—	4,70
+ 0,38 „ „	—	—	4,34
+ 0,4 „ „	5,6	1,84	4,04
+ 0,45 „ „	—	—	2,73
+ 0,6 „ „	4,52	1,46	—
+ 0,8 „ „	2,51	1,19	—
+ 1,0 „ „	1,77	1,07	—

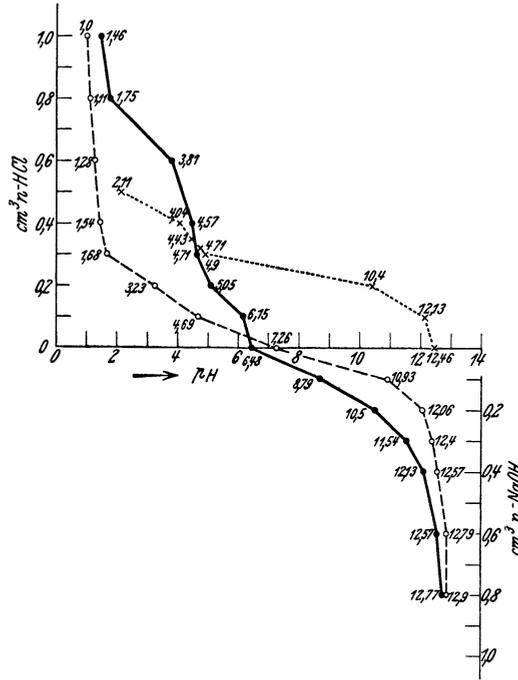


Abb. 3. Stuhl Li. Pufferkapazität von je 5 g.
 — Aufschwemmung 1:4. ---- Zentrifugat. „organische Säuren“.

Tabelle 9 (dazugehörige Kurven in Abb. 3).

Li., 22jähriger Mann.

	Suspension pH	Zentrifugat pH	„Organische Säuren“ pH
5 g	6,48	7,26	—
+ 0,1 ccm n-NaOH	8,79	10,93	—
+ 0,2 „ „	10,50	12,06	—
+ 0,3 „ „	11,54	12,40	—
+ 0,4 „ „	12,13	12,57	—
+ 0,6 „ „	12,57	12,79	—
+ 0,8 „ „	12,77	12,90	—
5 g	—	—	12,46
+ 0,1 ccm n-HCl	6,15	4,69	12,13
+ 0,2 „ „	5,05	3,23	10,40
+ 0,3 „ „	4,71	1,68	4,90
+ 0,32 „ „	—	—	4,71
+ 0,35 „ „	—	—	4,43
+ 0,4 „ „	4,57	1,54	4,04
+ 0,5 „ „	—	—	2,11
+ 0,6 „ „	3,81	1,28	—
+ 0,8 „ „	1,75	1,11	—
+ 1,0 „ „	1,46	1,0	—

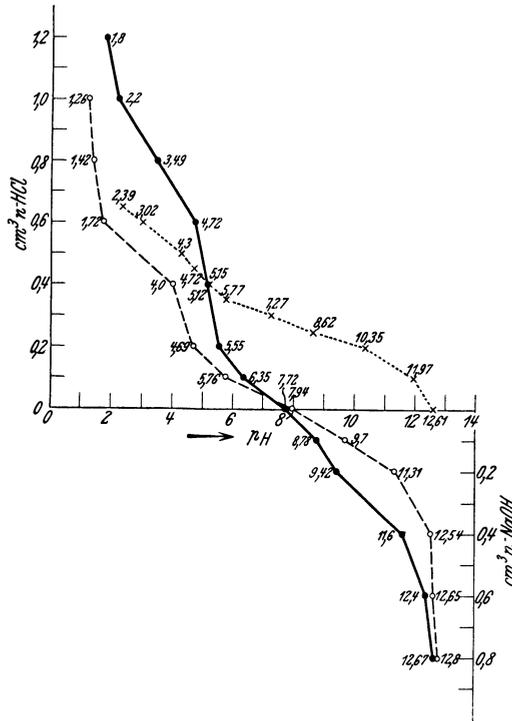


Abb. 4. Stuhl Wü. Pufferkapazität von je 5 g.
 — Aufschwemmung 1:4. ---- Zentrifugat. „organische Säuren“.

Tabelle 10 (dazugehörige Kurven in Abb. 4).

Wü., 52jähriger Mann.

	Suspension pH	Zentrifugat pH	„Organische Säuren“ pH
5 g	7,72	7,94	—
+ 0,1 ccm n-NaOH	8,78	9,70	—
+ 0,2 „ „	9,42	11,31	—
+ 0,4 „ „	11,60	12,54	—
+ 0,6 „ „	12,40	12,65	—
+ 0,8 „ „	12,67	12,80	—
5 g	—	—	12,61
+ 0,1 ccm n-HCl	6,35	5,76	11,97
+ 0,2 „ „	5,55	4,69	10,35
+ 0,25 „ „	—	—	8,62
+ 0,3 „ „	—	—	7,27
+ 0,35 „ „	—	—	5,77
+ 0,4 „ „	5,12	4,0	5,15
+ 0,45 „ „	—	—	4,72
+ 0,5 „ „	—	—	4,30
+ 0,6 „ „	4,72	1,72	3,02
+ 0,65 „ „	—	—	2,39
+ 0,8 „ „	3,49	1,42	—
+ 1,0 „ „	2,20	1,26	—
+ 1,2 „ „	1,80	—	—

Wenn wir vorläufig nur die Titrationskurven der nativen Stuhlaufschwemmungen darmgesunder Erwachsener bei gemischter Diät berücksichtigen, so ist zunächst zu bemerken, daß der steile Kurvenverlauf bei $p_H > 11$ und $p_H < 3$ als Ausdruck der Eigenpufferung der zugesetzten Lauge bzw. Säure mit den Puffersystemen der Aufschwemmung nichts zu tun hat. Letztere entfalten ihre Pufferung hauptsächlich im sauren Gebiet (vgl. auch ROBINSON), ohne daß

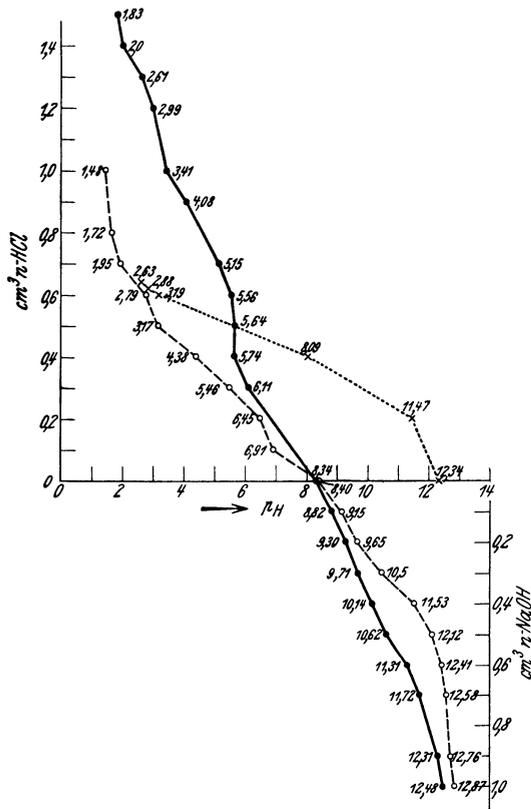


Abb. 5. Stuhl We. Pufferkapazität von je 5 g.

— Aufschwemmung 1—4.
 --- Zentrifugat.
 „organische Säuren“.

sich beim unregelmäßigen Kurvenverlauf ein bestimmtes Maximum fixieren ließe. Die Kurven erscheinen zwar mehrfach geknickt, aber die Wendepunkte sind nicht immer gleich deutlich und ihre Zahl und Lage wechselt erheblich. Die steilsten Kurvenäste liegen bei den verschiedenen Stühlen hauptsächlich im Bereich von p_H 4—6. Da trotz der Titration mit starker Säure bzw. Lauge ein eigentlicher „ p_H -Sprung“ sich nirgends bemerkbar macht und der Übergang in die stark sauren und stark alkalischen Gebiete allmählich erfolgt, so ist die Erschöpfung des Puffers nicht in einem bestimmten Punkt der Kurve zu fixieren, d. h. die Pufferkapazität läßt sich nicht ohne Willkür zahlenmäßig in Normalitäten Säure oder Lauge ausdrücken. Aber auch der von KLINKE und LEUTHARDT eingeführte Begriff der *physiologischen Pufferkapazität*, d. h. der Abnahme der Pufferkapazität vom Ausgangspunkte der Titration nicht bis zur völligen

Erschöpfung des Puffers, sondern nur bis zu einem für jedes biologische Milieu konventionell festzulegenden Endpunkt, kann bei den Faeces nicht ohne weiteres angewendet werden, und zwar aus verschiedenen Gründen. Der Ausgangspunkt, d. h. das p_H der nativen Stuhlaufschwemmung schwankt, wie wir es bei der Besprechung der Grenzen der H-Ionenkonzentration gesehen haben, innerhalb eines sehr weiten Streubereiches, der Endpunkt müßte deshalb auch für jede untersuchte Stuhlprobe besonders festgelegt werden und schließlich wäre die Berechnung der Säure- oder Laugenkonzentration in diesem Punkte durch Interpolation bei einem nicht geradlinigen Kurvenverlauf unzulässig. Die Messung einer Größe in einem konventionellen Bezugssystem hat aber nur dann einen Sinn, wenn die erhaltenen Werte untereinander vergleichbar sind, eine

Tabelle 11 (dazugehörige Kurven in Abb. 5).
We., 36jähriger Mann.

	Suspension	Zentrifugat	„Organische Säuren“
	p _H	p _H	p _H
5 g	8,34	8,40	—
+ 0,1 ccm n-NaOH	8,82	9,15	—
+ 0,2 „ „	9,30	9,65	—
+ 0,3 „ „	9,71	10,50	—
+ 0,4 „ „	10,14	11,53	—
+ 0,5 „ „	10,62	12,12	—
+ 0,6 „ „	11,31	12,41	—
+ 0,7 „ „	11,72	12,58	—
+ 0,9 „ „	12,31	12,76	—
+ 1,0 „ „	12,48	12,87	—
5 g	—	—	12,34
+ 0,1 ccm n-HCl	—	6,91	—
+ 0,2 „ „	—	6,45	11,47
+ 0,3 „ „	6,10	5,46	—
+ 0,4 „ „	5,74	4,38	8,09
+ 0,5 „ „	5,64	3,17	—
+ 0,6 „ „	5,56	2,79	3,19
+ 0,62 „ „	—	—	2,88
+ 0,64 „ „	—	—	2,63
+ 0,7 „ „	5,15	1,95	—
+ 0,8 „ „	—	1,72	—
+ 0,9 „ „	4,08	—	—
+ 1,0 „ „	3,41	1,48	—
+ 1,2 „ „	2,99	—	—
+ 1,3 „ „	2,61	—	—
+ 1,4 „ „	2,0	—	—
+ 1,5 „ „	1,83	—	—

Bedingung, die aus den angeführten Gründen im Stuhl nicht erfüllt werden kann. Dasselbe gilt natürlich auch für die von SCHEER und MÜLLER vorgeschlagene Messung des „Pufferindex“, d. h. der Pufferkapazität zwischen 2 p_H-Werten (3,5 und 8,5), die den Endsäurewert bei fortschreitender Gärung bzw. Fäulnis darstellen. Der von diesen Autoren postulierte und festgestellte geradlinige Verlauf der Titrationskurven ist von mir ebensowenig bestätigt worden, wie der von FREUDENBERG und HELLER in der sonst geradlinig verlaufenden Kurve beobachtete scharfe Kurvenknick bei p_H 4—5.

Welch dominierende Rolle bei dieser Pufferung der nichtgelöste Stuhl spielt, lehrt der Vergleich der Titrationskurve der Stuhlaufschwemmung mit der des Zentrifugats. Daß der Unterschied zwischen beiden Titrationskurven gerade im Bereiche der stärksten Pufferung sich am ehesten bemerkbar macht, ist ohne weiteres klar. Je steiler der Verlauf der Titrationskurve, um so größer ist die Differenz zwischen dem Neigungswinkel der Kurve der Suspension und dem Neigungswinkel der Kurve des Zentrifugats gegen die Abszissenachse. Es ist dabei zu bedenken, daß auch im Zentrifugat die Phasenpufferung nicht völlig ausgeschaltet ist, da auch das Zentrifugat meist mehr oder weniger trüb war und deshalb nicht als homogenes System angesprochen werden kann. Aber schon die unvollständige, grob-mechanische Trennung beider Phasen durch den Vorgang des Zentrifugierens genügt, um den wichtigsten Träger der Pufferung zum großen Teil zu eliminieren. Von welchen Bestandteilen des Bodenkörpers

geht nun die hauptsächlichste Pufferwirkung aus? Die organischen Säuren, allenfalls die durch die Titration ermittelten Säuren mit löslichen Calciumsalzen, spielen dabei, wie aus ihren Titrationskurven hervorgeht, keine wesentliche Rolle. Es wird weiter unten gezeigt werden, daß sie speziell in den schlecht gepufferten Faeces des natürlich ernährten Säuglings in besonders reichlichen Mengen vorkommen, ferner gestattet schon der im Vergleich mit der Kurve des reinen Zentrifugats viel flachere Verlauf der Titrationskurve der organischen Säuren, die nach Fällung der Phosphate und Carbonate aus dem Zentrifugat gewonnen wurde, den Schluß, daß der Hauptanteil der Pufferung von den Phosphaten und Carbonaten bestritten werden muß. Der Gehalt der Faeces an Carbonaten war in der vorliegenden Arbeit zwar nicht Gegenstand spezieller Untersuchungen, daß aber die Bedeutung der Carbonate für die Pufferung der Faeces weit hinter die der Phosphate zurücktritt, ergibt sich aus der Lage der maximalen Pufferung unterhalb von p_H 7, das nach der Dissoziationskonstante der Kohlensäure das Pufferungsmaximum der Carbonate darstellt. Wir gelangen demnach schon per exclusionem zum Schluß, daß die Phosphate als das wichtigste Substrat der Pufferung der Faeces anzusehen sind, welche Schlußfolgerung auch direkt — wie weiter unten ausgeführt wird — durch die Ergebnisse der Phosphoranalysen gestützt wird. Unter Mitberücksichtigung der wichtigen Rolle der Phasenpufferung und der Werte der Calciumanalysen läßt sich diese Ansicht noch dahin präzisieren, daß speziell das im Bodenkörper reichlich vorhandene tertiäre Calciumphosphat als der hauptsächlichste Träger der Pufferung und daß die Phasenpufferung als der maßgebende Pufferungsmechanismus anzusehen ist. Die Analogie zu den Modellversuchen ist also sowohl in bezug auf den Pufferungsvorgang als auch auf den Träger der Pufferung hergestellt.

Die folgenden Kurven und Tabellen zeigen das Verhalten der Pufferung in den Faeces des Säuglings.

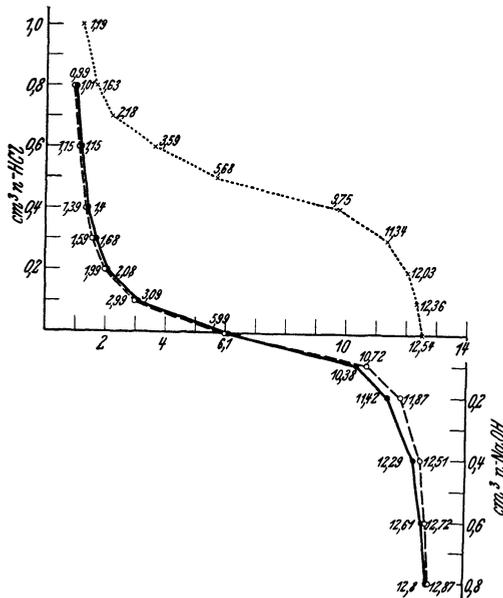


Abb. 6. Meconium. Pufferkapazität von je 5 g.
 — Aufschwemmung 1:4. ---- Zentrifugat. „organische Säuren“.

Tabelle 12 (dazugehörige Kurven in Abb. 6).

Meconium.

	Suspension	Zentrifugat	„Organische Säuren“
	p _H	p _H	p _H
5 g	6,1	5,99	—
+ 0,1 ccm n-NaOH	10,38	10,72	—
+ 0,2 „ „	11,42	11,87	—
+ 0,4 „ „	12,29	12,51	—
+ 0,6 „ „	12,61	12,72	—
+ 0,8 „ „	12,80	12,87	—
5 g	—	—	12,54
+ 0,1 ccm n-HCl	3,09	2,99	12,36
+ 0,2 „ „	2,08	1,94	12,03
+ 0,3 „ „	1,68	1,59	11,34
+ 0,4 „ „	1,40	1,39	9,75
+ 0,5 „ „	—	—	5,68
+ 0,6 „ „	1,15	1,15	3,59
+ 0,7 „ „	—	—	2,18
+ 0,8 „ „	1,01	0,99	1,63
+ 1,0 „ „	—	—	1,19

Im schlecht gepufferten *Meconium* spielt die Phasenpufferung fast gar keine Rolle. Die Titrationswerte der Suspension und des Zentrifugats fallen im ganzen Titrationsbereich beinahe zusammen. Berücksichtigt man ferner die Verschiebung, die sämtliche Werte in der Titrationskurve der organischen Säuren durch die vorhergehende Alkalisierung erfahren haben, so sind sämtliche drei Kurven sozusagen identisch. Es liegt auf der Hand, daß der geringe Calcium- und der minimale Phosphorgehalt des Meconiums (vgl. FRIEDRICH MÜLLER, PARAT und DELAVILLE), die in der H-Ionenkonzentration nicht zum Ausdruck kommen (vgl. Tabelle 7, S. 292), für dieses charakteristische und in der ganzen Untersuchungsreihe einzig dastehende Verhalten der Titrationskurve des Meconiums verantwortlich zu machen sind.

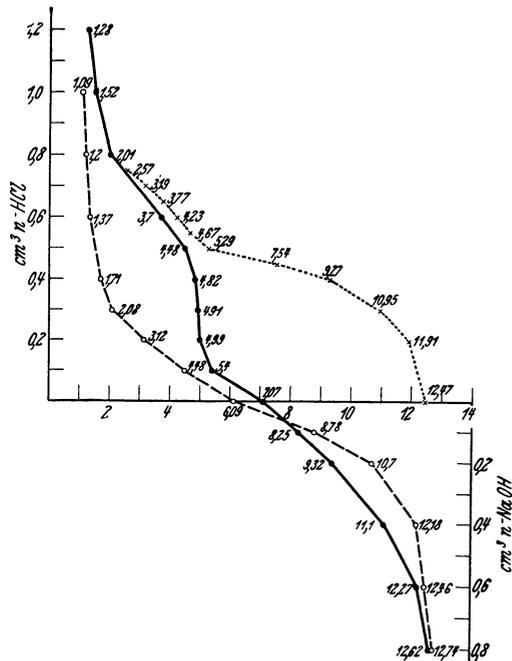


Abb. 7. Frauenmilchstuhl 1. Pufferkapazität von je 5 g.
 — Aufschwemmung 1:4. - - - Zentrifugat.
 „organische Säuren“.

Tabelle 13 (dazugehörige Kurven in Abb. 7).
Frauenmilchstuhl 1.

	Suspension	Zentrifugat	„Organische Säuren“
	pH	pH	pH
5 g	7,07	6,09	—
+ 0,1 ccm n-NaOH	8,25	8,78	—
+ 0,2 „ „	9,38	10,70	—
+ 0,4 „ „	11,11	12,18	—
+ 0,6 „ „	12,27	12,46	—
+ 0,8 „ „	12,62	12,74	—
5 g	—	—	12,47
+ 0,1 ccm n-HCl	5,40	4,48	—
+ 0,2 „ „	4,99	3,12	11,91
+ 0,3 „ „	4,91	2,08	10,95
+ 0,4 „ „	4,82	1,71	9,27
+ 0,45 „ „	—	—	7,54
+ 0,5 „ „	4,48	—	5,29
+ 0,55 „ „	—	—	4,67
+ 0,6 „ „	3,70	1,37	4,23
+ 0,65 „ „	—	—	3,77
+ 0,7 „ „	—	—	3,19
+ 0,75 „ „	—	—	2,57
+ 0,8 „ „	2,01	1,20	—
+ 1,0 „ „	1,52	1,09	—
+ 1,2 „ „	1,28	—	—

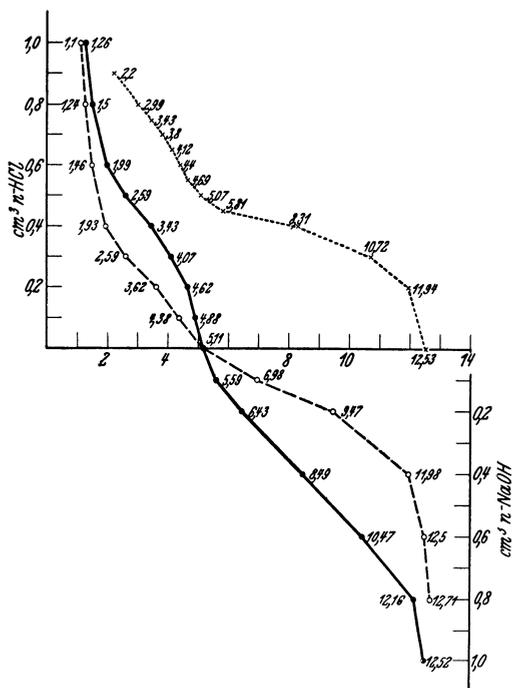


Abb. 8. Frauenmilchstuhl 2. Pufferkapazität von je 5 g.
— Aufschwemmung 1 : 4. ---- Zentrifugat. „organische Säuren“.

Tabelle 14 (dazugehörige Kurven in Abb. 8).

Frauenmilchstuhl 2.

	Suspension	Zentrifugat	„Organische Säuren“
	p _H	p _H	p _H
5 g	5,11	5,11	—
+ 0,1 ccm n-NaOH	5,59	6,98	—
+ 0,2 „ „	6,43	9,47	—
+ 0,4 „ „	8,49	11,98	—
+ 0,6 „ „	10,47	12,50	—
+ 0,8 „ „	12,16	12,71	—
+ 1,0 „ „	12,52	—	—
5 g	—	—	12,53
+ 0,1 ccm n-HCl	4,88	4,38	—
+ 0,2 „ „	4,62	3,62	11,94
+ 0,3 „ „	4,07	2,59	10,72
+ 0,4 „ „	3,43	1,93	8,31
+ 0,45 „ „	—	—	5,81
+ 0,5 „ „	2,59	—	5,07
+ 0,55 „ „	—	—	4,69
+ 0,6 „ „	1,99	1,46	4,40
+ 0,65 „ „	—	—	4,12
+ 0,7 „ „	—	—	3,80
+ 0,75 „ „	—	—	3,43
+ 0,8 „ „	1,50	1,24	2,99
+ 0,9 „ „	—	—	2,20
+ 1,0 „ „	1,26	1,10	—

Im *Frauenmilchstuhl*, mit seinem im Verhältnis zum Meconium beträchtlichen Gehalt an Ca^{++} und PO_4''' ist bereits im Prinzip, wenigstens was die Form der Kurve betrifft, das Verhalten der Pufferung dem der Erwachsenenstühle nachgebildet. Es ergeben sich aber wesentliche quantitative Differenzen: Die gesamte Pufferkapazität ist niedriger, die Pufferung durch organische Säuren höher. In der Abb. 8 verläuft sogar die Titrationskurve der organischen Säuren der Gesamtpufferungskurve streckenweise parallel. Der von FREUDENBERG und HELLER sowie SCHEER und MÜLLER festgestellte Parallelismus zwischen H-Ionenkonzentration und Pufferung (hohe Acidität bei niedriger Pufferung und umgekehrt) ist auch hier, im Gegensatz zu den Faeces des Erwachsenen, deutlich ausgeprägt. Aus dem hohen Wert des Quotienten $\text{Ca}^{++} : \text{PO}_4'''$ (vgl. Tabelle 7) bei gleichzeitigem hohem Gehalt an organischen Säuren ist zu entnehmen, daß die Pufferung in Frauenmilchstühlen hauptsächlich durch fettsaures Calcium erfolgt. Die geringe Pufferungskapazität des einzigen Nahrungsmittels des Brustkindes (MÜLLER, MOSER) und dessen verhältnismäßig hoher Fettgehalt ist hierfür sicherlich von ausschlaggebender Bedeutung. Wir sehen also, daß beim Säugling, und zwar nur beim natürlich ernährten Säugling, die Ernährung nicht nur auf die H-Ionenkonzentration, sondern auch auf die Pufferung der Faeces, einen maßgebenden Einfluß hat.

Ganz anders liegen die Verhältnisse beim künstlich ernährten Säugling.

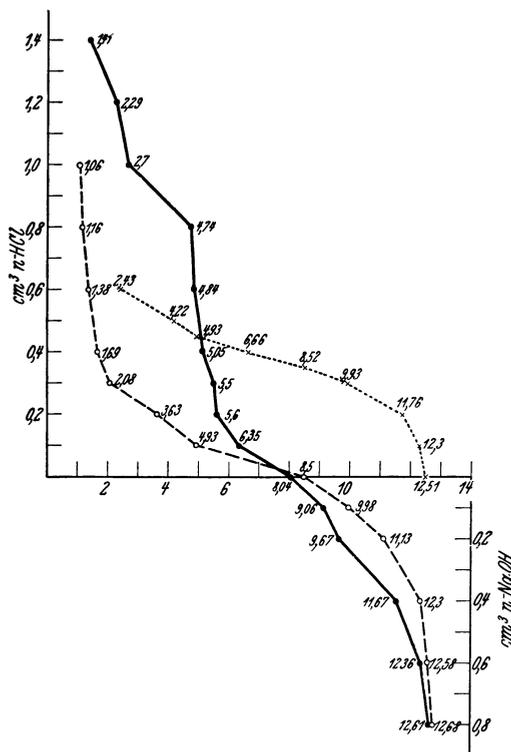


Abb. 9. Kuhmilchstuhl 1. Pufferkapazität von je 5 g.
 — Aufschwemmung 1:4. - - - Zentrifugat. „organische Säuren“.

Tabelle 15 (dazugehörige Kurven in Abb. 9).
 Kuhmilchstuhl 1.

	Suspension p _H	Zentrifugat p _H	„Organische Säuren“ p _H
5 g	8,04	8,50	—
+ 0,1 ccm n-NaOH	9,06	9,98	—
+ 0,2 „ „	9,67	11,13	—
+ 0,4 „ „	11,67	12,30	—
+ 0,6 „ „	12,36	12,58	—
+ 0,8 „ „	12,61	12,68	—
5 g	—	—	12,51
+ 0,1 ccm n-HCl	6,35	4,93	12,30
+ 0,2 „ „	5,60	3,63	11,76
+ 0,3 „ „	5,50	2,08	9,93
+ 0,35 „ „	—	—	8,52
+ 0,4 „ „	5,05	1,69	6,66
+ 0,45 „ „	—	—	4,93
+ 0,5 „ „	—	—	4,22
+ 0,6 „ „	4,84	1,38	2,43
+ 0,8 „ „	4,74	1,16	—
+ 1,0 „ „	2,70	1,06	—
+ 1,2 „ „	2,29	—	—
+ 1,4 „ „	1,41	—	—

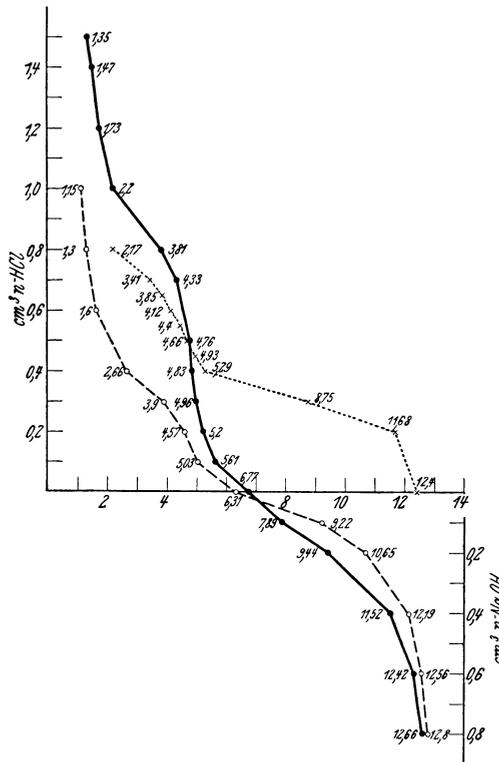


Abb. 10. Kuhmilchstuhl 2. Pufferkapazität von je 5 g. — Aufschwemmung 1:4. ---- Zentrifugat. „organische Säuren“.

Tabelle 16 (dazugehörige Kurven in Abb. 10).
Kuhmilchstuhl 2.

	Suspension	Zentrifugat	„Organische Säuren“
	pH	pH	pH
5 g			
+ 0,1 ccm n-NaOH	6,77	6,31	—
+ 0,2 „ „	7,89	9,22	—
+ 0,4 „ „	9,44	10,65	—
+ 0,6 „ „	11,52	12,19	—
+ 0,8 „ „	12,42	12,56	—
+ 1,0 „ „	12,66	12,80	—
5 g			12,40
+ 0,1 ccm n-HCl	—	—	—
+ 0,2 „ „	5,61	5,03	—
+ 0,3 „ „	5,20	4,57	11,68
+ 0,4 „ „	4,96	3,90	8,75
+ 0,45 „ „	4,83	2,66	5,29
+ 0,5 „ „	—	—	4,93
+ 0,55 „ „	4,76	—	4,66
+ 0,6 „ „	—	—	4,40
+ 0,6 „ „	—	1,60	4,12
+ 0,65 „ „	—	—	3,85
+ 0,7 „ „	4,33	—	3,41
+ 0,8 „ „	3,81	1,30	2,17
+ 1,0 „ „	2,20	1,15	—
+ 1,2 „ „	1,73	—	—
+ 1,4 „ „	1,47	—	—
+ 1,5 „ „	1,35	—	—

Beim *Kuhmilchstuhl* ist nämlich auch das quantitative Ausmaß der Pufferung mit allen ihren Schwankungen mit dem Ausmaß der Pufferung beim Erwachsenen identisch. Die Pufferung durch Calciumphosphat (nach dem Vorgang der Phasenpufferung, vgl. Tabelle 7) hat bereits ihren Höhepunkt erreicht, wenn auch die organischen Säuren (Abb. 10) noch beträchtliche Werte erreichen.

Es scheint nun, daß nachdem der Puffergehalt der Faeces einen bestimmten Grad erreicht hat, ein Einfluß der Säure- oder Basenäquivalente der Nahrung in der Pufferkapazität nicht mehr zum Ausdruck kommt, mit anderen Worten: beim künstlich ernährten Säugling finden sich in den Faeces puffernde Substanzen in so überreichlichem Maße vor, daß eine Zufuhr saurer Valenzen in der Nahrung keine merkliche Verminderung der Säurekapazität des Puffersystems der Faeces herbeiführen kann. Es geht dies aus den Titrationskurven der Faeces eines 13 Monate alten Kindes, das mit Salzsäuremilch (600 ccm Vollmilch + 400 ccm n/10 HCl) ernährt wurde, hervor.

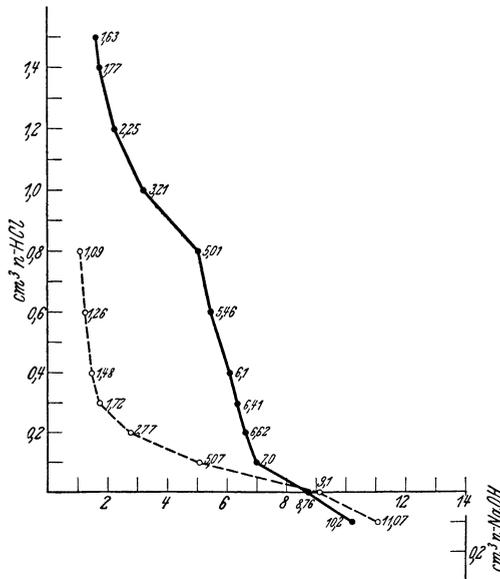


Abb. 11. Salzsäuremilchstuhl I. Pufferkapazität von je 5 g. — Aufschwemmung 1:4. ---- Zentrifugat.

Tabelle 17 (dazugehörige Kurven in Abb. 11).
Salzsäuremilchstuhl I.

	Suspension pH	Zentrifugat pH
5 g	8,76	9,1
+ 0,1 ccm n-NaOH	10,20	11,07
5 g + 0,1 ccm n-HCl	7,0	5,07
+ 0,2 „ „	6,62	2,77
+ 0,3 „ „	6,41	1,72
+ 0,4 „ „	6,10	1,48
+ 0,6 „ „	5,46	1,26
+ 0,8 „ „	5,01	1,09
+ 1,0 „ „	3,21	—
+ 1,2 „ „	2,25	—
+ 1,4 „ „	1,77	—
+ 1,5 „ „	1,63	—

Die Gesamtpufferungskurve der Abb. 12 erinnert in ihrer Form und der sehr hohen Pufferkapazität des Bodenkörpers so sehr an die Titrationskurve der Abb. 1a, daß auch hier von einer praktischen Unerschöpfbarkeit des Puffers gesprochen werden kann. Möglicherweise hängt die hohe Pufferkapazität dieses Stuhls und die ihr zugrunde liegende hohe Calcium- und Phosphatkonzentration mit der bei dem Kinde während der klinischen Beobachtung aufgetretenen Rachitis zusammen (vgl. ORR, HOLT, WILKINS und BOONE, REDMAN). Das Ausgangsp_H dieser stark gepufferten Stuhlaufschwemmung : 8,17, ist aber niedriger als dasjenige der weniger stark gepufferten Aufschwemmung der Abb. 11 (8,76). Es kann also auch in den Faeces trotz erhöhter Acidität die Säurekapazität des puffernden Bodenkörpers erhöht sein, und damit ist die Unabhängigkeit von p_H und Pufferkapazität nicht nur durch den Vergleich von Titrationskurven einer Stuhlaufschwemmung und ihres Zentrifugats (vgl. oben), sondern auch durch den Vergleich von Titrationskurven verschiedener Stuhlproben erwiesen.

Für das Fehlen eines jeden Effektes der ziemlich beträchtlichen Salzsäurezufuhr auf die Pufferkapazität der Faeces kann aber auch eine andere Deutung gegeben werden, die vielleicht noch mehr Wahrscheinlichkeit für sich hat, nämlich die rasche Resorption der eingenommenen Salzsäure und deren Elimination

durch andere Ausscheidungsorgane (Nieren). Nach den Angaben von SCHEER und KATZENSTEIN tritt ja unter diesen Umständen eine Säuerung des Urins prompt und regelmäßig ein. Es ist aber auf alle Fälle wichtig, daran festzuhalten, daß die Zufuhr auch größerer Dosen einer starken Säure nicht nur keine Änderung des p_H (SCHEER), sondern auch keine Änderung der Pufferkapazität der Faeces bewirkt. Eine Beteiligung der Darmwand an der Regulation des Säurebasengleichgewichtes ist also auch auf diesem Wege nicht zu ermitteln. Die bei der endogenen Acidose in vermehrter Menge gebildeten schwachen organischen Säuren könnten, selbst wenn sie durch den Darm mitausgeschieden würden, noch in weit geringerem Maße eine Verminderung der

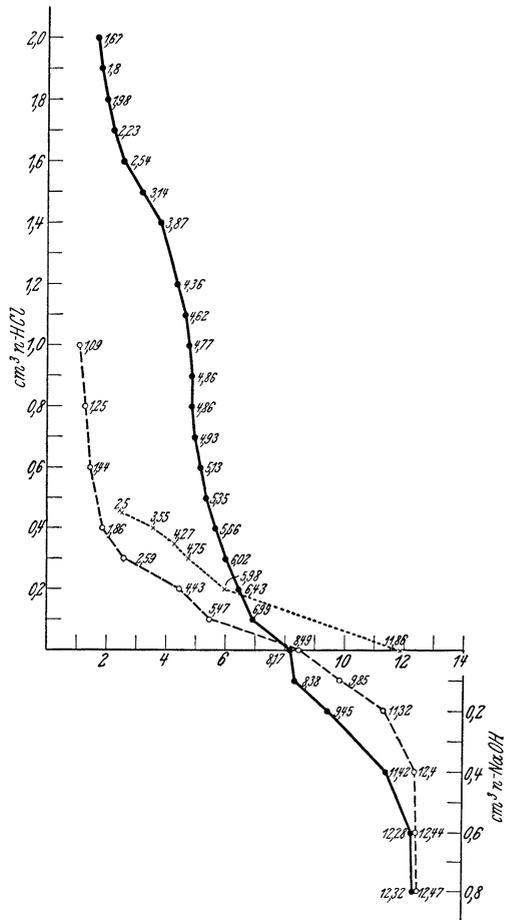


Abb. 12. Salzsäuremilchstuhl 2. Pufferkapazität von je 5 g.
 — Aufschwemmung 1:4. - - - Zentrifugat.
 „organische Säuren“.

Tabelle 18 (dazugehörige Kurven in Abb. 12).

Salzsäuremilchstuhl 2.

	Suspension P _H	Zentrifugat P _H	„Organische Säuren“ P _H
5 g	8,17	8,49	—
+ 0,1 ccm n-NaOH	8,38	9,85	—
+ 0,2 „ „	9,45	11,32	—
+ 0,4 „ „	11,42	12,40	—
+ 0,6 „ „	12,28	12,44	—
+ 0,8 „ „	12,32	12,47	—
5 g	—	—	11,86
+ 0,1 ccm n-HCl	6,99	5,47	—
+ 0,2 „ „	6,43	4,43	5,98
+ 0,3 „ „	6,02	2,59	4,75
+ 0,35 „ „	—	—	4,27
+ 0,4 „ „	5,66	1,86	3,55
+ 0,45 „ „	—	—	2,50
+ 0,5 „ „	5,35	—	—
+ 0,6 „ „	5,13	1,44	—
+ 0,7 „ „	4,93	—	—
+ 0,8 „ „	4,86	1,25	—
+ 0,9 „ „	4,86	—	—
+ 1,0 „ „	4,77	1,09	—
+ 1,1 „ „	4,62	—	—
+ 1,2 „ „	4,36	—	—
+ 1,4 „ „	3,87	—	—
+ 1,5 „ „	3,14	—	—
+ 1,6 „ „	2,54	—	—
+ 1,7 „ „	2,23	—	—
+ 1,8 „ „	1,98	—	—
+ 1,9 „ „	1,80	—	—
+ 2,0 „ „	1,67	—	—

Pufferkapazität hervorrufen. Auf den Unterschied der Titration einer Pufferlösung mit starker und schwacher Säure machen besonders KLINKE und LEUT-HARDT aufmerksam, indem sie darauf hinweisen, daß bei der Titration mit schwachen Säuren — außer im Magen werden aber im Organismus überall nur schwache Säuren gebildet — die Pufferkapazität jeder Lösung unendlich groß ist, d. h. daß durch eine schwache Säure die Pufferkapazität jeder Lösung sich niemals erschöpfen läßt. Als Beispiel der Pufferung der Faeces bei einer endogenen Acidose des künstlich ernährten Kindes, diene die Titrationskurve des Stuhles eines 12 Monate alten Kindes mit HERTERSchem Infantilismus (Abb. 13).

Der Vergleich dieser Kurve etwa mit der Abb. 10 zeigt, daß weder eine Verminderung der Pufferkapazität noch eine Vermehrung der organischen Säuren im Stuhl stattgefunden hat. Im Gegensatz dazu steht das Verhalten des Urins beim HERTERSchen Infantilismus, in dem FANCONI eine Vermehrung der organischen Säuren auf mehr als das Doppelte der Norm festgestellt hat.

Das Puffervermögen der Faeces bei der Acidose des Erwachsenen wird durch die folgenden Kurven und Tabellen (Abb. 14—16) illustriert.

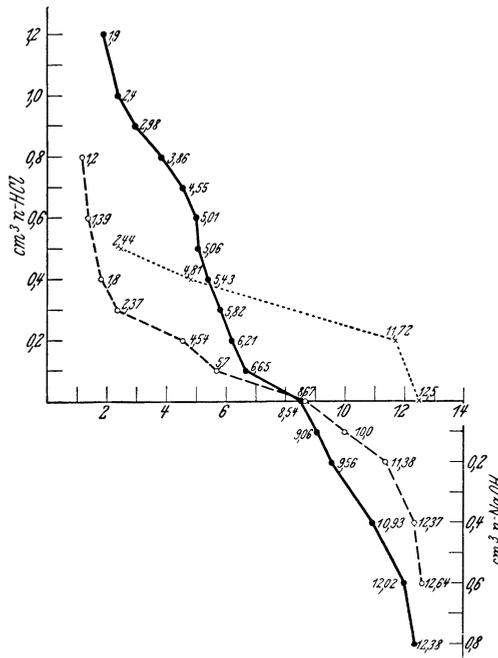


Abb. 13. HERTERScher Infantilismus. Pufferkapazität von je 5g.
 — Aufschwemmung 1:4. - - - Zentrifugat. „organische Säuren“.

Tabelle 19 (dazugehörige Kurven in Abb. 13).

HERTERScher Infantilismus (12 Monate altes Mädchen).

	Suspension pH	Zentrifugat pH	„Organische Säuren“ pH
5 g	8,54	8,67	—
+ 0,1 ccm n-NaOH	9,06	10,0	—
+ 0,2 „ „	9,56	11,38	—
+ 0,4 „ „	10,93	12,37	—
+ 0,6 „ „	12,02	12,64	—
+ 0,8 „ „	12,38	—	—
5 g	—	—	12,50
+ 0,1 ccm n-HCl	6,65	5,70	—
+ 0,2 „ „	6,21	4,54	11,72
+ 0,3 „ „	5,82	2,37	—
+ 0,4 „ „	5,43	1,80	4,81
+ 0,5 „ „	5,06	—	2,44
+ 0,6 „ „	5,01	1,39	—
+ 0,7 „ „	4,55	—	—
+ 0,8 „ „	3,86	1,20	—
+ 0,9 „ „	2,98	—	—
+ 1,0 „ „	2,40	—	—
+ 1,2 „ „	1,90	—	—

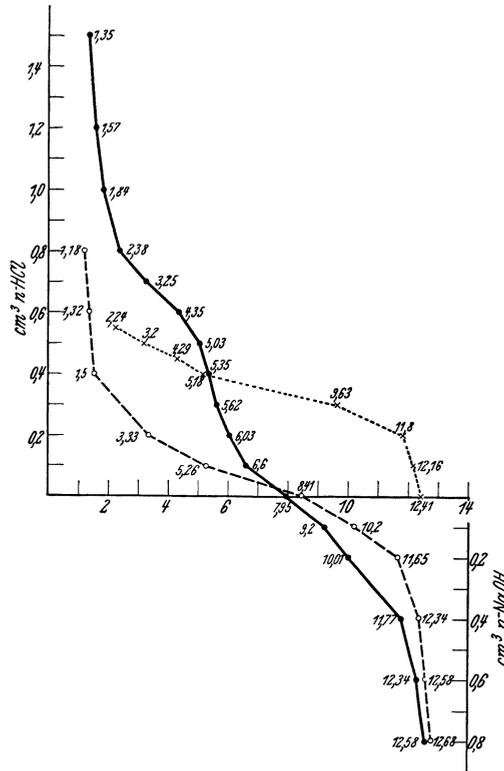


Abb. 14. Stuhl Ho. Diabetes. Pufferkapazität von je 5 g.
 — Aufschwemmung 1:4. ---- Zentrifugat. „organische Säuren“.

Tabelle 20 (dazugehörige Kurven in Abb. 14).
 Ho., Diabetes, 42jähriger Mann.

	Suspension	Zentrifugat	„Organische Säuren“
	p _H	p _H	p _H
5 g	7,95	8,41	—
+ 0,1 ccm n-NaOH	9,20	10,20	—
+ 0,2 „ „	10,01	11,65	—
+ 0,4 „ „	11,77	12,34	—
+ 0,6 „ „	12,34	12,58	—
+ 0,8 „ „	12,58	12,68	—
5 g	—	—	12,41
+ 0,1 ccm n-HCl	6,60	5,26	12,16
+ 0,2 „ „	6,03	3,33	11,80
+ 0,3 „ „	5,62	—	9,63
+ 0,4 „ „	5,35	1,50	5,18
+ 0,45 „ „	—	—	4,29
+ 0,5 „ „	5,03	—	3,20
+ 0,55 „ „	—	—	2,24
+ 0,6 „ „	4,35	1,32	—
+ 0,7 „ „	3,25	—	—
+ 0,8 „ „	2,38	1,18	—
+ 1,0 „ „	1,84	—	—
+ 1,2 „ „	1,57	—	—
+ 1,5 „ „	1,35	—	—

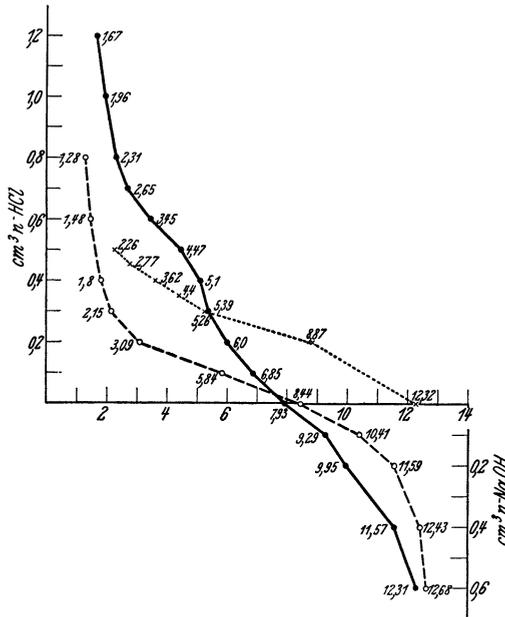


Abb. 15. Stuhl De. Diabetes-Acidose 1. Pufferkapazität von je 5 g.
 — Aufschwemmung 1:4. - - - Zentrifugat. . . . „organische Säuren“.

Tabelle 21 (dazugehörige Kurven in Abb. 15).

De., Diabetes mit Acidose 1; 38jährige Frau.

	Suspension	Zentrifugat	„Organische Säuren“
	pH	pH	pH
5 g	7,93	8,44	—
+ 0,1 ccm n-NaOH	9,29	10,41	—
+ 0,2 „ „	9,95	11,59	—
+ 0,4 „ „	11,57	12,43	—
+ 0,6 „ „	12,31	12,68	—
5 g	—	—	12,32
+ 0,1 ccm n-HCl	6,85	5,84	—
+ 0,2 „ „	6,0	3,09	8,87
+ 0,3 „ „	5,39	2,15	5,26
+ 0,35 „ „	—	—	4,40
+ 0,4 „ „	5,10	1,80	3,62
+ 0,45 „ „	—	—	2,77
+ 0,5 „ „	4,47	—	2,26
+ 0,6 „ „	3,45	1,48	—
+ 0,7 „ „	2,65	—	—
+ 0,8 „ „	2,31	1,28	—
+ 1,0 „ „	1,96	—	—
+ 1,2 „ „	1,67	—	—

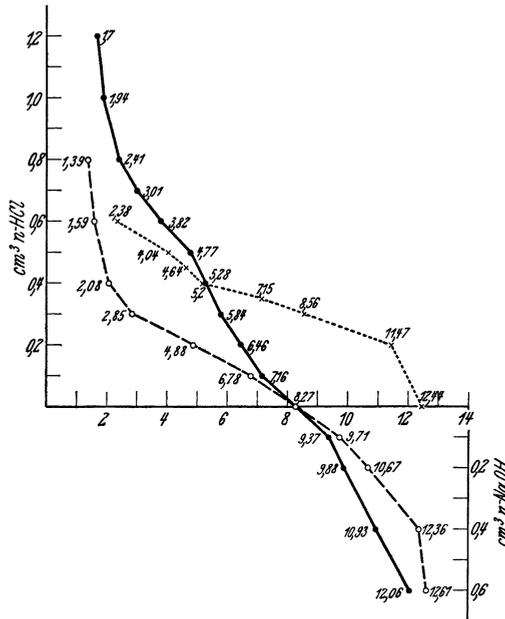


Abb. 16. Stuhl De. Diabetes-Acidose 2. Pufferkapazität von je 5 g.
 — Aufschwemmung 1:4. ---- Zentrifugat. „organische Säuren“.

Tabelle 22 (dazugehörige Kurven in Abb. 16).

De., Diabetes mit Acidose, 2; 38jährige Frau.

	Suspension	Zentrifugat	„Organische Säuren“
	p _H	p _H	p _H
5 g	8,27	8,27	—
+ 0,1 ccm n-NaOH	9,37	9,71	—
+ 0,2 „ „	9,88	10,67	—
+ 0,4 „ „	10,93	12,36	—
+ 0,6 „ „	12,06	12,61	—
5 g	—	—	12,44
+ 0,1 ccm n-HCl	7,16	6,78	—
+ 0,2 „ „	6,46	4,88	11,47
+ 0,3 „ „	5,84	2,85	8,56
+ 0,35 „ „	—	—	7,15
+ 0,4 „ „	5,28	2,08	5,20
+ 0,45 „ „	—	—	4,64
+ 0,5 „ „	4,77	—	4,04
+ 0,6 „ „	3,82	1,59	2,38
+ 0,7 „ „	3,01	—	—
+ 0,8 „ „	2,41	1,39	—
+ 1,0 „ „	1,94	—	—
+ 1,2 „ „	1,70	—	—

Eine merkliche Vermehrung der organischen Säuren ist in diesen Stühlen sicher nicht zu erkennen, hingegen ist ihre Pufferkapazität, besonders in Abb. 15 und 16 im Vergleich mit den Kurven der Abb. 2—5 und ebenso der Calciumgehalt (Tabelle 7) entschieden als vermindert zu bezeichnen. In den Tabellen 25, 27 und 29 sind zwar Erwachsenenstühle mit noch niedrigerer Calciumkonzentration angeführt, die aber durchwegs eine verminderte Konsistenz, also einen hohen Wassergehalt, aufgewiesen haben. Die Stühle der Abb. 15 und 16 zeigten aber eine feste Konsistenz, so daß ihre Calciumarmut nicht mit einer Verminderung der Konzentration der festen Substanz erklärt werden kann. Es liegt nahe, die niedrige Calciumkonzentration dieser Stühle mit der diabetischen Acidose in Zusammenhang zu bringen, wie es bereits durch GERHARDT und SCHLESINGER geschehen ist, die bei einem schweren Diabetes durch Alkalientzug ein promptes Ansteigen der Calcium- und Ammoniakwerte im Harn mit entsprechender Verringerung der Calciumausscheidung in den Faeces hervorrufen konnten. Beim Fehlen einer fortlaufenden Beobachtung und besonders einer Bestimmung der Tagesmenge von Calcium im Stuhl und Urin möchte ich aber diese Frage unentschieden lassen.

Zum Schluß seien noch zwei Titrationskurven tierischer Stühle wiedergegeben, die die Abhängigkeit der Pufferkapazität von der Calcium- und Phosphatkonzentration und ihre Unabhängigkeit vom p_H aufs neue belegen.

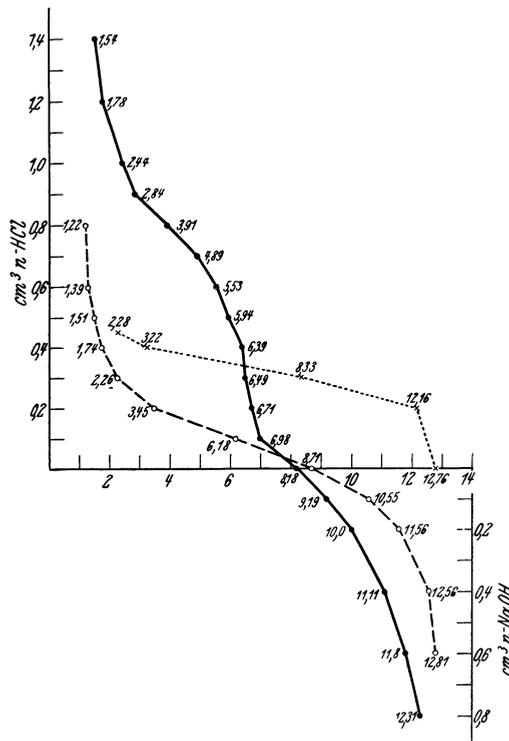


Abb. 17. Schafstuhl. Pufferkapazität von je 5g.

— Aufschwemmung 1:4. --- Zentrifugat. „organische Säuren“.

Tabelle 23 (dazugehörige Kurven in Abb. 17).

Schafstuhl.

	Suspension	Zentrifugat	„Organische Säuren“
	p _H	p _H	p _H
5 g	8,18	8,71	—
+ 0,1 ccm n-NaOH	9,19	10,55	—
+ 0,2 „ „	10,0	11,56	—
+ 0,4 „ „	11,11	12,56	—
+ 0,6 „ „	11,80	12,81	—
+ 0,8 „ „	12,31	—	—
5 g	—	—	12,76
+ 0,1 ccm n-HCl	6,98	6,18	—
+ 0,2 „ „	6,71	3,45	12,16
+ 0,3 „ „	6,49	2,26	8,33
+ 0,4 „ „	6,39	1,74	3,22
+ 0,45 „ „	—	—	2,28
+ 0,5 „ „	5,94	1,51	—
+ 0,6 „ „	5,53	1,39	—
+ 0,7 „ „	4,89	—	—
+ 0,8 „ „	3,91	1,22	—
+ 0,9 „ „	2,84	—	—
+ 1,0 „ „	2,44	—	—
+ 1,2 „ „	1,78	—	—
+ 1,4 „ „	1,54	—	—

Auch die Gesamtpufferungskurve der Abb. 18 stellt, wie die Abb. 1a, eine Titration bei einer praktischen Unerschöpfbarkeit des im Bodenkörper enthaltenen Puffers dar, obwohl das Ausgangs-p_H der Aufschwemmung als verhältnismäßig niedrig zu bezeichnen ist (vgl. auch Abb. 12). Die Calcium- und Phosphatkonzentration hat aber auch in diesem Stuhl die höchsten Werte sämtlicher Bestimmungen erreicht.

Wenn wir nun als Ergebnis dieser Untersuchungen den Einfluß der einzelnen Faktoren auf die Pufferkapazität der Faeces, ähnlich wie es bei der H-Ionenkonzentration geschah, gesondert besprechen, so können wir uns kurz fassen, da das Wesentlichste bereits bei der Besprechung der einzelnen Kurven und Kurventypen ausgeführt wurde.

Was zunächst den *Wassergehalt* der Faeces betrifft, so wird neben der früher diskutierten Bedeutung des Wassergehaltes als eines Indicators für die Aufenthaltsdauer der Faeces im Darm und die verschiedenen als Funktion der Aufenthaltsdauer zu betrachtenden Teilvorgänge im Darmlumen und in der Darmwand, auch die rein physikalische Auswirkung der Änderung der Konzentration der Trockensubstanz auf die Pufferkapazität zu berücksichtigen sein, während sie für die H-Ionenkonzentration nicht in Betracht fällt.

Von ausschlaggebender Bedeutung ist aber der *Ca⁺⁺- und PO₄^{'''}-Gehalt* der Faeces, und zwar ist dabei die absolute Konzentration beider Ionen und nicht der Quotient Ca⁺⁺:PO₄^{'''} maßgebend. Der Zusammenhang der minimalen Pufferung des Meconiums, der geringen Pufferung des Frauenmilchstuhls, der auch im Vergleich mit Erwachsenenfaeces hohen Pufferung der Kuhmilchstühle auch bei Zulage recht beträchtlicher Mengen von Salzsäure zur Nahrung

und der enormen Pufferung des Löwenstuhles mit dem außerordentlich schwankenden Gehalt an Ca^{++} und PO_4''' (0,07—2,97 Milliäquivalent Ca^{++} , Spuren bis 2,63 Milliäquivalent PO_4''' pro 1 g Stuhl) steht außer Zweifel. Beim Erwachsenenstuhl mit den an sich geringeren Schwankungen der Ca^{++} - und PO_4''' -Konzentration (0,17—0,81 Milliäquivalent Ca^{++} , 0,14—0,58 Milliäquivalent PO_4''') ist die Abhängigkeit der Pufferkapazität von den Ca^{++} - und PO_4''' -Werten lange nicht so augenfällig, aber immerhin deutlich (vgl. Tabellen 25—30 und Abb. 19—24). Der Quotient $\text{Ca}^{++} : \text{PO}_4'''$, der seine extrem hohen Werte weniger einem besonders hohen Ca^{++} -Gehalt als einem besonders niedrigen PO_4''' -Gehalt verdankt, weist keinen Parallelismus zur Pufferkapazität auf (vgl. Tabelle 7). Der höchste Wert dieses Quotienten 3,8 bei einem relativ niedrigen Calciumgehalt von 0,3 Milliäquivalent pro 1 g Stuhl findet sich im schlecht gepufferten Frauenmilchstuhl der Abb. 8 und der nur wenig oberhalb des Minimums liegende Wert 1,1 findet sich sowohl im maximal gepufferten Löwenstuhl (Abb. 18), als auch im wenig gepufferten Stuhl der diabetischen Acidose (Abb. 15 und 16).

Bezüglich der *organischen Säuren* soll erinnert werden, daß sie als schwache Säuren selbst als Puffersäuren wirken und der Lage ihrer Dissoziationskonstanten entsprechend bei der im Stuhl meistens herrschenden Reaktion von $\text{p}_\text{H} > 7$ quantitativ als Salze vorkommen, und daß sie gerade bei der Reaktion der meisten Frauenmilchstühle von $\text{p}_\text{H} \sim 5$ das Maximum ihrer Pufferung aufweisen. Bei gleich-

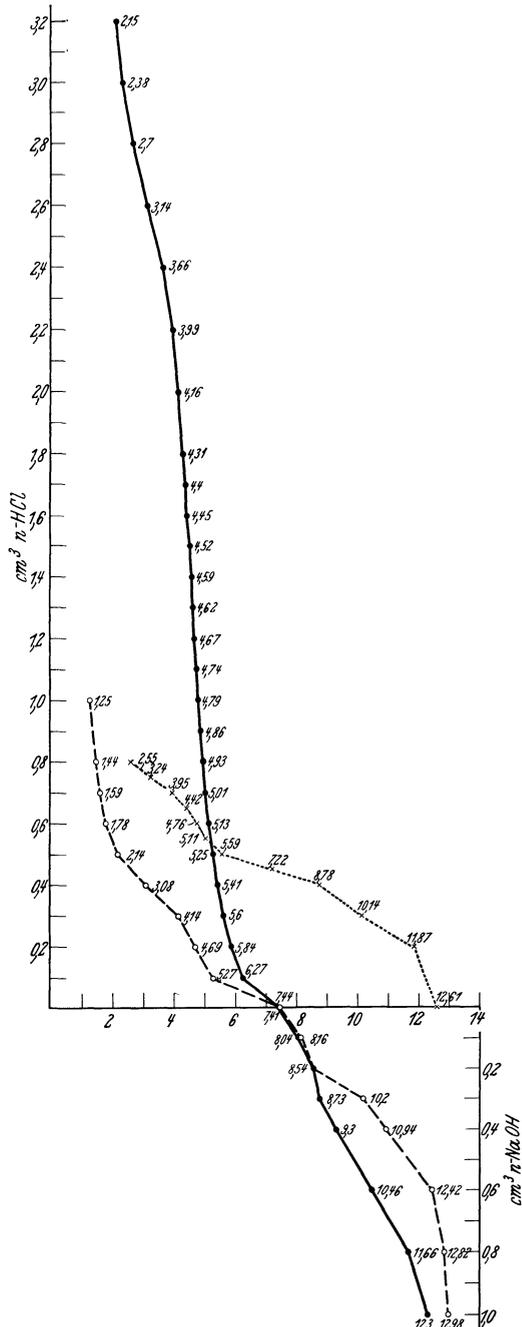


Abb. 18. Löwenstuhl. Pufferkapazität von je 5 g. — Aufschwemmung. 1:4. - - - Zentrifugat. „organische Säuren“.

Tabelle 24 (dazugehörige Kurven in Abb. 18).
Löwenstuhl.

	Suspension	Zentrifugat	„Organische Säuren“
	p _H	p _H	p _H
5 g	7,41	7,44	—
+ 0,1 ccm n-NaOH	8,04	8,16	—
+ 0,2 „ „	8,54	8,54	—
+ 0,3 „ „	8,73	10,20	—
+ 0,4 „ „	9,30	10,94	—
+ 0,6 „ „	10,46	12,42	—
+ 0,8 „ „	11,66	12,82	—
+ 1,0 „ „	12,30	12,98	—
5 g	—	—	12,61
+ 0,1 ccm n-HCl	6,27	5,27	—
+ 0,2 „ „	5,84	4,69	11,87
+ 0,3 „ „	5,60	4,14	10,14
+ 0,4 „ „	5,41	3,08	8,78
+ 0,45 „ „	—	—	7,22
+ 0,5 „ „	5,25	2,14	5,59
+ 0,55 „ „	—	—	5,11
+ 0,6 „ „	5,13	1,78	4,76
+ 0,65 „ „	—	—	4,42
+ 0,7 „ „	5,01	1,59	3,95
+ 0,75 „ „	—	—	3,24
+ 0,8 „ „	4,93	1,44	2,55
+ 0,9 „ „	4,86	—	—
+ 1,0 „ „	4,79	1,25	—
+ 1,1 „ „	4,74	—	—
+ 1,2 „ „	4,67	—	—
+ 1,3 „ „	4,62	—	—
+ 1,4 „ „	4,59	—	—
+ 1,5 „ „	4,52	—	—
+ 1,6 „ „	4,45	—	—
+ 1,7 „ „	4,40	—	—
+ 1,8 „ „	4,31	—	—
+ 2,0 „ „	4,16	—	—
+ 2,2 „ „	3,99	—	—
+ 2,4 „ „	3,66	—	—
+ 2,6 „ „	3,14	—	—
+ 2,8 „ „	2,70	—	—
+ 3,0 „ „	2,38	—	—
+ 3,2 „ „	2,15	—	—

bleibendem p_H wird also ein größerer Gehalt an organischen Säuren sich nicht in einer Abnahme, sondern in einer Zunahme der Pufferkapazität auswirken. Mit anderen Worten: eine eventuell stattfindende Ausscheidung organischer Säuren durch die Darmwand ebenso wie eine vermehrte Bildung organischer Säuren im Darmlumen, könnte nur dann von einer Verminderung der Pufferkapazität der Faeces gefolgt sein, wenn gleichzeitig die Faecesreaktion nach der sauren Seite sich verschieben würde. Eine derartige Verschiebung in den Bereich von p_H weit unter 5 kommt aber unter physiologischen Bedingungen sozusagen niemals vor. Die geringe Pufferkapazität des Frauenmilchstuhles ist also nicht durch dessen hohen Gehalt an organischen Säuren bedingt, im

Gegenteil: die organischen Säuren mit ihren Salzen stellen gerade ein wesentliches Puffersystem dieses Stuhles dar. Aus dem steilen Anstieg der Titrationskurve der organischen Säuren, der in Abb. 8 erst bei p_H 5,07, also unterhalb des p_H der nativen Stuhlaufschwemmung (5,11) beginnt, geht dies mit aller Deutlichkeit hervor. Das Prinzip der Methode von VAN SLYKE und PALMER, die Titration schwacher organischer Säuren mit einer starken Säure beruht ja gerade auf der Puffereigenschaft schwacher Säuren. Eine gedachte vermehrte Zufuhr organischer Säuren zu einem Stuhl von gegebenem p_H wäre aber identisch mit der Titration eines Puffersystems mit einer schwachen Säure, und wenn KLINKE und LEUTHARDT von einer derartigen Titration aussagen, daß sie niemals zur Erschöpfung des Puffersystems führen könne, so ist damit nichts anderes als die Bildung eines neuen Puffersystems aus der zugeführten Säure und ihrer während der Titration gebildeten Salze gemeint. Es sei in diesem Zusammenhang nochmals an die Feststellung TELFERS erinnert, daß, je größer der Gehalt der Faeces an Fettsäuren, um so größer auch die Menge des in Seifenform gebundenen Calciums wird. Im Frauenmilchstuhl der Abb. 8 ist dies an dem hohen Wert des Quotienten $Ca^{++}:PO_4'''$ deutlich erkennbar.

War es für die Reaktion der Faeces, wenigstens beim Erwachsenen, nicht möglich, eine klare Beziehung zu der *Art der Nahrung* aufzustellen, so muß ein Einfluß der Nahrung auf die Pufferkapazität unbedingt angenommen werden, und zwar wird die Beziehung zwischen Nahrung und Pufferkapazität der Faeces durch den Gehalt der Nahrung an Calcium und Phosphor hergestellt. In verschiedenen den Kalk- und Phosphorsäurestoffwechsel betreffenden Arbeiten (vgl. OERI) wurde für Mensch und Tier festgestellt, daß die Menge der im Kot ausgeschiedenen Phosphorsäure von der Nahrung abhängt, indem der Kotphosphor, gemeint ist der an Calcium gebundene Phosphatphosphor, vermehrt wird, sobald anorganische Phosphorsäure und Kalk im Organismus zusammentreffen. Die hohe Ca^{++} - und PO_4''' -Konzentration und dementsprechend die hohe Pufferkapazität der Faeces der Abb. 12 und 18 ist deshalb durch den hohen Gehalt der Nahrung an diesen Ionen (Kuhmilch, Knochen) hinlänglich erklärt.

Ein Zusammenhang zwischen *Pufferkapazität und p_H* der Faeces besteht nicht und kann auch in einem heterogenen System, wie die Faeces, in dem der Hauptanteil der Pufferung vom Bodenkörper bestritten wird, gar nicht bestehen. Wenn also in den Faeces, noch mehr als im Harn (vgl. FREUDENBERG und neuerdings MECKE), diese beiden Größen in völliger Unabhängigkeit voneinander variieren, so ergibt sich daraus, daß die Bestimmung der H-Ionenkonzentration der Faeces über den Säure-Basenhaushalt des Organismus gar nichts aussagen kann.

V. Säuerungs- und Alkalisierungsversuche.

Die Untersuchungen HELZERS über die Regulierung der H-Ionenkonzentration des Organismus durch die Darmwand wurden in der Einleitung kurz besprochen. Obwohl nun die Angaben HELZERS über die regelmäßige Änderung der Stuhlreaktion bei oraler oder parenteraler Zufuhr von Säuren und Alkali von SCHEER und KATZENSTEIN bestritten wurden und durch meine eigenen Untersuchungen über die Phasenpufferung und die Reaktion und Puffer-

kapazität von Salzsäuremilchstühlen widerlegt schienen, so sind die Versuche dennoch in der von HELZER angegebenen Anordnung aber mit einer genaueren Methodik der p_H -Messung, die durch die Bestimmung der Pufferkapazität ergänzt wurde, von mir wieder aufgenommen worden. Die Fragestellung lautete nicht mehr, erleidet die Reaktion, sondern vor allem erleidet die Pufferkapazität der Faeces durch Zufuhr von Säure oder Alkali irgendwelche gesetzmäßige Veränderungen.

Die Versuchsanordnung gestaltete sich folgendermaßen. Drei darmgesunde Erwachsene hielten während der ganzen Versuchsdauer, die sich über 7—12 Tage und eine Vorperiode von je 2 Tagen erstreckte, folgende Standardkost ein:

- 8 Uhr 250 g Milch, 125 g Kaffee, 50 g Brot, 20 g Butter.
- 12 Uhr 250 g Bouillon, 125 g Fleisch, 20 g Butter, 100 g Kartoffeln, 100 g Aprikosen oder Birnen.
- 15 Uhr 250 g Milch, 125 g Kaffee, 50 bis 150 g Brot, 30 g Gelée.
- 18 Uhr 250 g Bouillon, 1 bis 2 Eier, 250 g Milch, 50 g Brot.

Die Versuchspersonen wurden angehalten, jedem gerade wahrnehmbaren Stuhl drang nachzugeben, um eine Reaktionsänderung durch eine verlängerte Aufenthaltsdauer des Stuhls im untersten Darmabschnitt möglichst zu vermeiden. Die Verarbeitung der Stühle erfolgte möglichst rasch nach der Entleerung, indem in der Stuhlaufschwemmung 1 : 4 das p_H , die Gesamtpufferung sowie Calcium und Phosphor bestimmt wurden. Die „Säuerung“ und „Alkalisierung“ erfolgte nur auf intravenösem Wege, durch Injektion von 20 ccm einer 4%igen Lösung von NaH_2PO_4 bzw. 40 ccm einer 4,2%igen Lösung von NaHCO_3 . Gleichzeitig mit der Injektion wurde jeweils zur Stuhlabgrenzung 0,4 g Carmin oder Indigo gegeben. Die erhaltenen Werte sind in den folgenden Abbildungen und Tabellen notiert.

1. Säuerungsversuch.

Versuchsperson: Düb., 70jährige Frau, Myodegeneratio cordis.

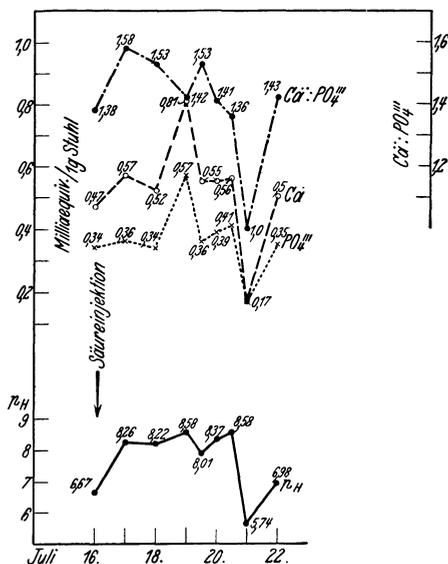


Abb. 19. Düb., 70jährige Frau. Säuerungsversuch.

Tabelle 25 (dazugehörige Kurven in Abb. 19).

Düb., 70jährige Frau.

Datum	pH	Ca ⁺⁺	PO ₄ ^{'''}	Ca ⁺⁺ :PO ₄ ^{'''}	Bemerkungen	
		Milliäquivalent pro 1 g Stuhl				
16. 7.	10 ⁰⁰ 10 ³⁰	6,67	0,47	0,34	1,38	Konsistenz fest 20 ccm 4 ⁰ / ₀ -NaH ₂ PO ₄ intra- venös, 0,4 g Carmin
17. 7.	7 ⁰⁰	8,26	0,57	0,36	1,58	Konsistenz fest
18. 7.	9 ⁰⁰	8,22	0,52	0,34	1,53	„ fest
19. 7.	7 ⁰⁰	8,58	0,81	0,57	1,42	„ fest, Carmin +
	13 ⁰⁰	8,01	0,55	0,36	1,53	„ weich, Carmin +
20. 7.	7 ⁰⁰	8,37	0,55	0,39	1,41	„ weich
	14 ³⁰	8,58	0,56	0,41	1,36	„ halbfest
21. 7.	8 ³⁰	5,74	0,17	0,17	1,0	„ breiig
22. 7.	6 ³⁰	6,98	0,5	0,35	1,43	„ dünnbreiig

Die Titrationswerte der einzelnen Stuhlproben sind in der Tabelle 26 und den dazugehörigen Abbildungen 20 a—i enthalten.

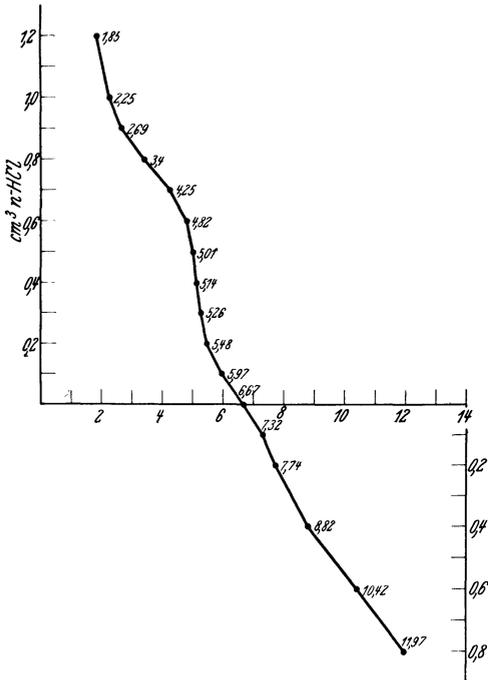


Abb. 20 a. Düb. 16. 7. 10 Uhr.
Pufferkapazität von 5 g. Aufschwemmung 1 : 4.

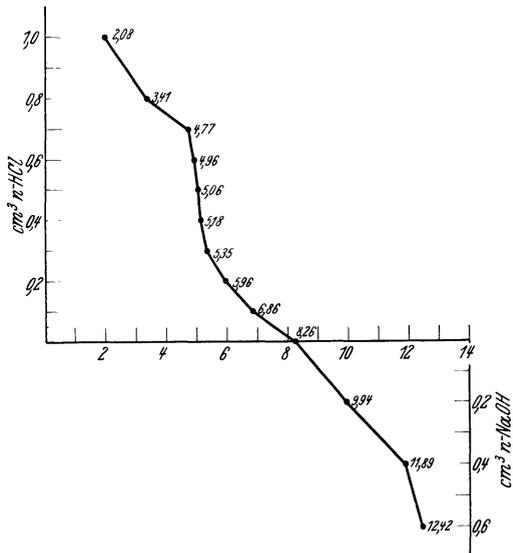


Abb. 20 b. Düb. 17. 7. 7 Uhr.
Pufferkapazität von 5 g. Aufschwemmung 1 : 4.

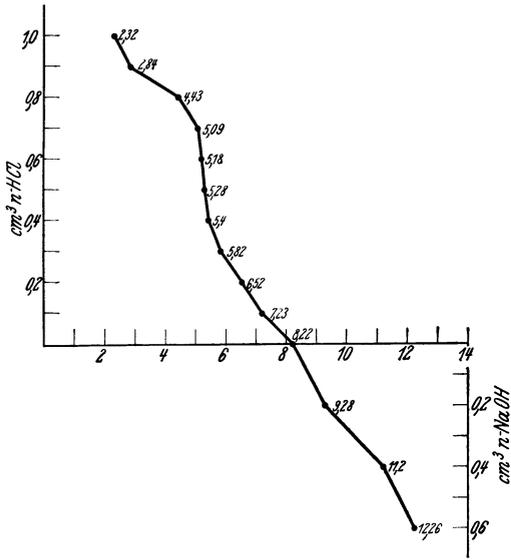


Abb. 20c. Düb. 18. 7. 9 Uhr.
Pufferkapazität von 5 g. Aufschwemmung 1:4.

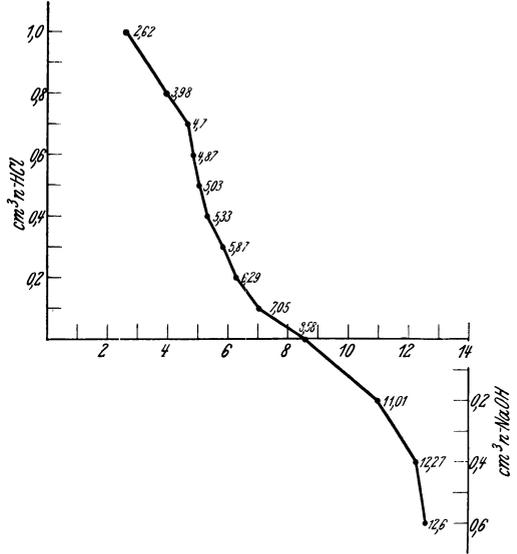


Abb. 20c. Düb. 19. 7. 7 Uhr.
Pufferkapazität von 5 g. Aufschwemmung 1:4.

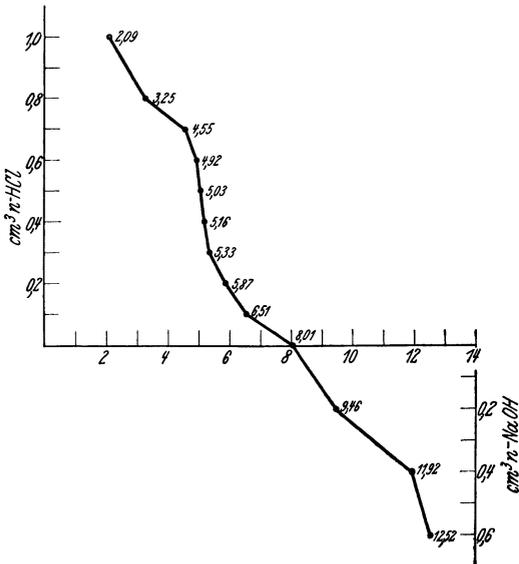


Abb. 20e. Düb. 19. 7. 13 Uhr.
Pufferkapazität von 5 g. Aufschwemmung 1:4.

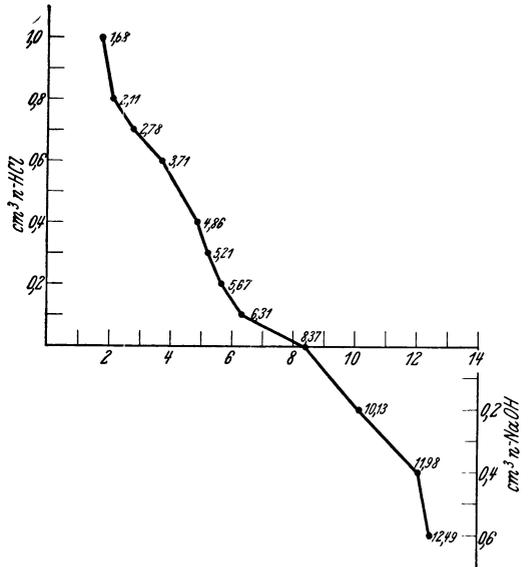


Abb. 20f. Düb. 20. 7. 7 Uhr.
Pufferkapazität von 5 g. Aufschwemmung 1:4.

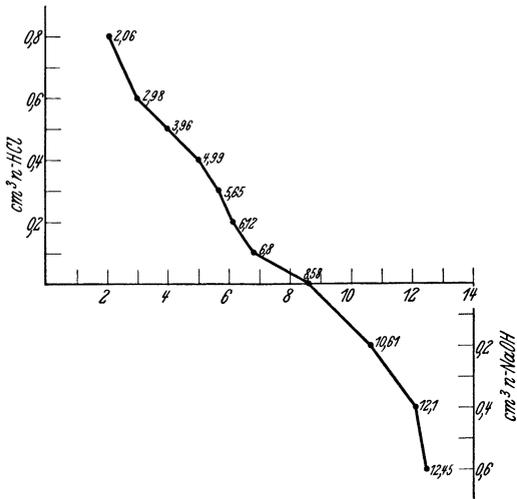


Abb. 20g. Düb. 20. 7. 14³⁰ Uhr.
Pufferkapazität von 5 g. Aufschwemmung 1:4.

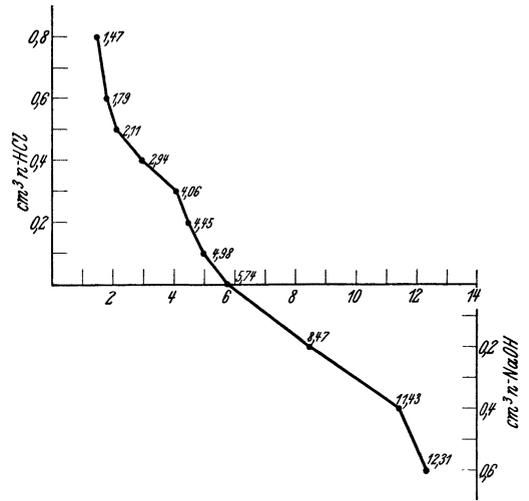


Abb. 20 h. Düb. 21. 7. 8³⁰ Uhr.
Pufferkapazität von 5 g. Aufschwemmung 1:4.

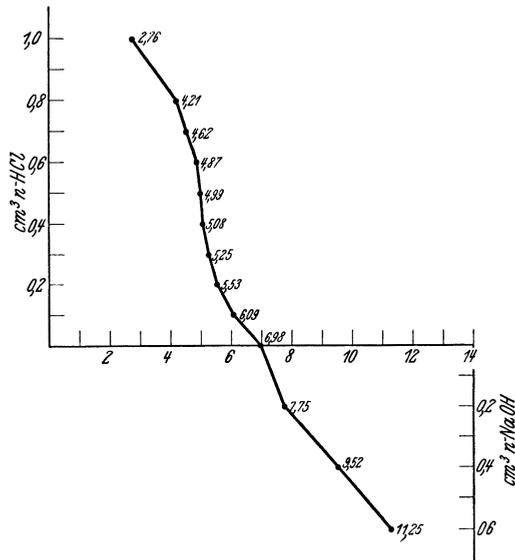


Abb. 20i. Düb. 22. 7. 6³⁰ Uhr.
Pufferkapazität von 5 g. Aufschwemmung 1:4.

Tabelle 26 (dazugehörige Kurven in Abb. 20 a bis 20 i).
Düb., 70jährige Frau.

	16. 7. 10 Uhr	17. 7. 7 Uhr	18. 7. 9 Uhr	19. 7. 7 Uhr	19. 7. 13 Uhr	20. 7. 7 Uhr	20. 7. 14 ³⁰ Uhr	21. 7. 8 ³⁰ Uhr	22. 7. 6 ³⁰ Uhr
5 g Suspension 1 : 4	PH 6,67	PH 8,26	PH 8,22	PH 8,58	PH 8,01	PH 8,37	PH 8,58	PH 5,74	PH 6,98
+ 0,1 ccm n-NaOH	7,32	—	—	—	—	—	—	—	—
+ 0,2 „ „	7,74	9,94	9,28	11,01	9,46	10,13	10,61	8,47	7,75
+ 0,4 „ „	8,82	11,89	11,20	12,27	11,92	11,98	12,10	11,43	9,52
+ 0,6 „ „	10,42	12,42	12,26	12,60	12,52	12,49	12,45	12,31	11,25
+ 0,8 „ „	11,97	—	—	—	—	—	—	—	—
5 g Suspension 1 : 4	—	—	—	—	—	—	—	—	—
+ 0,1 ccm n-HCl	5,97	6,86	7,23	7,05	6,51	6,31	6,80	4,98	6,09
+ 0,2 „ „	5,48	5,96	6,52	6,29	5,87	5,67	6,12	4,45	5,53
+ 0,3 „ „	5,26	5,35	5,82	5,87	5,33	5,21	5,65	4,06	5,25
+ 0,4 „ „	5,14	5,18	5,40	5,33	5,16	4,86	4,99	2,94	5,08
+ 0,5 „ „	5,01	5,06	5,28	5,03	5,03	—	3,96	2,11	4,99
+ 0,6 „ „	4,82	4,96	5,18	4,87	4,92	3,71	2,98	1,79	4,87
+ 0,7 „ „	4,25	4,77	5,09	4,70	4,55	2,78	—	—	4,62
+ 0,8 „ „	3,40	3,41	4,43	3,98	3,25	2,11	2,06	1,47	4,21
+ 0,9 „ „	2,69	—	2,84	—	—	—	—	—	—
+ 1,0 „ „	2,25	2,08	2,32	2,62	2,09	1,68	—	—	2,76
+ 1,2 „ „	1,85	—	—	—	—	—	—	—	—

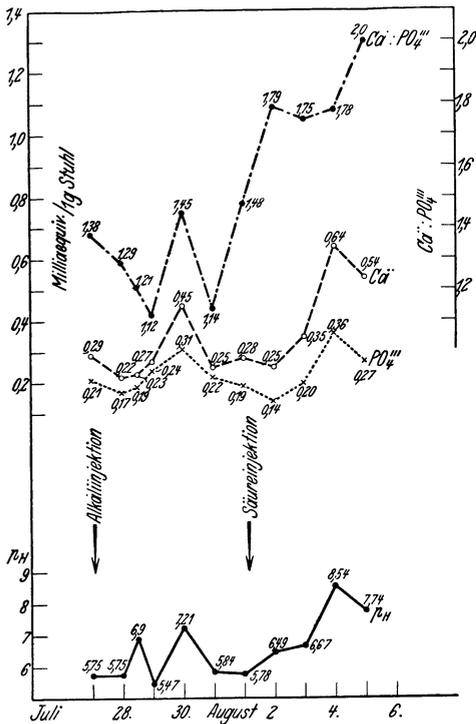


Abb. 21. Me., 20jährige Frau.
Alkalisierung- und Säureungsversuch.

Der Verlauf der p_H -Kurve der Faeces während einer 7tägigen Beobachtungsperiode mit einer 2tägigen Vorperiode ergibt in diesem Versuch bei konstanter Diät beträchtliche Tageschwankungen des p_H (maximale Differenz 2,84 p_H -Einheiten), die mit dem Wassergehalt der Faeces deutlich zusammenhängen. Die Abnahme der Pufferkapazität im breiigen Stuhl der Abb. 20h, gleichzeitig mit dem erheblichen Rückgang des Ca^{++} - und $PO_4^{''''}$ -Gehaltes ist deutlich ausgeprägt. Ein Einfluß der intravenös zugeführten Säureäquivalente ist hingegen weder auf die H-Ionenkonzentration noch auf die Pufferkapazität zu erkennen. Im Gegenteil, der erste Stuhl nach der Injektion hat gegenüber dem vorhergehenden ein um 1,59 höheres p_H . Aber selbst wenn ein p_H -Abfall nach der Injektion zu konstatieren gewesen wäre, wäre es bei dem auch sonst unregelmäßigen Kurvenverlauf nicht erlaubt, einen Zusammenhang mit der Säurezufuhr anzunehmen. Der größte p_H -Sturz ist am 5. Tage nach der Injektion, also sicher von ihr unabhängig, erfolgt.

2. Alkalisierungs- und Säuerungsversuch.

Versuchsperson: Me., 20jährige Frau, Neurose.

Tabelle 27 (dazugehörige Kurven in Abb. 21, S. 324).

Me., 20jährige Frau.

Datum	pH	Ca ⁺⁺ PO ₄ ^{'''}		Ca ⁺⁺ :PO ₄ ^{'''}	Bemerkungen	
		Milliäquivalent pro 1 g Stuhl				
27. 7.	7 ⁰⁰ 9 ²⁵	5,75	0,29	0,21	1,38	Konsistenz halbfest 20 ccm 4,2 ⁰ / ₀ -NaHCO ₃ intra- venös, 0,4 g Indigo
28. 7.	7 ³⁰	5,75	0,22	0,17	1,29	Konsistenz halbfest, Indigo Spur
29. 7.	15 ⁰⁰ 7 ¹⁰	6,90 5,47	0,23 0,27	0,19 0,24	1,21 1,12	halbfest, Indigo + weich, Indigo Spur
30. 7.	7 ⁰⁰	7,21	0,45	0,31	1,45	fest, Indigo Spur
31. 7.	7 ⁰⁰	5,84	0,25	0,22	1,14	halbfest, farblos
1. 8.	7 ⁰⁰ 8 ³⁵	5,78	0,28	0,19	1,48	fest 20 ccm 4 ⁰ / ₀ -NaH ₂ PO ₄ intra- venös, 0,4 g Carmin
2. 8.	7 ⁰⁰	6,49	0,25	0,14	1,79	fest, Carmin Spur
3. 8.	7 ³⁰	6,67	0,35	0,20	1,75	fest, Carmin +
4. 8.	8 ⁰⁰	8,54	0,64	0,36	1,78	fest, Carmin Spur
5. 8.	8 ⁰⁰	7,74	0,54	0,27	2,0	fest, farblos

Die Titrationswerte der einzelnen Stuhlproben finden sich in der Tabelle 28 und den dazugehörigen Abb. 22a—l.

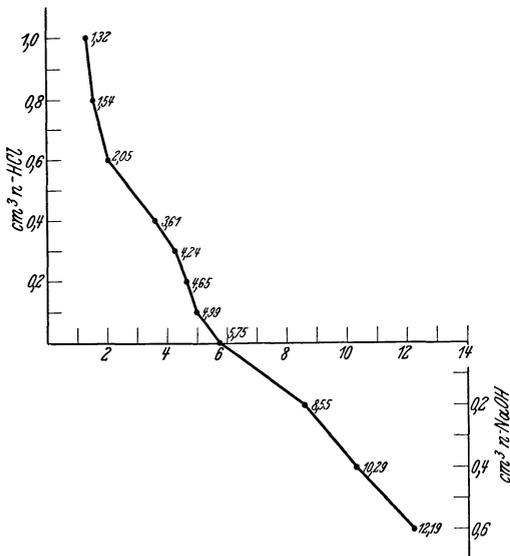


Abb. 22 a. Me. 27. 7. 7 Uhr.
Pufferkapazität von 5g. Aufschwemmung 1:4.

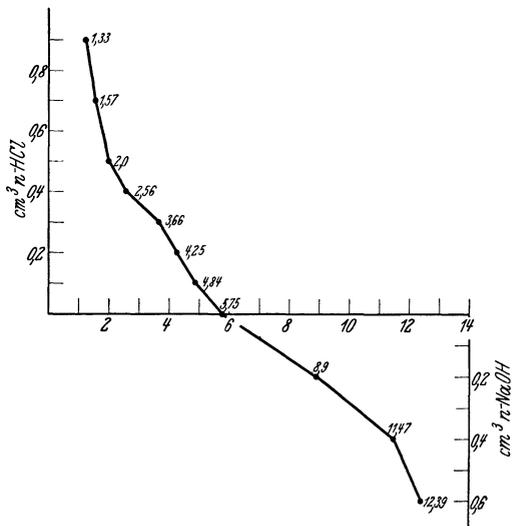


Abb. 22 b. Me. 28. 7. 7³⁰ Uhr.
Pufferkapazität von 5g. Aufschwemmung 1:4.

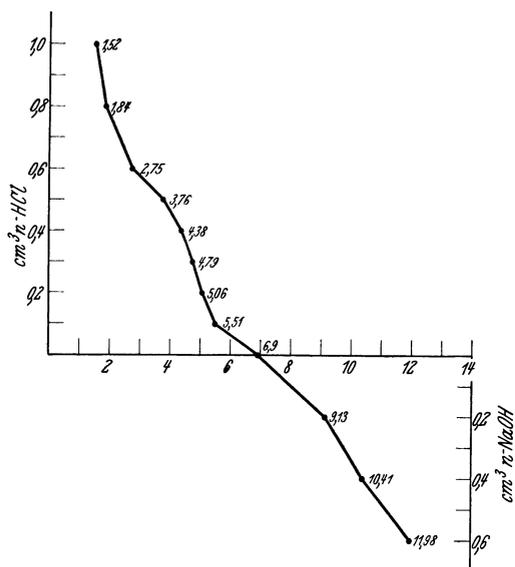


Abb. 22 c. Me. 28. 7. 15 Uhr.
Pufferkapazität von 5 g. Aufschwemmung 1:4.

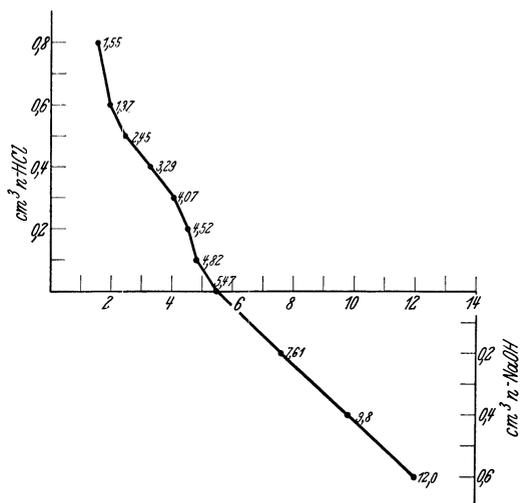


Abb. 22 d. Me. 29. 7. 7¹⁰ Uhr.
Pufferkapazität von 5 g. Aufschwemmung 1:4.

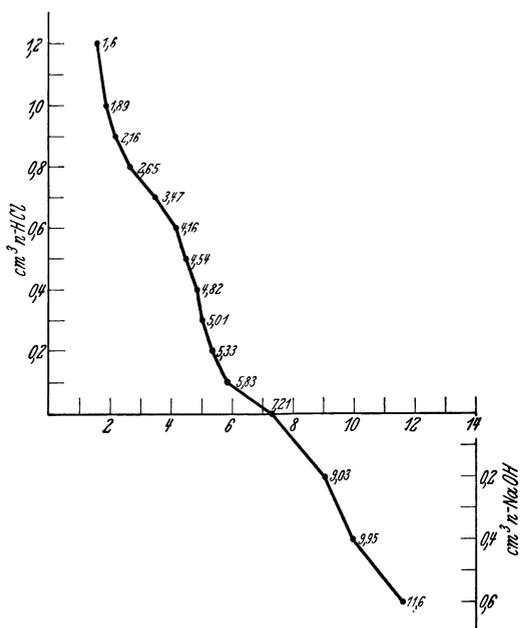


Abb. 22 e. Me. 30. 7. 7 Uhr.
Pufferkapazität von 5 g. Aufschwemmung 1:4.

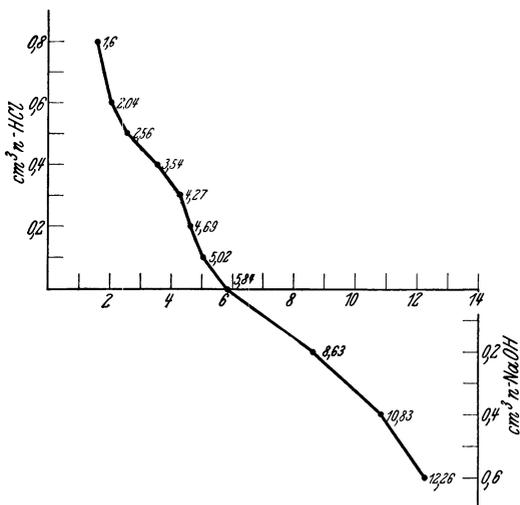


Abb. 22 f. Me. 31. 7. 7 Uhr.
Pufferkapazität von 5 g. Aufschwemmung 1:4.

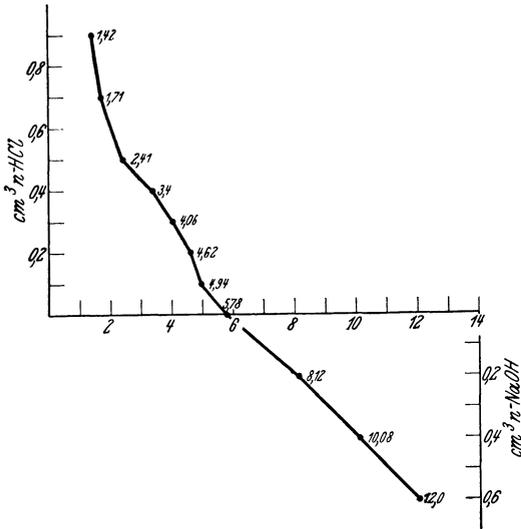


Abb. 22g. Me. 1. 8. 7 Uhr.
Pufferkapazität von 5 g. Aufschwemmung 1:4.

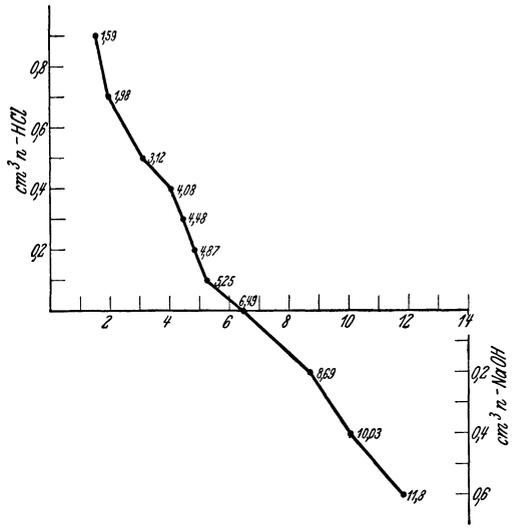


Abb. 22h. Me. 2. 8. 7 Uhr.
Pufferkapazität von 5 g. Aufschwemmung 1:4.

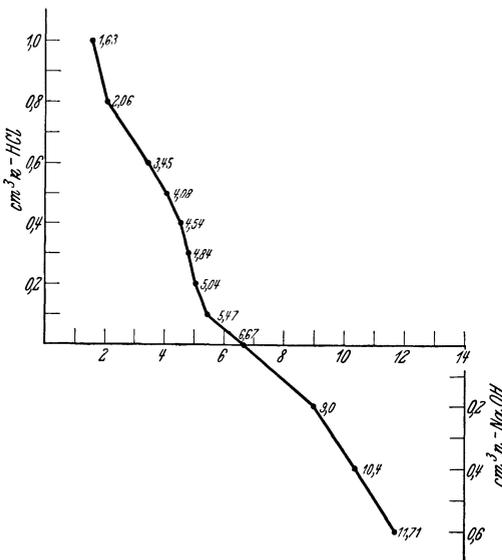


Abb. 22i. Me. 3. 8. 7³⁰ Uhr.
Pufferkapazität von 5 g. Aufschwemmung 1:4.

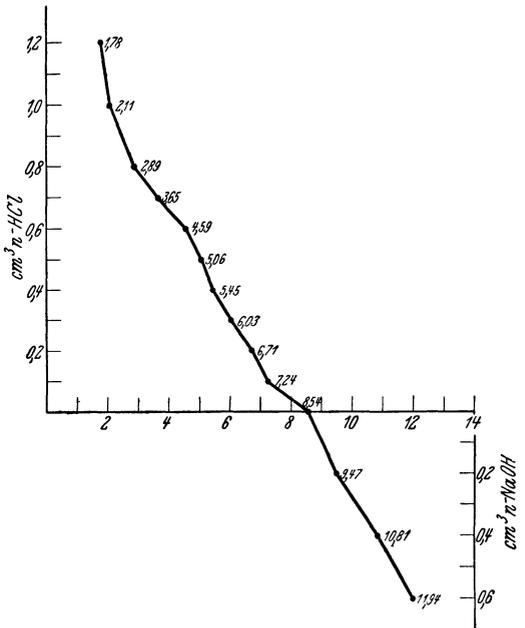


Abb. 22k. Me. 4. 8. 8 Uhr.
Pufferkapazität von 5 g. Aufschwemmung 1:4.

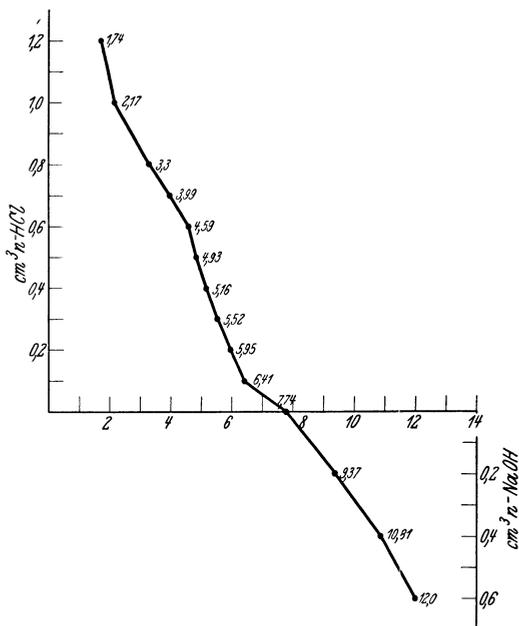


Abb. 221. Me. 5. 8. 8 Uhr. Pufferkapazität von 5 g. Aufschwemmung 1 : 4.

Tabelle 28 (dazugehörige Kurven in Abb. 22a bis 221).

Me., 20jährige Frau.

	27. 7. 7 Uhr p _H	28. 7. 7 ³⁰ Uhr p _H	28. 7. 15 Uhr p _H	29. 7. 7 ¹⁰ Uhr p _H	30. 7. 7 Uhr p _H	31. 7. 7 Uhr p _H	1. 8. 7 Uhr p _H	2. 8. 7 Uhr p _H	3. 8. 7 ³⁰ Uhr p _H	4. 8. 8 Uhr p _H	5. 8. 8 Uhr p _H
5 g Suspension 1 : 4	5,75	5,75	6,90	5,47	7,21	5,84	5,78	6,49	6,67	8,54	7,74
+ 0,2 ccm n-NaOH	8,55	8,90	9,13	7,61	9,03	8,63	8,12	8,69	9,0	9,47	9,37
+ 0,4 „ „	10,29	11,47	10,41	9,80	9,95	10,83	10,08	10,03	10,40	10,81	10,81
+ 0,6 „ „	12,19	12,39	11,98	12,00	11,60	12,26	12,00	11,80	11,71	11,94	12,00
5 g Suspension 1 : 4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
+ 0,1 ccm n-HCl	4,99	4,84	5,51	4,82	5,83	5,02	4,94	5,25	5,47	7,24	6,41
+ 0,2 „ „	4,65	4,25	5,06	4,52	5,33	4,69	4,62	4,87	5,04	6,71	5,95
+ 0,3 „ „	4,24	3,66	4,79	4,07	5,01	4,27	4,06	4,48	4,84	6,03	5,52
+ 0,4 „ „	3,61	2,56	4,38	3,29	4,82	3,54	3,40	4,08	4,54	5,45	5,16
+ 0,5 „ „	—	2,0	3,76	2,45	4,54	2,56	2,41	3,12	4,08	5,06	4,93
+ 0,6 „ „	2,05	—	2,75	1,97	4,16	2,04	—	—	3,45	4,59	4,59
+ 0,7 „ „	—	1,57	—	—	3,47	—	1,71	1,98	—	3,65	3,99
+ 0,8 „ „	1,54	—	1,84	1,55	2,65	1,60	—	—	2,08	2,89	3,30
+ 0,9 „ „	—	1,33	—	—	2,16	—	1,42	1,59	—	—	—
+ 1,0 „ „	1,32	—	1,52	—	1,89	—	—	—	1,63	2,11	2,17
+ 1,2 „ „	—	—	—	—	1,60	—	—	—	—	1,78	1,74

Auch dieser Versuch zeigt sehr große Differenzen in den p_H der einzelnen Stühle (maximale Differenz sogar 3,07). Das Ausgangs-p_H ist allerdings als sehr niedrig zu bezeichnen (5,75), was wohl mit dem höheren Wassergehalt der Stühle

zusammenhängt. Die Konsistenz der sauren Stühle wird fast durchwegs als halbfest angegeben. Dabei sind nur an einem einzigen Tage der Stägigen Beobachtungsperiode zwei Stuhlentleerungen erfolgt, ein Hinweis darauf, daß saure Faecesreaktion nicht unbedingt auf eine verkürzte Aufenthaltsdauer im Colon an sich zurückzuführen ist, sondern daß eine verminderte Resorption im Darne, erkennbar am hohen Wassergehalt (vielleicht auch eine veränderte Sekretion) und die sie begleitende, erhöhte Acidität der Faeces auch bei unveränderter Aufenthaltsdauer im Colon vorkommen kann. Eine Reaktionsänderung als Folge der injizierten sauren oder alkalischen Valenzen ist auch bei dieser Versuchsperson nicht zu erkennen. Ein Anstieg des Faeces- p_H nach der Injektion von NaHCO_3 erfolgt erst an einem Stuhl, der 30 Stunden nach der Injektion entleert wurde und dessen Reaktion immer noch unterhalb des Neutralpunktes liegt. Nach der Injektion von primärem Natriumphosphat ist aber überhaupt keine Erhöhung der Acidität eingetreten, die p_H -Kurve zeigt hier im Gegenteil mit der Besserung der Konsistenz einen deutlichen Anstieg. Ebenso wenig wirkt sich die Alkali- und Säurezufuhr in einer Änderung der Pufferkapazität aus. Die Abhängigkeit der letzteren vom Ca^{++} - und PO_4''' -Gehalt ist auch hier deutlich zu erkennen (vgl. Abb. 22e, 22k und 22l). Der Quotient $\text{Ca}^{++} : \text{PO}_4'''$ ist aber für das Ausmaß der Pufferung belanglos.

3. Alkalisierungs- und Säuerungsversuch.

Versuchsperson: St., 54-jährige Frau, Myodegeneratio cordis.

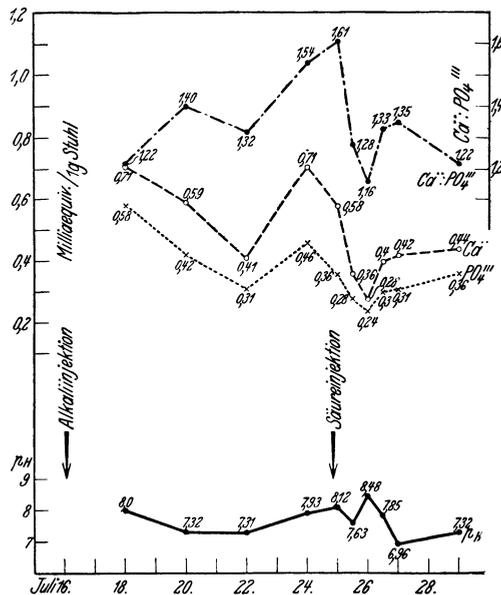


Abb. 23. St., 54-jährige Frau. Alkalisierungs- und Säuerungsversuch.

Tabelle 29 (dazugehörige Kurven in Abb. 23).

St., 54jährige Frau.

Datum	pH	Ca ⁺⁺	PO ₄ ^{'''}	Ca ⁺⁺ :PO ₄ ^{'''}	Bemerkungen	
		Milliäquivalent pro 1 g Stuhl				
16. 7.	8 ³⁰				20 ccm 4,2 ⁰ / ₀ -NaHCO ₃ intra- venös, 0,4 g Indigo	
18. 7.	15 ⁰⁰	8,0	0,71	0,58	1,22	Konsistenz fest, Indigo +
20. 7.	8 ⁰⁰	7,32	0,59	0,42	1,40	„ fest, farblos
22. 7.	18 ⁰⁰	7,31	0,41	0,31	1,32	„ halbfest
24. 7.	18 ⁰⁰	7,93	0,71	0,46	1,54	„ fest
25. 7.	8 ³⁰					20 ccm 4 ⁰ / ₀ -NaH ₂ PO ₄ intra- venös, 0,4 g Carmin
	18 ⁰⁰	8,12	0,58	0,36	1,61	fest
	24 ⁰⁰	7,63	0,36	0,28	1,28	halbfest, Carmin +
26. 7.	11 ³⁰	8,48	0,28	0,24	1,16	weich, Carmin +
	19 ³⁰	7,85	0,40	0,30	1,33	halbfest, Carmin Spur
27. 7.	14 ⁰⁰	6,96	0,42	0,31	1,35	fest, Carmin Spur
29. 7.	16 ⁰⁰	7,32	0,44	0,36	1,22	fest, ungefärbt

Die Titrationswerte der einzelnen Stuhlproben finden sich in der Tabelle 30 und den dazugehörigen Abb. 24a—k.

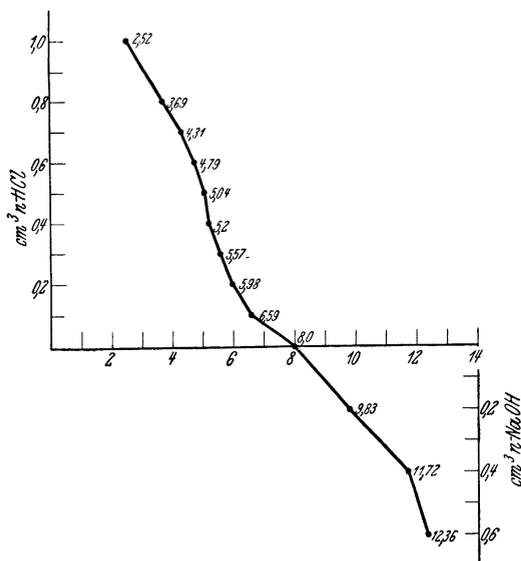


Abb. 24a. St. 18. 7. 15 Uhr.
Pufferkapazität von 5 g. Aufschwemmung 1:4.

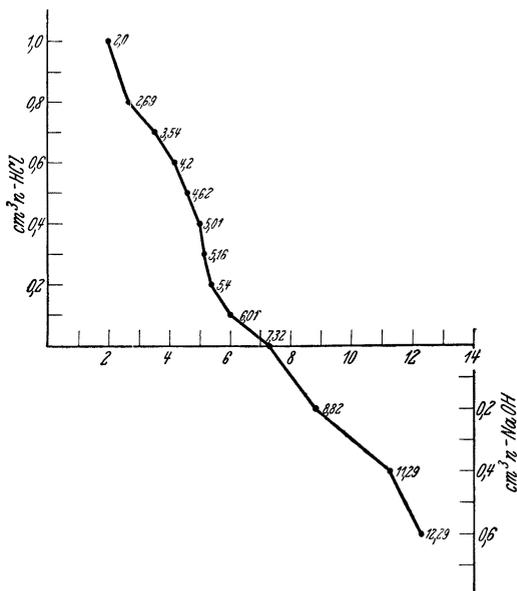


Abb. 24b. St. 20. 7. 8 Uhr.
Pufferkapazität von 5 g. Aufschwemmung 1:4.

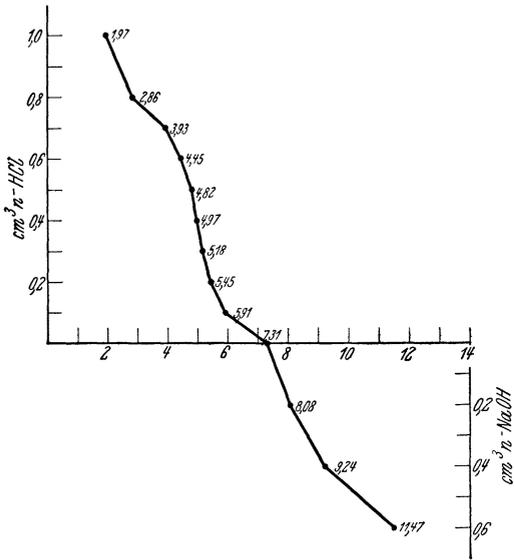


Abb. 24c. St. 22. 7. 18 Uhr.
Pufferkapazität von 5 g. Aufschwemmung 1:4.

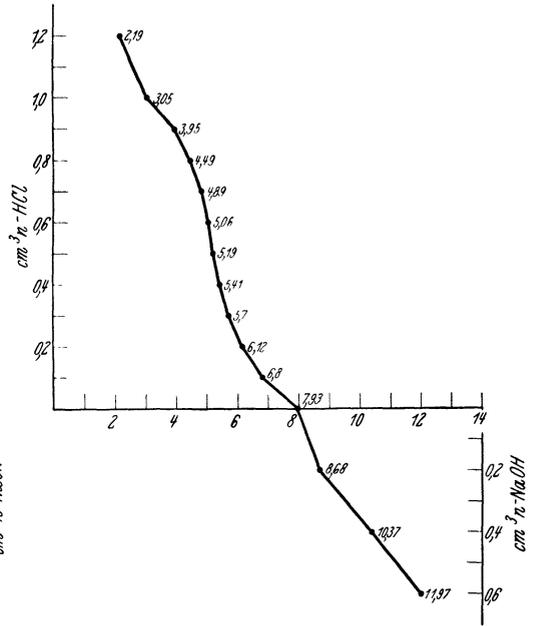


Abb. 24d. St. 24. 7. 18 Uhr.
Pufferkapazität von 5 g. Aufschwemmung 1:4.

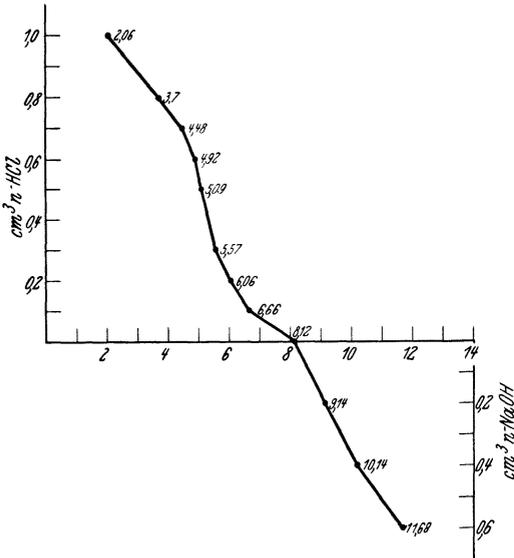


Abb. 24e. St. 25. 7. 18 Uhr.
Pufferkapazität von 5 g. Aufschwemmung 1:4.

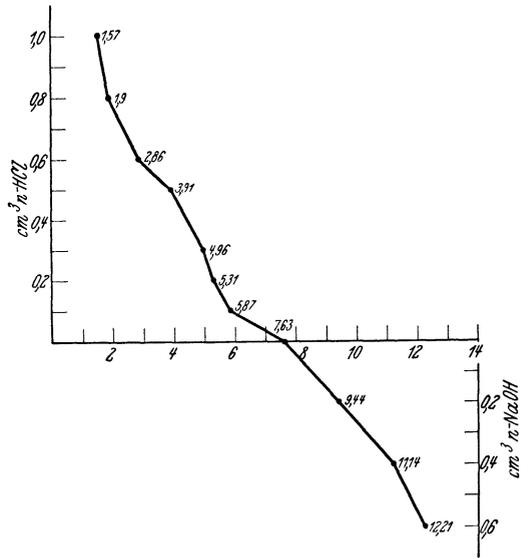


Abb. 24f. St. 25. 7. 24 Uhr.
Pufferkapazität von 5 g. Aufschwemmung 1:4.

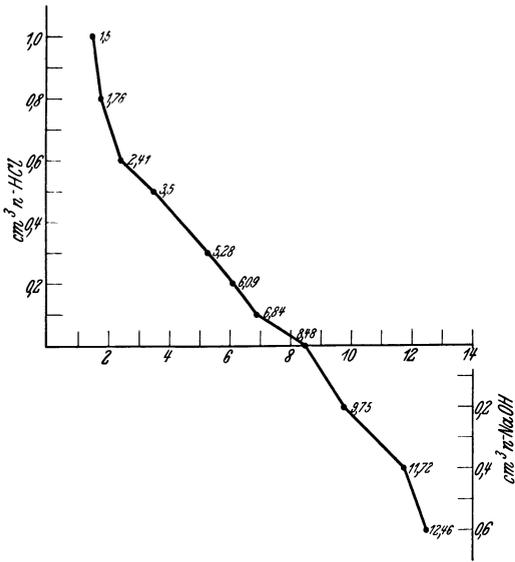


Abb. 24g. St. 26. 7. 11³⁰ Uhr.
Pufferkapazität von 5g. Aufschwemmung 1:4.

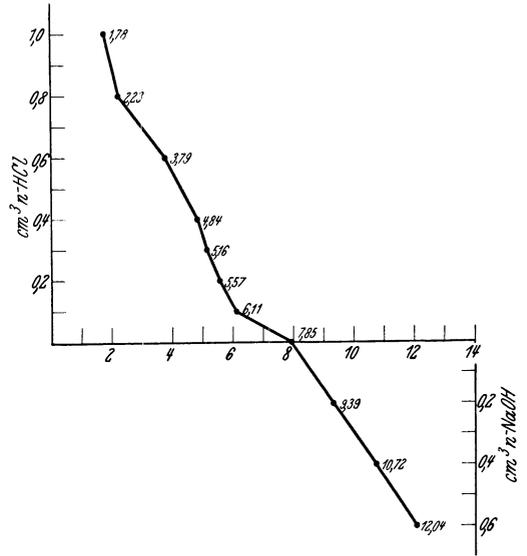


Abb. 24h. St. 26. 6. 19³⁰ Uhr.
Pufferkapazität von 5g. Aufschwemmung 1:4.

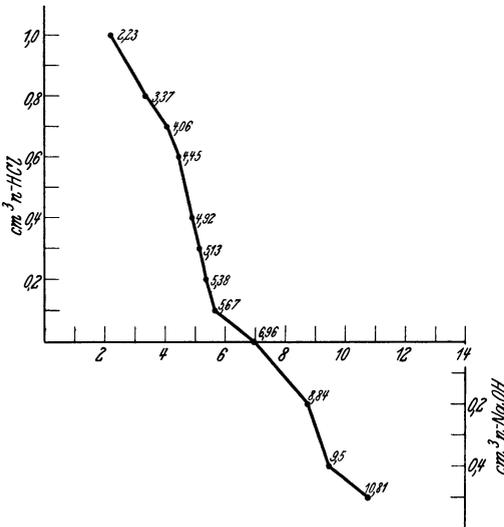


Abb. 24i. St. 27. 7. 14 Uhr.
Pufferkapazität von 5g. Aufschwemmung 1:4.

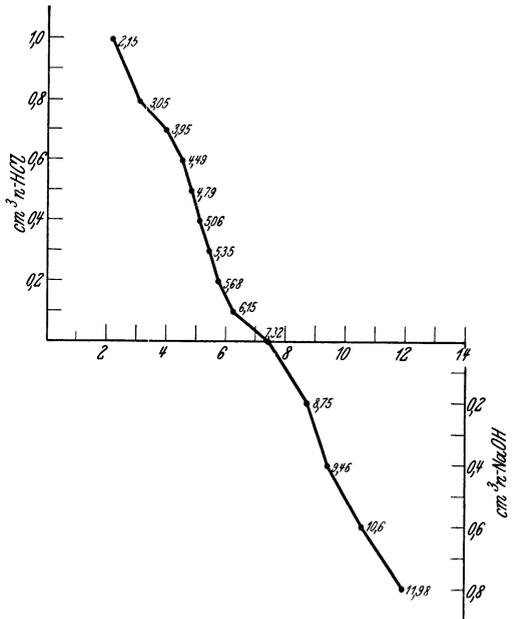


Abb. 24k. St. 29. 7. 16 Uhr.
Pufferkapazität von 5g. Aufschwemmung 1:4.

Tabelle 30 (dazugehörige Kurven in Abb. 24 a bis 24 k).

St., 54-jährige Frau.

	18. 7. 15 Uhr p _H	20. 7. 8 Uhr p _H	22. 7. 18 Uhr p _H	24. 7. 18 Uhr p _H	25. 7. 18 Uhr p _H	25. 7. 24 Uhr p _H	26. 7. 11 ³⁰ Uhr p _H	26. 7. 19 ³⁰ Uhr p _H	27. 7. 14 Uhr p _H	29. 7. 16 Uhr p _H
5 g Suspension 1 : 4	8,0	7,32	7,31	7,93	8,12	7,63	8,48	7,85	6,96	7,32
+ 0,2 ccm n-NaOH	9,83	8,82	8,08	8,68	9,14	9,44	9,75	9,39	8,84	8,75
+ 0,4 „ „	11,72	11,29	9,24	10,37	10,14	11,14	11,72	10,72	9,50	9,46
+ 0,6 „ „	12,36	12,29	11,47	11,97	11,68	12,21	12,46	12,04	10,81	10,60
+ 0,8 „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	11,98
5 g Suspension 1 : 4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
+ 0,1 ccm n-HCl	6,59	6,01	5,91	6,80	6,66	5,87	6,84	6,11	5,67	6,15
+ 0,2 „ „	5,98	5,40	5,45	6,12	6,06	5,31	6,09	5,57	5,38	5,68
+ 0,3 „ „	5,57	5,16	5,18	5,70	5,57	4,96	5,28	5,16	5,13	5,35
+ 0,4 „ „	5,20	5,01	4,97	5,41	—	—	—	4,84	4,92	5,06
+ 0,5 „ „	5,04	4,62	4,82	5,19	5,09	3,91	3,50	—	—	4,79
+ 0,6 „ „	4,79	4,20	4,45	5,06	4,92	2,86	2,41	3,79	4,45	4,49
+ 0,7 „ „	4,31	3,54	3,93	4,89	4,48	—	—	—	4,06	3,95
+ 0,8 „ „	3,69	2,69	2,86	4,49	3,70	1,90	1,78	2,23	3,37	3,05
+ 0,9 „ „	—	—	—	3,95	—	—	—	—	—	—
+ 1,0 „ „	2,52	2,0	1,97	3,05	2,06	1,57	1,50	1,78	2,23	2,15
+ 1,2 „ „	—	—	—	2,19	—	—	—	—	—	—

In diesem Versuch von der längsten Beobachtungsdauer (18 Tage inklusive Vorperiode) machte sich die im Beginn bestehende Obstipation störend bemerkbar. Die p_H-Werte sind dementsprechend hoch und liegen alle mit einer einzigen Ausnahme im alkalischen Bereich, die maximale Differenz beträgt nur 1,52 p_H-Einheiten. Aus diesem Grunde kann über die Auswirkung der Alkaliinjektion überhaupt nichts ausgesagt werden, ein Effekt der Säureinjektion ist aber sicher nicht eingetreten. Trotz Behebung der Obstipation und sogar Verschlechterung der Stuhlkonsistenz bleiben die p_H-Werte hoch, ein Anstieg der Acidität auf p_H 6,96 tritt erst nach mehr als 53 Stunden nach der Säureinjektion ein. In den Titrationskurven ist sehr deutlich die Unabhängigkeit des p_H von dem Ca⁺⁺- und PO₄^{'''}-Gehalt zu erkennen, während die Pufferkapazität mit der Zunahme der absoluten Konzentration dieser Ionen deutlich zunimmt. Die Variationen der H-Ionenkonzentration und die der Pufferkapazität gehen also verschiedene Wege. Die hohe Pufferkapazität bei hohem Gehalt an Calcium und Phosphat und verhältnismäßig niedrigem p_H (7,93, Abb. 24 d) und umgekehrt, die niedrige Pufferkapazität bei niedrigem Ca⁺⁺- und PO₄^{'''}-Gehalt und hohem p_H (8,48, den höchsten Wert dieser Beobachtungsreihe, Abb. 24 g) illustrieren die Unabhängigkeit von p_H und Pufferung aufs Beste. Nur dort, wo die Zunahme des Wassergehaltes der Faeces mit einem gleichzeitigen Anstieg der Acidität und einer Abnahme des Ca⁺⁺- und PO₄^{'''}-Gehaltes einhergeht, wie im vorhergehenden Versuch, ergibt sich ein scheinbarer Parallelismus zwischen p_H und Pufferkapazität.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß ähnlich wie die perorale Verabreichung größerer Mengen Salzsäure beim künstlich ernährten Säugling auch die intravenöse Zufuhr von Säure und Alkali beim Erwachsenen keine Veränderung der Aciditätsverhältnisse der Faeces hervorruft. Die Angaben HELZERS über die Regulierung der Wasserstoffionenkonzentration des Organismus durch die

Darmwand, konnten bei der Wiederholung seiner Versuche weder durch die Messung der H-Ionenkonzentration noch durch die elektrometrische Titration der Faeces bestätigt werden. Es haben sich überdies bei drei darmgesunden Versuchspersonen, die während einer Beobachtungsdauer von 8—14 Tagen auf einer Standardkost gehalten wurden, unabhängig von der intravenösen Zufuhr von Säure und Alkali so große Schwankungen in den p_H der einzelnen Stuhlportionen ergeben, daß schon daraus allein die Unzulässigkeit irgendwelcher Schlußfolgerungen aus einer Änderung der Faecesreaktion deutlich hervorgeht.

Es sei nebenbei auf den bemerkenswerten Parallelismus im Verlauf der Ca^{++} - und PO_4''' -Kurven aller drei Serienversuche hingewiesen, der nach verschiedenen Untersuchungen nur eine Teilerscheinung der engen Verknüpfung des Phosphorsäurestoffwechsels mit dem Stoffwechsel des Calciums darstellt (vgl. OERI, BLÜHDORN, SINDLER, HEINELT u. a.). Ähnliche Ergebnisse haben ja auch die in Tabelle 7 angegebenen Analysenwerte von Calcium und Phosphor gezeigt, obgleich die Werte verschiedener Einzelbestimmungen untereinander nicht zu vergleichen sind. Das Verhältnis der im Kot ausgeführten Calcium-Äquivalente zu den Phosphat-Äquivalenten ist zwar wechselnd, der Wert dieses Quotienten ist aber in meinen Bestimmungen, auch bei der willkürlichen und den tatsächlichen Verhältnissen nicht entsprechenden Berechnung des PO_4''' als eines dreiwertigen Ions, bis auf eine einzige Ausnahme größer als 1, da Calcium auch als Carbonat und Kalkseife enthalten ist. SINDLER hat einmal einen Wert kleiner als 1 gefunden. Die höchsten Werte erreicht dieser Quotient bei Anwesenheit reichlicher Mengen von organischen Säuren und entsprechender Vermehrung der Kalkseifen des Stuhles (TELFER).

Zusammenfassung.

Die *Reaktion der Faeces* des darmgesunden Erwachsenen liegt meist oberhalb p_H 7, sie schwankt aber auch bei gleichbleibender Diät innerhalb eines Streuungsbereiches von fast 4 p_H -Einheiten, das sich in ziemlich symmetrischer Anordnung um den Neutralpunkt erstreckt.

Beim natürlich ernährten Säugling findet sich meist, wenn auch nicht immer, eine Faecesreaktion von p_H unter 7. Die Reaktion der Stühle künstlich ernährter Säuglinge stimmt aber sowohl in bezug auf die Durchschnitts- als auch in bezug auf die Grenzwerte mit der des Erwachsenenstuhles überein. Ein Einfluß der Ernährung auf die Faecesreaktion ist nur beim Säugling erkennbar. Beim Erwachsenen und bei den verschiedenen bis jetzt untersuchten Tierarten ist eine Abhängigkeit des Faeces- p_H von der Ernährung nicht festzustellen.

Maßgebend für die Reaktion ist nicht nur der Gehalt der Faeces an verschiedenen löslichen Substanzen, die H- und OH-Ionen abspalten, sondern auch die in der ungelösten Phase der zur Untersuchung gelangenden Stuhlaufschwemmung enthaltenen Substanzen, die durch den Vorgang der Phasenpufferung (KLINKE) die Reaktion der gelösten Phase beeinflussen.

Als Ergebnis verschiedener, hauptsächlich endogener, zum Teil verschieden gerichteter Vorgänge, erlaubt die Faecesreaktion keine Rückschlüsse auf eine Änderung *eines* der zahlreichen Teilvorgänge, die auf sie von Einfluß sind. Ein

höherer Wassergehalt der Faeces als Ausdruck einer verkürzten Aufenthaltsdauer im Colon bzw. einer veränderten Resorption (vielleicht auch Sekretion) im Darm, geht regelmäßig mit einer erhöhten Acidität einher.

Die *Pufferung der Faeces* erfolgt hauptsächlich durch das ungelöste tertiäre Calciumphosphat. Der maßgebende Pufferungsmechanismus ist die Phasempufferung. Der Gehalt der Faeces, also auch der Nahrung, an Calcium und Phosphor, ist deshalb für die Pufferkapazität von ausschlaggebender Bedeutung.

Ein Zusammenhang zwischen p_H und Pufferkapazität besteht nicht, die alleinige Bestimmung der H-Ionenkonzentration der Faeces sagt also über eine eventuelle Ausscheidung von sauren oder alkalischen Valenzen durch den Darm nichts aus.

Orale und parenterale Zufuhr von Säure und Alkali hat weder eine Änderung des p_H noch eine Änderung der Pufferkapazität zur Folge, dasselbe gilt auch für verschiedene Zustände von endogener Acidose. Eine Mitbeteiligung der Darmwand an der Regulation des Säure-Basenhaushaltes ließ sich durch die gleichzeitige p_H -Messung und elektrometrische Titration von Faeces nicht ermitteln.

VI. Der Gaswechsel in den Lungen und in den Geweben.

Physiologie und Physiopathologie¹.

Von

LUCIEN DAUTREBANDE²-Brüssel.

(Übersetzt von Dr. F. SCHEEL-München.)

Mit 95 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	339
Einleitung	370
I. Die Anatomie der Lungen	370
II. Die Grundgesetze des Gasaustausches	371

Erster Teil.

Die Physiologie des respiratorischen Austausches	372
I. Die nervöse Regulation der Atmung	372
II. Die humorale Regulation der Atmung	374
Die Hyperpnoe: durch Überschuß an Kohlensäure	374
durch Sauerstoffmangel	375
Die Apnoe: durch das Blut	376
durch den Vagus	377
durch die Vasoconstrictoren	377
III. Beziehungen zwischen der nervösen und der humoralen Regulation der Atmung	379
IV. Der Sauerstoffbedarf	381
V. Der periodische Wechsel der Atemtiefe	383
VI. Die oberflächliche Atmung	386
VII. Die Ermüdung	389
VIII. Die Ausbreitung der Luft in den Lungen	391
Der tote Raum	391
Die Diffusionskonstante	394
IX. Die Atmung jenseits der Lungen	395
1. Die Wasserstoffionenkonzentration, das p_H	396
2. Die Puffer	397
3. Die Konstanz des p_H unter physiologischen Bedingungen, seine experimentellen und pathologischen Veränderungen	400

¹ Die Arbeit wurde 1929 geschrieben und stellt die Entwicklung des Problems zu diesem Zeitpunkt dar

² Mitglied der „Fondation Reine Elisabeth Bruxelles“ membre correspondant de l'academie royale de medecine de Belgique.

	Seite
4. Die Dissociationskurve der Kohlensäure im Blut	401
5. Die graphische Darstellung des p_H	402
6. Die Mechanismen mit deren Hilfe der Organismus sein p_H konstant erhält	404
7. Die Pufferfähigkeit des Blutes	408
a) Die Puffer des Plasmas und der Blutkörperchen	408
b) Die sekundäre Pufferfähigkeit der roten Blutkörperchen	410
8. Vor und nach dem Zentrifugieren abgetrenntes Plasma: „plasma vrai und plasma séparé“	412
9. Das p_H der Gewebe und der Gewebsäfte	413
10. Kompensation und Dekompensation	414
11. Die zirkulatorischen Acidosen	415
12. Die Dissoziationskurve des Sauerstoffs im Blut	417
X. Der respiratorische Quotient	419
XI. Der Austausch in den Lungen.	431
XII. Die Veränderungen der Ventilation nach Einatmen wechselnder Menge Kohlen- säure	433
XIII. Die alveoläre Kohlensäure nach Muskelanstrengungen	436

Zweiter Teil.

Physiopathologie des respiratorischen Zustandes	439
I. Die flüchtigen Acidosen	440
A. Chronische Affektionen	440
1. Lungenemphysem	441
2. Lungentuberkulose	443
B. Akute Affektionen	444
1. Obstruktion von Bronchien	444
2. Asthma bronchiale	444
3. Bronchopneumonie	445
4. Offener Pneumothorax	447
5. Morphium	447
II. Die fixierten Acidosen	447
1. Der Diabetes	448
2. Die Nephritis	450
3. Enteritis	454
4. Rachitis	454
5. Cyclisches Erbrechen der Kinder.	454
6. Schwangerschaft und Schwangerschaftserbrechen	454
7. Längeres Hungern	456
8. Anästhesie	456
9. Lobäre Pneumonie	458
10. Traumatischer und infektiöser Shock	458
11. Anaphylaktischer und paraanaphylaktischer Shock	460
III. Die zirkulatorischen Acidosen	462
Allgemeine Bemerkungen	462
1. Das Säurebasengleichgewicht des Blutes bei unkompenzierten Herzfehlern.	466
2. Der Einfluß kalter lokaler Bäder auf die Zirkulation und die Atmung	474
a) Gas des venösen Blutes	475
b) Alkalireserve im venösen Blut	476
c) Die Alveolarluft	477
d) Das arterielle Blut	477
e) Der Urin	480
f) Die ausgeatmete Luft, das kardiale Debit.	480
g) p_H	480
h) Diskussion	481
3. Die Behandlung der kardialen Erkrankungen und ihr Einfluß auf das Säure- basengleichgewicht	483

	Seite
4. Der Einfluß von heißen lokalen Bädern	490
a) Lokale Wirkung	490
b) Allgemeine Wirkung	490
1. Gas des Blutes	490
2. Das kardiale Debit	491
3. Die arterielle Spannung	493
4. Puls und Temperatur des Körpers	494
5. Veränderungen des kardialen Debits mit der Temperatur des Bades und der in das Wasser eingetauchten Oberfläche	495
6. Das p_H des arteriellen und des venösen Blutes	495
5. Von der Acidose des Shocks	500
IV. Die fixierten Alkalosen	504
1. Die Alkalose der Nahrungsaufnahme	504
2. Die Anämie.	506
3. Die Epilepsie	507
4. Das Carcinom	510
5. Die Alkalose bei kardialer Wiederkompensation	511
6. Die Tetanie. Der Hyperventilationsversuch	512
V. Die flüchtigen Alkalosen	519
1. Die Reizung des Atemzentrums.	520
2. Das Sauerstoffbedürfnis	520
a) Sauerstoffarmut im Blut	520
1. Obstruktion von Bronchien. Veränderungen des Lungenepithels. Insuf- fizienz der tiefen Ventilation	520
2. Pneumonie	521
3. Geschlossener Pneumothorax	522
4. Kongenitale Herzfehler mit intraaurikulärer oder intraventrikulärer Ver- bindung	523
3. Sturz der Sauerstoffspannung in der Inspirationsluflthöhe, erhöhter Druck	523
a) Sauerstoffarmut durch Anämie.	535
1. Einfache Anämie.	536
2. Hämorrhagie	537
3. Anormale Reduktion des Hämoglobins, schädliche Gase in Bergwerken	538
b) Zirkulatorische	548
c) In den Geweben	550
Die Therapie des akuten Sauerstoffmangels	551

Dritter Teil.

Methoden	562
I. Analysen der Gase der Luft	563
1. Der Apparat von HALDANE.	563
2. Apparat von LAULANIÉ-PHANTEFOL	565
II. Analysen der Gase des Blutes	566
1. Apparate zur Extraktion der Gase	566
2. Tonometer	569
III. Entnahme der Ausatemungsluft	569
1. Apparate mit geschlossenem System	570
2. Apparate mit offenem System	571
IV. Die Alveolarluft	573
V. Das kardiale Debit.	575
VI. Methoden zur Bestimmung des Säurebasengleichgewichtes des Organismus	583
A. Direkte Methoden	583
1. Die Wasserstoffelektrode	583
2. Indicatormethoden	584

	Seite
3. Methoden, die auf der Bestimmung des Bicarbonates beruhen	586
a) Bei unbekannter Kohlensäuremenge	587
b) Bei bekannter Kohlensäuremenge	587
1. In vitro	588
2. In vivo	589
B. Funktionelle Methoden	593
1. Die alveoläre Kohlensäure.	593
2. Der Gehalt des Urins an titrierbaren Säuren und an Ammoniak	594
3. Der reduzierte Ammoniakkoeffizient	595
4. Die Ketonurie	597
5. Der Rentensionskoeffizient von aufgenommenem Bicarbonat	598
C. Die Technik	598
1. Die Entnahme des Blutes	598
a) Des arteriellen	598
b) Des venösen	599
2. Die Analysen der Blutproben	599
Anhang	600
Welches ist der eigentliche Reiz des Atemzentrums	600

Literatur.

- ABDERHALDEN: Z. physiol. Chem. **25**, 88 (1898).
 — E.: Über den Einfluß des Höhenklimas auf die Zusammensetzung des Blutes. Z. Biol. **43**, 125 (1902).
 — Weitere Beiträge zur Frage nach der Einwirkung des Höhenklimas auf die Zusammensetzung des Blutes. Z. Biol. **43**, 443 (1902).
 — Das Blut im Hochgebirge. Pflügers Arch. **12**, 615 (1902).
 ACHARD, BINET et LEBLANC: Recherches sur les effets biologiques des milieux suroxygénés. J. Physiol. et Path. gén. **25**, 489—494 (1927).
 — et FEUILLÉ: C. r. Soc. Biol. Paris **86**, 760 (1922).
 ADAMS: The effects of atmosphere enriched with oxygen upon living organismus. Biochemic. J. **6**, 297 (1912).
 ADELSBERG: Acetonurie und Acidose. Biochem. Z. **118**, 527 (1923).
 — und TAUBENHAUS: Arch. f. exper. Path. **113**, 1 (1926).
 ADOLPH 1920: J. of Physiol. **54**; Proc. physiol. Soc. **34**.
 AMBARD et SCHMID: Formation de l'ammoniaque par le rein. C. r. Soc. Biol. Paris, 10. März **1922**.
 — Du mécanisme de la neutralisation des acides sécrétés par les reins. C. r. Soc. Biol. Paris, 15. April **1922**.
 — De la formation de l'ammoniaque urinaire au niveau des reins. Arch. Mal. Reins **1**, 196 (1922).
 — SCHMID et ARNOVLYEVITCH: Du mécanisme régulateur de la réserve alcaline. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 3. Febr. **1927**.
 — — — Influence des sels neutres sur la charge en acide de certaines substances. Bull. Soc. Chim. biol. Paris **9**, 3 (1927).
 — et SCHMIDT: Formation de l'ammoniaque urinaire au niveau des reins. C. r. expér. Biol. **86**, 864 (1922).
 ANDERSON and GRAHAM: Some factors on etiology of tetany. Quart. J. Med, Okt. **1924**.
 ANREP and CANNAN: The concentration of lactic acid in the blood in experimental alkalaemia and acidaemia. J. of Physiol. **58**, 244 (1923—24).
 ARAKI: Z. physiol. Chem. **15**, 335—546; **16**, 201, 453; **18**, 422, (1891—94).
 ARBORELIUS u. LILJESTRAND: Muskularbeit und Blutreaktion. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **44**, 215—236 (1923).
 ARMAND-DELILLE, P. et A. MAYER: Expériences sur l'hyperglobulie des altitudes. C. r. Soc. Biol. Paris **54**, 1187 (1902).
 — — Nouvelles expériences sur l'hyperglobulie des altitudes. C. r. Soc. Biol. Paris **55**, 1253 (1903).

- ASADA: Amer. J. Physiol. **50**, 1 (1919—20).
- ATCHLEY, LOD, BENEDICT and PALMER: Physical and chemical studies of human blood serum. A study of normal subjects. Arch. int. Med. **31**, 606 (1923).
- ATKINSON and ETS: J. Labor. a. clin. Med. **1922**, 8; J. de biol. Chem. **52**, 5 (1922).
- AUB, J. C. and T. D. CUNNINGHAM: Studies in experimental traumatic shock. 2. The oxygen content of the blood. Amer. J. Physiol. **54**, 408 (1920).
- and H. WU: Studies in experimental shock. 3. Chemical changes in the blood. Amer. J. Physiol. **54**, 416 (1920).
- AUSTIN, J. H., G. E. CULLEN, A. B. HASTINGS, I. C. MC LEAN, J. P. PETERS and D. D. VAN SLYKE: Studies of gas and electrolyte equilibria in blood. I. Technique for collection and analysis of blood and for its saturation with gas mixtures of known composition. J. of biol. Chem. **54**, Nr 1, 121 (1922, Sept.).
- BAKALTSCHUK: Der Magen als Mitregulator des Säurebasengleichgewichts. Klin. Wschr. **1928**, Nr 33.
- BANTING and BEST: J. Labor. a. clin. Med. **7**, 464 (1922).
- BARACH: Amer. Rev. Tbc. **13**, 293 (1926).
- A. L. and M. N. WOODWELL: Studies in oxygen therapy: 2. In pneumonia and its complications. Arch. int. Med. **28**, 394. Chicago 1921.
- — Studies in oxygen therapy: 3. In an extreme type of shallow breathing occurring in lethargic encephalitis. Arch. int. Med. **28**, 421. Chicago 1921.
- — Studies in oxygen therapy with determinations of the blood gases. Arch. int. Med. **28**, 367. Chicago 1921.
- MEANS and WOODWELL: The hydrogen ion concentration and bicarbonate level of the blood in pneumonia. J. of biol. Chem. **50**, 413—432 (1922).
- BARCROFT J.: The effect of altitude on the dissociation curve of blood. J. of Physiol. **42**, 44 (1911).
- The respiratory function of the blood. Cambridge 1914.
- The significance of hemoglobin. Physiologic. Rev. **4**, 329—351 (1924).
- Some recent work on the functions of the spleen. Lancet, 13. März 1926.
- und Mitarbeiter: The acid base equilibrium of the blood. Med. Res. council, **1923**. Hemoglobin committee.
- A. V. BOCK and F. J. ROUGHTON: Observations on the circulation and respiration in a case of paroxysmal-tachycardia. Heart **9**, 1 (1921).
- — — Observations on the circulation and respiration in a case of paroxysmal tachycardia. Heart **9**, 7—13 (1921).
- BINGER, BOCK, DOGGART, FORBES, HARROP, MEAKINS and REDFIELD: Observations upon the effect of high altitude on the physiological processes of the human body, carried out in the Peruvian Andes, chiefly at Cerro de Pasco. Report to the high altitude committee. Physiol. trans. roy. Soc. **211**, 351 (1922).
- BOCK, HILL, PARSONS, PARSONS and SHOJI: On the hydrogen ion concentration and some related properties of normal human blood. J. of Physiol. **56**, 157 (1922).
- HARRIS, ORAHOVATS and WEISS: A contribution to the physiology of the spleen. J. of Physiol. **60**, 443—456 (1925).
- G. H. HUNT and DOROTHY DUFTON: The treatment of chronic cases of gas poisoning by continuous oxygen administration in chambers. Great Britain Medical Research Committee, Reports of the chemical warfare medical committee, April 1918, Nr 4, s. 13.
- and E. K. MARSHALL jun. Note on the effect of external temperature on the circulation in man. J. of Physiol. **58**, 145 (1923).
- MEAKINS, DAVIES, SCOTT and FETTER: On the relation of external temperature to blood volume. Philos. trans. roy. Soc. B **211**, 455 (1922).
- MURRAY, ORAHOVATS, SANDS and WEISS: The influence of the spleen in carbon monoxide poisoning. J. of Physiol. **60**, 79—84 (1925).
- — and SANDS: The effect of splenectomy on carbon monoxide poisoning. J. of Physiol. **59**, (1925), 18. Okt. 1924.
- and NAGAHASHI: The direct measurement of the partial pressure of oxygen on human blood. J. of Physiol. **55**, 339—345 (1921).
- ROUGHTON and SHOJI: The measurement of the oxygen content of the mixed venous blood and of volume of blood circulating per minute. J. of Physiol. **55**, 371 (1921).

- BARNETT: J. of biol. Chem. **28**; **33**, 267 (1907—18).
- BARR, D. P.: Studies in physiology of muscular exercise. IV. Blood reaction and breathing. J. of biol. Chem. **56**, 171 (1923).
- and E. DUBOIS: The Metabolism in malarial fever. Arch. int. Med. **21**, 627—658 (1916).
- and H. E. HIMWICH: Studies in physiology of muscular exercise. II. Comparison of arterial and venous blood following vigorous exercise. J. of biol. Chem. **55**, 525 (1923).
- HIMWICH and GREEN: Studies in the physiology of muscular exercise J. of biol. Chem. **55**, 495, 525 u. 539 (1923).
- and JOHN P. PETERS jun.: Studies of the respiratory mechanism in cardiac dyspnea. III. The effective ventilation in cardiac Dyspnea. Amer. J. Physiol. **54**, Nr 2 (1920, Dez.).
- — III. The carbon dioxide absorption curve and carbon dioxide tension of the blood in severe anemia. J. of biol. Chem. **45**, 571 (1921).
- BAYLISS: Intravenous injections in wound shock Longmans: Green et Cie 1918.
- J. of Physiol. **56**, 162 (1922).
- BEDDARD, PEMBREY and SPRIGGS: Lancet **1**, 1366 (1903).
- A. P. and M. S. PEMBREY: Observations on pulmonary ventilation in disease. Brit. med. J. **2**, 580 (1908).
- BENEDICT: Carnegie Institution of Washington Publications. A study of prolonged fasting Washington, 1915.
- F. G.: A portable respiration apparatus for clinical use. Boston med. J. **178**, 667—678 (1918).
- Energy requirements of children from birth to puberty. Boston med. J. **171**, 107—139 (1919).
- The basal metabolism of boys from 1 to 13 years of age. Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A. **6**, 7—10 (1920).
- Calories for children. N. Y. med. J. **115**, 126—131 (1922).
- The basal metabolism of young girls. Boston med. J. **188**, 127—138 (1923).
- Notes on the use of the portable respiration apparatus. Boston med. J. **182**, 243—245 (1920).
- and COLLINS: A clinical apparatus for measuring basal metabolism. Boston med. J. **183**, 449—458 (1920).
- and H. L. HIGGINS: Effects on men at rest of breathing oxygen rich gas mixtures. J. of Physiol. **28**, 1—28 (1911).
- and F. B. TALBOT: Metabolism and growth from birth to puberty. Carnegie Inst. Publ., Nr 302. Washington 1921.
- and TOMKINS: Boston med. J. **174**, 857, 898—939 (1916).
- BENNATI et CUZIN: La réserve alcaline après excitation du splanchnique. Congr. Physiol. Boston, Aug. 1929, cités par Binet. Presse méd. **1929**, No 80, 1300.
- BENNETT, IZOD et E. C. DODDS: The gastric and respiratory response to meals. Brit. J. exper. Path. **11**, Nr 2, 58 (1921, April).
- — A contribution to the study of the mechanism of secretion in the upper alimentary tract. Internat. J. Gastroenterol. **1**, 121 (1921, Aug.).
- — On certain conditions associated with deficient secretion in the upper alimentary tract. Lancet **1**, 1138 (1922).
- — Observations on secretion into the stomach and duodenum. Brit. med. J. **1**, 9, 7. Jan. 1922.
- — Nouvelle étude de l'activité sécrétoire du tube digestif. Arch. des Malad. Voies digest. **13**, No 5, 422 (1923).
- BERKELEY and BEEBE: J. med. Res. **20**, 149 (1909).
- BERNARD, CLAUDE: Leçons sur les substances toxiques, 1875.
- BERT, PAUL: Leçons, discours et conférences, 189—210, Charpentier, édit.
- La pression barométrique. Paris: Masson 1878.
- BEZANÇON, GUILLAUMIN et CÉLICE: Acidose gazeuse et sclérose pulmonaire. Bull. Soc. méd. Hôp., 8. Juli 1927.
- BIEDL: Innere Sekretion. Berlin und Wien 1916.
- BIGWOOD: Contribution à l'étude de la réaction du sang artériel et veineux. C. r. Soc. Biol. Paris **88**, 639 (1923).

- BIGWOOD: Contribution à l'étude de la concentration en ions calcium du plasma sanguin. C. r. Soc. Biol. Paris **89**, 842 (1923).
- L'équilibre physico-chimique du sang dans l'épilepsie. Ann. Méd. **15**, 1 u. 2 (1924).
- Méthode de détermination du pH des liquides de l'organisme. Bull. Soc. Chim. biol. Paris **10**, 15 (1928).
- COGNIAUX et COLARD: C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 1290 (1924).
- BILLMAN: L'électrode à quinquhydrone et ses applications. Bull. Soc. Chim. biol. Paris **41**, 213 (1927).
- BILLMANN et LUND: Sur l'électrode à quinquhydrone. Ann. de Chim. **16**, 321 (1921).
- BINET, LÉON: La rate, organe régulateur de la teneur du sang circulant en globules rouges. Presse méd., 13. Nov. **1926**.
- La rate dans ses relations avec la fonction respiratoire. Arch. méd.-chir. Appar. respirat. **11**, 3 (1927).
- La rate, réservoir d'hématies; causes et effets de la splénoccontraction. Assoc. Physiol. Langue franç. Strasbourg, April **1927**.
- La rate annexée à la fonction respiratoire. Presse méd., 11. Juli **1928**.
- et CARDOT: Sur la proportion des globules rouges dans le sang circulant. Arch. int. Physiol. **27**, 138 (1926).
- et JEAN VERNE: Reaction de la rate au cours de l'asphyxie. J. Physiol. et Path. gén. **25**, 638—643 (1927).
- et WILLIAMSON: La polyglobulie asphyxique. C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 151 (1926).
- BINGER, BROW and BRANCH: The production of pulmonary embolism. J. of clin. Invest. **1**, 155 (1925).
- FAULKNER et MOORE: J. exper. Med. **45**, 849 (1927).
- BIRLEY: Air Med. Committee. London 1918, v. 2, p. 3.
- Air Med. Committee **2**, 3. London 1918.
- BISGAARD: Zbl. Neur. **39**, 1 (1921).
- AXEL: Further contributions to the problem of the function of the parathyroid glands and pathogenesis of true epilepsy. Acta med. scand. (Stockh.) **61**, H. 4/5, 433 (1925).
- et ASKGAARD: C. r. Soc. Biol. Paris **89**, 997 (1923).
- JARLOEV et NOERWIG: Hosp. tid. (dän.) **51**, 960 (1918).
- et LARSEN: C. r. Soc. Biol. Paris **84**, 1047 (1921).
- et NOERVIG: Zbl. Neur. **83**, 469; C. r. Soc. Biol. Paris **84**, 318; **85**, 616; **88**, 813.
- BJERLÖW and LILJESTRAND: The resting minute volume of the heart in man during recurrent fever. Acta med. scand. (Stockh.) **67**, 5 (1927).
- BLISS: J. of biol. Chem. **67**, 103 (1926).
- BLUM, L.: Erg. inn. Med. **11**, 48 (1913).
- VAN CAULAERT et GRABAR: Quand faut-il donner, quand faut-il supprimer le sel aux brightiques? Presse méd., 1. Mai **1929**, No 35.
- CARLIER et SCHMIDT: C. r. Soc. Biol. Paris **88**, 1151 (1923).
- et DELAVILLE: Recherches sur le mécanisme de l'acidose. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 289 (1925).
- et VAN CAULAERT: Contribution à l'étude de la pathogénie du rachitisme. C. r. Soc. Biol. Paris **92**, 184 (1925).
- — — C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 295 (1925).
- — — L'acidose des brightiques. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 698 (1925).
- et WEINER: Les variations de la teneur en chlore des hématies dans les différents types de néphrites. C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 881 (1926).
- BOCK and FIELD: The carbon dioxide equilibrium in alveolar air and arterial blood. J. of biol. Chem. **62**, 269—274 (1924).
- — and ADAIR: The acid-base equilibrium in diabetic coma, being a study of five cases treated with insulin. J. metabol. Res. **4**, 27 (1923).
- A. V., H. FIELD and G. S. ADAIR: The oxygen and carbon dioxide dissociation curves of human blood. J. of biol. Chem. **59**, 353—377 (1924).
- REDFIELD, GILDEA and LATHROP: J. clin. Invest. **1**, 65 (1924).
- BOCKELMANS and ROTTER: In Van SLYKE (Internal Secretion).
- BOER, DE: J. of Physiol. **51**, 211 (1917).

- BOGERT, UNDERHILL and MENDEL: Amer. J. Physiol. **41**, 189 (1916).
- BOHR: Zbl. Physiol. **17**, 688 (1904).
- Blutgase und respiratorischer Gaswechsel. Nagels Handbuch der Physiologie des Menschen, Bd. 1.
- C.: Die Sauerstoffaufnahme des genuinen Blutgasstoffes und des aus dem Blute dargestellten Hämoglobins. Zbl. Physiol. **17**, 688 (1903).
- K. HASSELBACH und A. KROGH: Über einen in biologischer Beziehung wichtigen Einfluß, den die Kohlensäurespannung des Blutes auf dessen Sauerstoffbindung übt. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **16**, 402 (1904).
- BONNIGER und MOHR: Z. exper. Path. u. Ther. **3**, 675 (1906).
- BOOTHBY, W. M. and M. E. ABBOTT: On the difference between the carbon dioxide tensions in the arterial and venous blood as a diagnostic sign in cardiac septal defects. Internat. Assoc. med. Mus.; J. Techn. Methods. Ann. Arbor., Bull. **6**, 122 (1916).
- and L. G. ROWNTREE: Drugs and basal metabolism. J. of Pharmacol. **22**, 99—108 (1923).
- and SANDIFORD: Basal Metabolic Rate. Philadelphia 1920.
- — Amer. J. Physiol. **5**, 1 (1920).
- W. M. and IRENE SANDIFORD: Summary of the basal metabolism data on 8, 614 subjects with especial reference to the normal standards for the estimation of the basal metabolic rate. J. of biol. Chem. **54**, Nr 4 (1922, Dez.).
- — The calorogenic action of adrenalin chlorid. J. of biol. Chem. **66**, 93—123 (1923).
- — Basal metabolism. Physiologic. Rev. **4**, Nr 1 (1924, Jan.).
- R. M. WILDER: Preliminary report on the effect of insulin on the rate of heat production and its significance in regard to the calorogenic action of adrenalin. Med. Clin. Amer. **7**, 53—56 (1923).
- BORNSTEIN: Z. exper. Path. u. Ther. **14**, 135 (1923); **20**, 445 (1919); Pflügers Arch. **132**, 307 (1919).
- A.: Pflügers Arch. **138**, 609 (1911).
- BOUCKAERT, J. J.: Influence du somnifène sur l'élimination carbonique, le volume respiratoire et la température du lapin. Arch. internat. Pharmacodynamie **31**, 359—366 (1926).
- J. P.: Contribution à l'étude de l'influence de l'adrenaline sur la respiration. Arch. néerl. Physiol. Homme et animaux **7**, 285 (1922).
- BOURDILLON: La tétanie de l'enfant. Rev. méd. Suisse rom. **11**, 645 (1926).
- BOURGUIGNON et J. B. S. HALDANE: Évolution de la chronaxie au cours de la crise de tétanie expérimentale par l'hyperpnée volontaire chez l'homme. C. r. Acad. Sci. Paris **180**, 321 (1925).
- G., R. TURPIN et Ch. O. GUILLAUMIN: Contribution à l'étude des variations de la chronaxie du muscle et des caractères physico-chimiques du plasma au cours de la tétanie par hyperpnée volontaire et prolongée. C. r. Acad. Sci. Paris, Jan.-Febr. **1925**.
- BOURNE, G.: Lancet **2**, 23 (1922).
- BOYCOTT: J. of Path. **16**, 485 (1912).
- A. E. and J. S. HALDANE: The effect of low atmospheric pressure on respiration. J. Physiol. **37**, 355 (1908).
- BRIGGS: Physical exertion, fitness and breathing. J. of Physiol. **54**, 292 (1920).
- BRINKMAN und VAN DAM: Koninklyke Akad. Wetensch. Amsterd. **22**, Nr 7, 417 (1919).
- BROCKLEHURST and Y. HENDERSON: The buffering of the tissues as indicated by the CO₂ — capacity of the body. J. of biol. Chem. **72**, 665—675 (1927).
- BROWN and A. V. HILL: Proc. roy. Soc. B **94**, 297 (1922—23).
- LACHLAN et SIMPSON: J. of Dis. Childr. **19**, Nr 6 (1920).
- -SEQUARD: J. de Physiol. **1** (1858).
- BRUGSCH: Arch. f. exper. Path. **1**, 419 (1905).
- BULGER, PETERS, EISENMAN and LEE: Total acid-base equilibrium of plasma in health and disease.
- VII. Factors causing acidosis in chronic nephritis. J. clin. Invest. **2**, 213 (1926).
- BUNJE: Arch. f. Biol. **12**, 191 (1876); cit. nach NOLF. Diction. de Phys., de Richet. Article Hemolyse, Band 8, S. 397. 1909.
- BÜRCKER, K., E. JOOSS, E. MOLL und E. NEUMANN: Die physiologischen Wirkungen des Höhenklimas auf das Blut. Verh. dtsh. Kongr. inn. Med. 28. Kongr. 566. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1911.

- BURNS and SHARPE: Guanidin and methylguanidin in the blood and urine in tetania parathyreopriva and in the urine in idiopathic tetany. *Quart. J. exper. Physiol.* **10**, 345 (1916).
- BUTTERFIELD: *Z. physiol. Chem.* **62**, 173 (1909).
- CALDWELL and CLEVELAND: *Surg. etc.* **25**, 23 (1917).
- CALVIN, J. K. and M. P. BOROVSKY: Results following administration of alkali Phosphates to spasmophilic rachitic and normal children. *Amer. J. Dis. Childr.* **23**, 238 (1922, März).
- — Spasmophilia and alkali Reserve. *Amer. J. Dis. Childr.* **23**, 493 (1922, Juni).
- CAMERER: *Z. Biol.* **43**, 13 (1902).
- CAMPBELL: The carbon dioxide partial pressure in body cavities and tissue spaces under various conditions. *J. of Physiol.* **57**, 273 (1923).
- Changes in the tensions of CO₂ and O₂ in gases injected under the skin and into the abdominal cavity. *J. of Physiol.* **59**, 1 (1924).
- Tissue oxygen-tension with special reference to tetany and convulsions. *J. of Physiol.* **60**, 347 (1925).
- The oxygen deficiency theory and experimental tetany. *Lancet*, Jan. **1927**, 72.
- Communication personnelle faite à J. S. Haldane et rapportée dans son article „Acclimatisation to high altitudes“. *Physiologic. Rev.* **7**, 363 (1927).
- A.: Note on some pathological changes in the tissues during attempted acclimatization to alterations of oxygen-pressure in the air. *Brit. J. exper. Path.* **8**, 347 (1927).
- Problem of Mount Everest. *Lancet*, 14. Juli **1928**, 84.
- and CRAMER: Some effects of alteration of oxygen pressure in the inspired air upon cancer growth and body-weight of rats and mice. *Lancet*, 21. April **1928**, 828.
- DOUGLAS, HALDANE and HOBSON: The response of the respiratory centre to carbonic acid oxygen and hydrogen ion concentration. *J. of Physiol.* **46**, 301—318 (1913).
- and HOBSON: *J. of Physiol.* **46**, 301; **46**, 311 (1914); *J. of Physiol.* **48**, 303.
- HUNT and POULTON: An examination of the blood gases and respiration with references to the cause of breathlessness and cyanosis. *J. Path.* **26**, 234 (1923).
- and POULTON: *J. of Physiol.* **54**, *Proc. Physiol. Soc.* 49 (1920).
- CANNON: *J. amer. med. Assoc.* **70**, 521, 531, 611 (1918); *C. r. Soc. Biol. Paris* **81**, 850 (1918).
- CARPENTER, T. M.: A comparison of methods for determining respiratory exchange in man. Carnegie Institution of Washington, Publication **1915**, Nr 216.
- CARTER: *Arch. int. Med.* **26**, 319 (1920).
- E. P. and H. J. STEWART: Studies of blood gases in a case of paroxysmal tachycardia. *Arch. int. Med.* **31**, 390 (1923).
- CASTEX et SCHEINGART: *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 1459 (1925).
- CATHCART: *J. of Physiol.* **35**, 500, *Biochemic. J.* **10**, 197 (1916).
- British association for the advancement of science Edimbourg, 1922. Diskussion des Vortrags von Waller und Decker.
- CATTELL: *Arch. Surg.* **7**, 96 (1923).
- CHRISTIANSEN, DOUGLAS and HALDANE: The absorption and dissociation of carbon dioxide by human blood. *J. of Physiol.* **48**, 244—271 (1914).
- and HALDANE: The influence of distention of the lungs on human respiration. *J. of Physiol.* **48**, 272 (1914).
- CHRISTIE, C. J. and A. J. BEAMS: Orthopnea. *Arch. int. Med.* **31**, 85 (1923).
- CLARK: The determination of H-Ions. Baltimore: Williams et Wilkins Company 1922.
- CLAUDE, MONTASSUT et RAFFLIN: L'hyperpnée chez les épileptiques. *C. r. Congr. Méd. légale*, Mai **1926**.
- CLUZET, KOFMAN et MILHAUD: *C. r. Soc. Biol. Paris* **91**, 669 (1924).
- COBBETT: *Allbutt system of medicine*. New York 1897.
- COHNHEIM: *Physiologie des Alpinismus. Erg. Physiol.* **2**, 612 (1903); *Med. Klin.* **20**, 783 (1913).
- KREGLINGER, TOBLER und WEBER: *Zur Physiologie des Wassers und des Kochsalzes. Z. physiol. Chem.* **78**, 69 (1912).
- COLARD, A. et P. SPEHL: A propos de l'intoxication par les gaz asphyxiants et son traitement *Arch. méd. belges*, Juli **1917**, 755.
- COLLIP: *Brit. J. exper. Path.* **1**, 282 (1920); *J. of Physiol.* **1920—21**, 54—58.

- COLLIP and BACKUS: The alkali reserve of the blood plasma, spinal fluid and lymph. Amer. J. Physiol. **51**, 551 (1920).
- — The effect of prolonged hyperpnea on the carbon dioxide combining power of the plasma, the carbon dioxide tension of alveolar air and the excretion of acid and basic phosphate and ammonia by the kidney. Amer. J. Physiol. **51**, 568 (1920).
- CONWAY and BAYLISS: J. of Physiol. **58**, 101 (1923).
- CORDIER et DELORE: Étude d'une néphrite azotémique mortelle, de sa réserve alcaline et de son coma avec respiration de Kußmaul. Soc. méd. Hôp. Paris, 24. Juli **1925**, No 27, 49.
- — 18. Congr. Méd. Communications Nancy **1925**.
- CORYLLOS, BIRNBAUM, HENDERSON, HAGGARD and RADLOFF: Congr. Physiol. Boston, Aug. **1929**. C. r. amer. J. Physiol.
- COTTON: Boston med. J. **167**, 432 (1912).
- CRILE: The origin and nature of emotions. Philadelphie 1918.
- CULLEN, AUSTIN, KORNBLUM and ROBINSON: The initial acidosis in anesthesia. J. of biol. Chem. **56**, 625 (1923).
- et BILLMANN: Emploi de l'électrode à quinhydrone pour déterminer la concentration en ions H du sérum. J. of biol. Chem. **64**, 277 (1925).
- GLENN, E.: Studies of acidosis. III. The electrometric titration of plasma as a measure of its alkaline reserve. J. of biol. Chem. **30**, Nr 2 (1917).
- — Studies of acidosis. XIX. The colorimetric determination of the hydrogen ion concentration of blood plasma. Ref. J. of biol. Chem. **52**, Nr 2 (1922, Juni).
- and JONAS: The effect of insulin treatment on the hydrogen ion concentration and alkali reserve of the blood in diabetic acidosis. J. of biol. Chem. **57**, 541 (1923).
- and ROBINSON: The normal variations in plasma hydrogen ions concentration. J. of biol. Chem. **57**, 533 (1923).
- CULLIS RENDELL and DAHL: J. of Physiol. **62**, 27, 104 (1926).
- CUSHNY: J. of Physiol. **53**, 391 (1920).
- DALE, H. H.: The nature and cause of woundshock. Harvey Soc. lect. 8. Nov. **1920—21**, 27—40.
- and EVANS: Colorimetric determination of the reaction of blood by dialysis. J. of Physiol. **54**, 167 (1920).
- — Effects on the circulation of changes in the carbon dioxide content of the blood. J. of Physiol. **56**, 125—145 (1922).
- H. H. and LAIDLAW P. P.: Histamine shock. J. of Physiol. **52**, Nr 5, 25. März 1919.
- DANGE: Arch. gén. Méd. **1831**, 26.
- DAUTREBANDE: La physiologie pathologique de la tuberculose pulmonaire. Le Scalpel et Bull. Ligue belge contre Tbc. März **1923**, Juli **1923**.
- Influence des bains locaux à 45 degrés sur le débit cardiaque. Soc. de Biol. **88**, 1221 (1923).
- Quotient respiratoire et métabolisme basal. Séance plénière Soc. Biol. Paris **1924**, 181.
- Influence de la résistance inspiratoire faible sur la détermination du métabolisme basal. Séance plénière Soc. Biol. Paris **1924**, 183.
- Etalonnage des masques antigaz au point de vue respiratoire. Arch. méd. belges **1924**, 10.
- L'acidose en pathologie. Soc. Sci. méd. et natur. Brux. **1924**, No 8.
- Contribution à l'étude des modifications circulatoires chez les sujets atteints de coeur irritable. — Etude d'une nouvelle épreuve d'effort. Bull. Acad. Méd. Belg., April **1924**.
- Le pH excitant du centre respiratoire. Liège méd., 3. Aug. **1924**; C. r. Assoc. Avancem. Sci., Juli **1924**.
- El Metabolismo Basal. Rev. méd. Barcelona, Aug. **1924**.
- L'acidose (Rapport du 18. Congrès français de Médecine, Nancy: Humblot 1925).
- L'équilibre acide-base chez les emphysémateux. Les variations au cours de la décompensation cardiaque. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 1025 (1925).
- L'équilibre acide-base dans l'emphysème pulmonaire. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 1025 (1925).
- Les variations de l'équilibre acide-base dans la tuberculose pulmonaire. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 1028 (1925).
- Le débit cardiaque dans l'anémie. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 1029 (1925).
- L'alcalose paradoxale de l'anémie pernicieuse. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 1031 (1925).

- DAUTREBANDE: Chapitre Tuberculose in Respiratory Function on disease de Meakins-Davies; Edim bourg 1925.
- L'air alvéolaire obtenu par la méthode Haldane-Priestley est l'air alvéolaire vrai. C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 129 (1926).
 - Concordance des valeurs du p_{H} obtenues par la méthode de Cullen et par la formule d'Hasselbach. C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 131 (1926).
 - L'équilibre acide-base dans l'épilepsie. C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 133 (1926).
 - La valeur du quotient respiratoire. Arch. Mal. Nutrit. **16**, 273 (1926).
 - Contribution à l'étude physiopathologique et thérapeutique des troubles circulatoires dans l'asystolie. Arch. Méd. expér. **11**, 413 (1926).
 - Une méthode simple de détermination du métabolisme basal par le circuit ouvert. Le Scalpel, 19. Febr. **1927**, No 8.
 - La respiration tissulaire chez les cardiaques. Médecine, März 1928.
 - Physiopathologie du ralentissement circulatoire. Arch. Mal. Coeur, Mai **1928**.
 - Etude critique de l'appareil portatif de Bénédicet. Arch. internat. Méd. expér. **4**, 327 (1928).
 - Le débit cardiaque. Ses enseignements cliniques. Bruxelles méd., 20. Mai **1928**.
 - Sur la richesse du plasma en acide carbonique par rapport au sang total dans l'acapnie et l'hypercapnie. C. r. Soc. Biol. Paris, Juni **1929**.
 - L'influence de la respiration d'oxygène pur sur la tension artérielle. C. r. Soc. Biol. Paris **87**, 793 (1922).
 - and DAVIES: A study of the chloride interchange between plasma and corpuscles. J. of Physiol. **57**, 36 (1922).
 - Le métabolisme basal. Etude critique d'une méthode simplifiée. Bull. Acad. Méd. Belg., 1. April **1922**.
 - Variations in respiratory exchange with masks of different types. Edinburgh med. J., Sept. **1922**.
 - La courbe de dissociation de l'acide carbonique dans la tuberculose pulmonaire. Soc. Biol. **88**, 647 (1923).
 - — and MEAKINS: The influence of circulatory changes on the gaseous exchanges of the blood. Heart **10**, 133 (1923).
 - et DELCOURT: Sur une respiration de Cheyne-Stokes provoquée par la fatigue. Ann. de Physiol. **4**, 594 (1928).
 - — Sur la notion d'espace nuisible physiologique d'un système respiratoire. Ann. de Physiol. **5**, 975 (1928).
 - — Sur un nouveau masque servant à l'étude des échanges respiratoires en circuit ouvert. Ann. de Physiol. **1929**; C. r. Assoc. Physiol. Roscoff, April **1929**.
 - and HALDANE: The effects of respiration of oxygen on breathing and circulation. J. of Physiol. **55**, 296 (1921).
 - et LEMORT: L'influence de la température sur le métabolisme gazeux dans la malaria. J. franç. Endocrinologie **5**, 198 (1927, Juni).
 - et REGNIER: Sur la pathogénie du „Cheyne-Stokes“. Son traitement. Arch. internat. Méd. expér. **1929**.
 - et SPEHL: Les causes de la dyspnée et de la mort dans le pneumothorax ouvert. Bull. Acad. Méd. Belg., Nov. **1922**.
 - — Une méthode simple pour le prélèvement des gaz du pneumothorax artificiel. Soc. Biol. **86**, 970 (1922).
 - — Les échanges de gaz entre le sang artériel et le pneumothorax artificiel. Soc. Biol. **86**, 973 (1922).
 - — Une cause probable de l'acidose au cours du choc anaphylactique. C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 889 (1924).
 - — Sur certaines modifications du sang au cours de l'inscription de la pression artérielle chez l'animal. C. r. Soc. Biol. Paris **92**, 449 (1925).
 - — De l'influence de la pression d'acide carbonique sur l'hémolyse. C. r. Soc. Biol. Paris **92**, 450 (1925).
 - — De quelques réactions de l'organisme vis-à-vis du pneumothorax fermé. C. r. Soc. Biol. Paris **92**, 451 (1925).
 - et VAN DEN ECKHOUDT: La conservation des échantillons de sang pour la détermination du p_{H} . C. r. Soc. Biol. Paris, April **1929**.

- DAUTREBANDE-MEAKINS and FETTER: The blood gases and the circulation rate in cases of mitral stenosis. *Heart* **10**, 153 (1923).
- DAVIES: Oxygen administration. *Brit. med. J.*, 19. Nov. **1927**.
- H. W.: Therapeutic uses of carbonic acid. *Edinburgh med. J.* **1929**, Juli-Nr, 385.
- BROW and BINGER: The respiratory response to carbon dioxide. *J. of exper. Med.* **41**, 37—52 (1925).
- and GILCHRIST: Oxygen therapy. *Edinburgh med. J.* **32**, 225 (1925); *Lancet*, 2. Mai **1925**, 916.
- — *Quart. J. Med.* **20**, 27, 245 (1926).
- HALDANE and KENNAWAY: Experiments on the regulation of the blood's alkalinity. *J. of Physiol.* **54**, 32—45 (1920).
- — and PRIESTLEY: The response to respiratory resistance. *J. of Physiol.* **53**, 60—69 (1919).
- LAMBIE, MURRAY LYON, MEAKINS and ROBSON: The influence of insulin upon acidosis and lipemia in diabetes. *Brit. med. J.* 19. Mai **1923**.
- MEAKINS and SANDS: The blood gases and circulation rate in hyperthyroidism. *Heart* **11**, 299—307 (1924).
- and RABINOVITCH: The effects of sub-cutaneous and intraperitoneal injection of oxygen upon the oxygen saturation of the arterial blood. *J. of Physiol.* **64** (1928); *Proc.*, 10. Dez. **1927**.
- DE BAYLE: Gastric Tetany. *Ann. Surg.* **1925**, 81.
- DE GENNES: Le traitement du rachitisme par la lumière. Thèse de Paris **1924**.
- DE WAELE: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 355 (1924).
- Anesthésie et choc. C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 909 (1924).
- Le métabolisme et le quotient respiratoire au cours du choc. *Arch. internat. Physiol.* **25**, 109—123 (1925).
- DELCOURT, A.: Le traitement des pneumonies et des broncho-pneumonies infantiles par les inhalations d'oxygène. *Path. infant.* **3/4** (1913).
- DELORE: Facteur acide-base et tuberculose pulmonaire. Thèse de Lyon **1926**.
- P.: L'acidose dans les néphrites urémigènes. *Arch. Mal. Reins* **2**, 168 (1925).
- Acidose rénale et acidose diabétique. *J. Méd. Lyon*, 5. Nov. u. 5. Dez. **1924**.
- DENIS and HOBSON: A study of the inorganic constituents of the blood in nephritis. *J. of biol. Chem.* **55**, 183 (1923).
- and TALBOT: *Amer. J. Dis. Childr.* **21**, Nr 1 (1921).
- DENIGÈS: C. r. Acad. Sci. **126** (1898).
- DODDS, E. C.: A new method of investigating gastro-intestinal secretion. *Lancet* **11**, 605 (1921).
- Variations in alveolar carbon dioxide pressure in relation to meals. *J. of Physiol.* **54**, Nr 5/6, 15. März 1924.
- Variations in some of the urinary constituents and the alveolar carbon dioxide tension in relation to meals. *Brit. J. exper. Path.* **4**, Nr 1 (1923, Febr.).
- and J. MC INTOSCH: Variations in the CO₂ content of the blood constituents in reactions to meals. *J. of Physiol.* **57**, Nr 3/4, 21. März 1921.
- and L. SHIRLEY SMITH: Variations in the blood chlorides in relation to meals Part I. *J. of Physiol.* **58**, Nr 2/3, 28. Dez. 1923.
- DOISY and BECKMAN: The relations existing between arterial and venous blood of the dog with special reference to the plasma chlorides. *J. of biol. Chem.* **54**, 683 (1922).
- BRIGGS, EATON and CHAMBERS: *J. of biol. Chem.* **54**, 305 (1922).
- EDOUARD A., A. P. BRIGGS and EMILY P. EATON: Evaluation of buffers of the blood. *Ref. J. of biol. Chem.* **54**, Nr 2 (1922, Okt.).
- and EMILY P. EATON: The relation of the migration of ions between cells and plasma to the transport of carbon dioxide. *J. of biol. Chem.* **47**, Nr 2, 397 (1921, Juli).
- — and K. S. CHOUKE: Buffer systems of blood serum. *Ref. J. of biol. Chem.* **53**, Nr 1 (1922, Juli).
- DOUGLAS: The determination of the total oxygen capacity and blood volume at different altitudes by the carbon monoxide method. *J. of Physiol.* **40**, 472 (1910).
- C. G.: A method for determining the total respiratory exchange in man. *Proc. physiol. Soc. J. Physiol.* **42**, 17 (1911).

- DOUGLAS and J. S. HALDANE: The causes of periodic or Cheyne-Stokes breathing. *J. of Physiol.* **33**, 401 (1909).
- — The regulation of normal breathing. *J. of Physiol.* **38**, 420—440 (1909).
- — The causes of absorption of oxygen by the lungs. *J. of Physiol.* **44**, 305—354 (1912).
- — The regulation of the general circulation rate in man. *J. of Physiol.* **56**, 69—100 (1922).
- J. S. HALDANE and J. B. S. HALDANE: The laws of combination of haemoglobin with carbon monoxide and oxygen. *J. of Physiol.* **44**, 275—304 (1912).
- — HENDERSON and SCHNEIDER: Physiological observations made on Pike's peak. *Philos. Trans. roy. Soc.* **203**, 185 (1913).
- DRESCA: Les injections intraveineuses d'oxygène. *J. Méd. et Chir. prat.*, 25. Aug. **1928**. Cité par LIAN. *Méd. internat.* **2**, 65 (1929).
- DREYER et RAY: *Philos. Trans. roy. Soc. B* **201**, 138 (1910).
- — et WALKER: *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **28**, 299 (1913).
- DRINKER, C. K.: The efficiency of the oxygen-carbon dioxide treatment of carbon monoxide poisoning. *J. ind. Hyg.* **7**, 539 (1925).
- DU BOIS: *Amer. J. med. Sci.* **151**, 781 (1916).
- E.: Basal metabolism in fever. *J. amer. med. Assoc.* **77**, 352—357 (1921).
- D. and E. F. DUBOIS: Clinical calorimetry, 10. paper: a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch. int. Med.* **17**, 863 (1916).
- SODERSTROEM et BAHK: *Arch. int. Med.* **21**, 613 (1918).
- DUNN, J. S.: The effects of multiple embolism of pulmonary arteriols. *Quart. J. Med.* **13**, 129—147 (1920).
- DU PASQUIER: La tétanie gastrique. *Rev. méd. Suisse rom.*, Sept. **1927**.
- DURIG, A.: *Pflügers Arch.* **113**, 213, 341 (1906). Physiologische Ergebnisse der im Jahre 1906 durchgeführten Monte Rosa-Expedition. Besondere Abdrucke aus den Denkschriften der Math.-naturwiss. Kl. ksl. Akad. Wiss. **86**, 116, 242 u. 294 (1909).
- V. SCHROETTER and ZUNTZ: Über die Wirkung intensiver Belichtung auf den Gasaustausch und die Atemmechanik. *Biochem. Z.* **39**, 469 (1912).
- A. und N. ZUNTZ: Beiträge zur Physiologie des Menschen im Hochgebirge. *Arch. f. Physiol.* **1904**, Anhg., 417.
- — Beobachtungen über die Wirkung des Höhenklimas auf Teneriffa. *Biochem. Z.* **39**, 435 (1912).
- EDSALL, D. L. and J. H. MEANS: The effect of strychnin, caffenin, atropin and camphor on the respiration and respiratory metabolism in normal human subjects. *Arch. int. Med.* **14**, 897 (1914).
- EGE et HENRIQUES: Recherches sur la concentration du sang en ions H après ingestion d'acides ou de bases et pendant les attaques tétaniques consécutives à l'ablation des parathyroïdes. *C. r. Soc. Biol. Paris* **85**, 389 (1921).
- EGGER, F., J. KARCHER, F. MIESCHER, F. SUTER und E. VEILLON: Untersuchungen über den Einfluß des Höhenklimas auf die Beschaffenheit des Blutes. *Arch. f. exper. Path.* **39**, 442 (1897).
- EGSTON: *J. Labor. a. clin. Med.* **6**, 1 u. 7 (1921).
- EISENMAN, BULGER and PETERS: The effect of CO² tension on the concentration of the acid of the plasma of oxygenated blood. *J. of biol. Chem.* **67**, 159—164 (1926).
- ELIAS: Zur Bedeutung des Säurebasenhaushaltes und seiner Störungen. *Erg. inn. Med.* **25** (1924).
- ELLIS: *Amer. J. Physiol.* **50**, 267 (1919).
- A. W. M.: Disturbance of the acid-base equilibrium of the blood to the alkaline side: Alkalaemia. *Quart. J. Med.*, Juli **1924**, Nr 68, 405.
- ENDRES: *Biochem. Z.* **132** (1922).
- EPSTEIN: *Amer. J. Sci.* **31**, 11 (1917).
- ERIKSEN, LEVINSON und WARBURG: *Acta med. scand. (Stockh.)* **65**, 209 (1928).
- ESSEN, H., F. KAUDERS und O. PORGES: Die Beziehungen der CO₂-Spannung der Alveolarluft zu den Chloriden des Bluteserums. *Wien. Arch. inn. Med.* **5**, 499 (1922—23).
- ETIENNE, VERRAIN et BOURGEOUD: Une nouvelle électrode a hydrogène pour la détermination du pH du sang. *Rev. méd. Est.* **53**, 779 (1925); *Soc. Biol.* **93**, 765 (1925).
- EULER, V. und G. LILJESTRAND: Die Wirkung des Adrenalins auf das Minutenvolumen des Herzens beim Menschen. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **25**, 243 (1927).

- EVANS: *J. of Physiol.* **45**, 214 (1921).
— C. L.: Observations on cyanide anoxaemia. *J. of Physiol.* **53**, 17—41 (1919).
— The regulation of the reaction of the blood. *J. of Physiol.* **55**, 159—192 (1921).
EWING and WOLFF: *Amer. J. Obstetr.* **55**, 289 (1907).
FALLOISE, A.: Sur la valeur du quotient respiratoire. *Archives de Biol.* **14**, 1—11 (1896).
— Influence de la respiration d'une atmosphère sur-oxygénée sur l'absorption d'oxygène. *Archives de Biol.* **17**, 713—760 (1901).
FERNBACH et HUBERT: *C. r. Acad. Sci. Paris* **131**, 293 (1910).
FETTER: *Arch. int. Med.* **31**, 413 (1923).
FICK: *Pflügers Arch.* **60**, 589 (1895).
FIEGL: Neue Beiträge zur Kenntnis der anorganischen Stoffe des Blutes. I. Kationen und Hyperphosphatämie bei Morbus Brightii. *Z. physiol. Chem.* **109**, 290 (1920).
FIELD, H., JR. A. V. BOCK, E. F. GILDEA and F. L. LATHROP: The rate of the circulation of the blood in normal resting individuals. *J. clin. Invest.* **1**, Nr 1 (1924, Okt.).
FISSINGER, NOEL, CH. O. GULLAUMIN et HENRY WALTER: Les rapports azoturiques. Leur valeur pour l'exploration fonctionnelle du foie. Le coefficient ammoniacal corrigé. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, **49**, No 17, 15. Mai 1925.
FILEHNE: *Berl. klin. Wschr.* **11**, 152 u. 165 (1874).
FISCHER, A. und Mitarbeiter: *Z. Krebsforschg* **24**, 528 u. 563 (1927).
FISKE: A method for the estimation of total base in urine. *J. biol. Chem.* **51**, 55 (1922).
FITZ, REGINALD and DONALD D. VAN SLYKE: Studies of acidosis. IV. The relationship between alkaline reserve and acid excretion. *J. of biol. Chem.* **30**, Nr 2 (1917).
FITZGERALD: *J. of Path.* **14**, 328 (1910).
— The changes in the breathing and the blood at various high altitudes. *Philos. Trans. roy. Soc.* **203**, 351 (1913).
FLEISCH: Ein Beitrag zum Strömungsmechanismus der Luft in Alveolensäckchen und Alveolen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **142**, 62—78.
FLETCHER and HOPKINS: *J. of Physiol.* **35**, 247 (1907).
FOA, G.: Les changements du sang sur la haute montagne. *Arch. di Biol.* **41**, 93 (1904).
— Critique expérimentale des hypothèses émises pour expliquer l'hyperglobulie de la haute montagne. *Arch. de Biol.* **41**, 105 (1904).
FÖLDES: Beiträge zur Physiologie und pathologischen Physiologie der Ausscheidungen des Magens. *Klin. Wschr.* **1924**, Nr 34.
FOLIN: *Amer. J. Physiol.* **9**, 265 (1903).
— and DENIS: *J. of biol. Chem.* **21**, 183 (1915); **11**, 161 u. 527 (1917).
FONTÈS et YOYANOVITCH: *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **7**, 1044 (1925).
FORBES, COBB and FREMONT-SMITH: Cerebral Edema and headache following carbon monoxide asphyxia. *Arch. of Neur.* **11**, 264—281 (1924).
FRASER, GRAHAM and HILTON: A comparison of blood curves constructed with arterial and venous blood. *J. of Physiol.* **1924**, 58.
— J. R., J. P. ROSS and N. B. DREYER: The reaction of the blood in relation to dyspnea. *Quart. J. Med.* **15**, 195 (1922).
FREDERICIA: Le dosage de l'acide carbonique dans l'air alvéolaire. *Berl. klin. Wschr.* **51**, 1268 (1914).
— Exchange of chloride ions and of carbon dioxide between blood corpuscles and blood plasma. *J. of biol. Chem.* **42**, 245 (1920); **45**, 243 (1920).
FREDERICO: *Arch. de Physiol.* **17**, 563 (1901).
FREUDENBERG, E. und P. GYORGY: *Klin. Wschr.* **1**, 222, 28. Jan. 1922; 25. Febr. 1922, 410; *Jb. Kinderheilk.* **1921**, H. 96, 5; *Münch. med. Wschr.* **69**, 422 (1922).
FRUMINA, R.: Über die Störung des Lungenkreislaufes unter dem Einfluß verminderten oder vermehrten Luftdruckes. *Z. Biol.* **52**, 1 (1909).
FUCHS: Physiologische Studien im Hochgebirge. *Sitzgsber. physik.-med. Soc.* **40**, 206 (1908).
GALEOTTI: Les variations de l'alcalinité du sang sur le sommet du mont Rose. *Arch. di Biol.* **41**, 80 (1904).
GALUGAREANU et V. HENRI: Résultats des expériences faites pendant une ascension en ballon. *C. r. Soc. Biol. Paris* **53**, 1037 (1901).

- GAMBLE and ROSS: The factors in the dehydration following pyloric obstruction. *J. clin. Invest.* **1**, 403 (1924—25).
- — and TISDALL: The metabolism of fixed base during fasting. *J. of biol. Chem.* **57**, 633 (1923).
- GASPARI, W. und A. LOEWY: Über den Einfluß gesteigerter Körpertemperatur auf das Verhalten der Blutgase. Ein Beitrag zur Genese der Bergkrankheit. *Biochem. Z.* **27**, 405 (1910).
- GASSER and ERLANGER: *Amer. J. Physiol.* **50**, 119 (1919—20).
- — and MEEK: *Amer. J. Physiol.* **50**, 31 (1919—20).
- GAULE, J.: Die Blutbildung im Luftballon. *Pflügers Arch.* **89**, 142 (1902).
- GENS, DE: De anorganische Stofwisseling bij Tetanie. Leiden 1924.
- GEPPERT, J. und N. ZUNTZ: Über die Regulation der Atmung. *Pflügers Arch.* **42**, 189—245 (1888).
- GESELL: *Amer. J. Physiol.* **47**, 408 f. (1918—19, 1923); **66**, 5.
- GIACOSA, P.: Der Hämoglobingehalt des Blutes in großen Höhen. *Z. physiol. Chem.* **23**, 326 (1897).
- GILLIATT and KENNAWAY: Some observations upon cases of vomiting in pregnancy. *Quart. J. Med.* **12**, 61—80 (1919).
- GLEY: Effets de la thyroïdectomie chez le lapin. *Arch. Physiol. norm. et Path. Paris* **135** (1892).
- GOCAN: *J. amer. med. Assoc.* **84**, 530 (1925).
- GOHR, G. and E. RONZONE: Circulatory compensation for deficient oxygen-carrying capacity of the blood in severe anemias. *Arch. int. Med.* **29**, 331 (1922).
- GOIFFON: La notion d'acidité en biologie. *Presse méd.*, 10. Sept. 1924, 743.
- Remarques sur les coefficients ammoniacaux urinaires. *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **11**, 531 (1929).
- Le dosage global des acides organiques de l'urine. *Arch. des Mal. Appar. digest.*, **13**, Nr 9 (1923, Nov.).
- et NEPVEUX: *C. r. Soc. Biol. Paris* **86**, 1132 (1922).
- GOLDMANN: Clinic Tetany by forced respiration. *J. amer. med. Assoc.*, 22. April 1922.
- GOLDSCHMIDT and LIGHT: A comparison of the gaseous content of blood from veins of forearm and the dorsal surface of the hand as indication of blood flow and metabolic differences in these parts. *Amer. J. Physiol.* **73**, 127—145 (1925).
- — The effect of local temperature upon the peripheral circulation and metabolism of tissues as revealed by the gaseous content of venous blood. *Amer. J. Physiol.* **73**, 146—172 (1925).
- — A cyanosis unrelated to oxygen unsaturation, produced by increased peripheral venous pressure. *Amer. J. Physiol.* **73**, 173—192 (1925).
- GOLLWITZER-MEIER: I. Abhängigkeit der Erregbarkeit des Atemzentrums von dem Gleichgewicht bestimmter Ionen im Blut. *Biochem. Z.* **151**, 54 (1924). II. Die chemische Atmungsregulation bei alkalischer Blutreaktion. *Biochem. Z.* **151**, 424 (1924). III. GOLLWITZER-MEIER et E. C. MEYER: Tetaniestudien. Überventilationstetanie. *Z. exper. Med.* **40**, 70 (1923).
- GOLTSTEIN, A.: Die Ursachen der Blutkörperchenvermehrung bei vermindertem Luftdruck. *Allg. med. Zztg* **66**, 939 (1897).
- Über Blutkörperchenzählung und Luftdruck. *Berl. klin. Wschr.* **35**, 466 (1898).
- Die Vermehrung der roten Blutkörperchen im Hochgebirge. *Münch. med. Wschr.* **46**, 1299 (1899).
- und SCHROEDER: Ist die Blutkörperchenvermehrung im Gebirge eine scheinbare oder nicht? *Berl. klin. Wschr.* **37**, 597 (1900).
- GOVAERTS, P., LEMORT et MILE VAN DEN EECKHOUDT: *Presse méd.*, 18. Juni 1927, Nr 49.
- et ZUNZ: *C. r. Soc. Biol. Paris* **81**, 881 (1918).
- GRAB: Untersuchung über den respiratorischen Stoffwechsel des Menschen bei Muskelarbeit unter Wirkung von Histamin. *Z. exper. Med.* **63** (1928).
- GRACE, ANDERSON H. and STANLEY GRAHAM: Some factors concerned in the aetiology of tetany in children. *Quart. J. Med.*, Okt. 1924, Nr 69, 62.
- GRANDIS: *Arch. f. Physiol.* **1891**, 499.
- GRANDWITZ: *Berl. klin. Wschr.* **32**, 713—740 (1895).

- GRANT: J. of Physiol. **54**, 79 (1920—21).
 — Tetany. Arch. int. Med. **30**, 305, 15. Sept. 1922.
 — and GOLDMAN: A study of forced respiration: experimental production of tetany. Amer. J. of Physiol. **52**, 209 (1920).
- GREENWALD, J.: The effect of parathyroidectomy upon metabolism. Amer. J. Physiol. **28**, 103 (1911).
 — Further metabolism experiments upon parathyroidectomised dogs. J. of biol. Chem. **14**, 363 (1913).
 — On the phosphorus content of the blood of normal parathyroidectomised dogs. J. of biol. Chem. **14**, 369 (1913).
 — Observations on the effect of intravenous injections of some sodium salts with special reference to the supposed toxicity of sodium phosphate. J. of Pharmacol. **11**, 281 (1918).
 — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **18**, 228 (1921).
 — The supposed between relation alkalosis and tetany. J. of biol. Chem. **54**, 285 (1922, Okt.).
 — Is there a toxin in the blood of parathyroidectomised dogs? J. of biol. Chem. **61**, Nr 1, 33 (1924, Aug.).
 — Some chemical changes in the blood of dogs after thyroparathyroidectomy. J. of biol. Chem. **61**, Nr 3, 649 (1924, Okt.).
- GREGG, LUTZ and SCHNEIDER: The changes in the content of hemoglobin and erythrocytes of the blood in man during short exposures to low oxygen. Amer. J. Physiol. **50**, 215—227, 302 (1919).
- GROLLMAN: Congr. Physiol. Boston, Aug. 1929. C. r. dans Amer. J. Physiol.
- GROSS, L.: Preliminary report on the reconstruction of the circulation of the liver, placenta, and lung in health and disease. Canad. med. Assoc. J. Toronto **9**, 632 (1919).
 — E. C. and F. P. UNDERHILL: The inorganic ion balance of the blood in parathyroid tetany. J. of biol. Chem. **54**, 105 (1922).
- GUILLAUMIN: C. r. Soc. Biol. Paris **88**, 169 (1923).
- GUILLEMARD, M. H. et R. MOOG: Etude expérimentale sur les variations des échanges respiratoires et de la déshydratation de l'organisme sous l'action du climat de haute montagne. J. Physiol. et Path. gén. **12**, 869 (1910).
- GÜRBER: Über den Einfluß der Kohlensäure auf die Verteilung von Basen und Säuren zwischen Serum und Blutkörperchen. Sitzgsber. physik.-med. Ges. Würzburg **1895**, 28.
- GUTHRIE: J. amer. med. Assoc. **69**, 1394 (1917).
- HADEN and ORR: Chemical changes in the blood of the dog after pyloric obstruction. J. of exper. Med. **37**, 377 (1923).
- HAGGARD, H. W.: Hemato-respiratory functions. VI. The alteration of the CO₂ ratio (H₂CO₃ : NaHCO₃) in the blood during elevation of body temperature. J. of biol. Chem. **44**, 131 (1920).
 — HOWARD, W.: Hemato-respiratory functions II. Ref. J. of biol. Chem. **42**, Nr 2 (1920, Juni).
 — H.: Growth of Neuroblast in the presence of carbon monoxide. Amer. J. Physiol. **56**, 390 (1921).
 — and G. HENDERSON: Hemato-respiratory functions. 12. Respiration and blood alkali during carbon monoxide asphyxia. Ref. J. of biol. Chem. **47**, 421 (1921).
 — and J. HENDERSON: Hemorrhage as a form of asphyxia. Proc. Physiol. Soc. J. Physiol. **56**, 11 (1922).
 — H. W. and Y. HENDERSON: Hemato-respiratory functions. J. of biol. Chem. **39**, 163 (1919).
 — and HENDERSON: J. of biol. Chem. **34**, 163; **45**, 189.
 — HOWARD W. et YANDELL HENDERSON: Hemato-respiratoria functions III. Ref. J. of biol. Chem. **43**, Nr 1 (1920).
 — — Hemato-respiratory functions IV. Ref. J. of biol. Chem. **43**, Nr 1 (1920).
 — — Hemato-respiratory functions. Ref. J. of biol. Chem. **45**, Nr 1 (1920, Dez.).
 — and G. HENDERSON: Hemato-respiratory functions. VII. The reversible alterations of the H₂CO₃: NaHCO₃ equilibrium in blood and plasma under variations in CO₂ tension and their mechanism. J. of biol. Chem. **45**, 189 (1920).
 — — Hemato-respiratory functions. IX. An irreversible alteration of the H₂CO₃: NaHCO₃ equilibrium of blood, induced by temporary exposure to a low tension of CO₂. J. of biol. Chem. **45**, 209 (1920).

- HAGGARD, H. W. and Y. HENDERSON: Hemato-respiratory functions. X. The variability of reciprocal action of oxygen and CO₂ in blood. *J. of biol. Chem.* **45**, 215 (1920).
 — — Hemato-respiratory functions. *Ref. J. of biol. Chem.* **47** (1921, Juli).
 — — and T. J. CHARLTON: Influence of hydrogen sulphide on respiration. *Amer. J. Physiol.* **61**, 289 (1922).
- HAKER and KLEMENZIEWICZ: *Z. physiol. Chem.* **67**, 385 (1909).
- HALDANE: *Respiration*. Yale Univ. Press 1922.
- KELLAS and KENNAWAY: Experiments on acclimatisation to reduced atmospheric pressure. *J. of Physiol.* **53**, 181—206 (1919).
 — and MAVOGRORDATO: The vagus regulation of breathing. *Proc. physiol. Soc.*, 15. Juli 1916.
- MEAKINS and PRIESTLEY: The respiratory response to anoxoemia. *J. of Physiol.* **52**, 420—432 (1919).
 — — — The effects of shallow breathing. *J. of Physiol.* **52**, 433—453 (1919).
 — and POULTON: *J. of Physiol.* **37**, 39 (1908).
 — and SMITH: *J. of Path.* **1**, 168 u. 318 (1893).
 — J. B. S.: Experiments on the regulation of the blood's alkalinity. *J. of Physiol.* **55**, 215 bis 275 (1921).
 — and GUASTEL: The changes in alveolar carbon dioxide pressure after violent exercise. *J. of Physiol.* **59**, 138—147 (1924).
 — HILL and LUCK: Calcium Chloride acidosis. *J. of Physiol.* **57**, 310 (1923).
 — KAY and SMITH: The effect of insulin on blood volume. *J. of Physiol.* **59**, 193—199 (1924).
 — WIGGLEWORTH and WOODROW: The effect of reaction changes on human inorganic metabolism. *Proc. roy. Soc.* **96**, 1—14 (1924).
 — — — The effect of reaction changes on human carbohydrate and oxygen metabolism. *Proc. roy. Soc.* **96**, 15—28 (1924).
 — HILL and LUCK: Calcium chloride acidosis. *J. of Physiol.* **57**, 310 (1923).
 — J. S.: The variations in the effective dead space in breathing. *Amer. J. Physiol.* **38**, 20 (1915).
 — Symptoms, causes and prevention of anoxaemia. *Brit. med. J.* **2**, 65 (1919).
 — An accurate apparatus for blood gas analysis. *J. of Path.* **23**, 443 (1919—20).
 — Some recent advances in physiology of respiration, renal secretion and circulation. *Brit. med. J.* **1**, 409 (1921).
 — Acidosis and alkalosis. *Brit. med. J.* **1**, 542 (1921).
 — The use of carbon dioxide as a remedy in gas-poisoning. *Trans. Inst. mining Engin.* **68**, 271—277 (1924).
 — Acclimatisation to high altitudes. *Physiol. Rev.* **7**, 363 (1927)
 — et J. G. PRIESTLEY: The regulation of the lung ventilation. *J. of Physiol.* **32**, 225 (1925).
- HAMBURGER: Über den Einfluß der Atmung auf die Permeabilität der Blutkörperchen. *Z. Biol.* **28**, 405 (1891).
 — Anionenwanderung in Serum und Blut unter dem Einfluß von CO₂, Säure und Alkalie. *Biochem. Z.* **86**, 309 (1918).
 — und Mitarbeiter: *Biochem. Z.* **88**, 97 (1918); **95**, 101, 119; **129**, 153 (1922); *Lancet* **1921**, 1055.
- HANZLIK, DE EDS. et TAINTER: *J. of Pharm. acol* **21**, 3 (1923).
- HARINGTON: *J. of Physiol.* **58** (1924).
- CHARLES ROBERT: Chemistry of Thyroxine. I. Isolation of thyroxin from the thyroid Gland. *Biochemic. J.* **20**, Nr 2 (1926).
- HARRIS, J. A. and F. G. BENEDICT: A biometric study of human basal metabolism. *Proc. nat. Acad. Sci.* **4**, 370—373 (1918)
 — A biometric study of basal metabolism in men. *Carnegie Inst. Publ.*, Nr 279. Washington, 1919.
 — Biometric standards for energy requirements in human nutrition. *Sci. Monthly* **1919**, 385—402.
 — The variations and the statistical constants of basal metabolism in men. *J. of biol. Chem.* **46**, 257—279 (1921).
- HARRISSON and BLALOCK: *Amer. J. of Physiol.* **80**, 169 (1927).

- HARROP: Bull. Hopkins Hosp. **30**, 62 (1919).
- The oxygen and CO₂ content of arterial and venous blood in normal individuals and in patients with anemia and heart diseases. J. of exper. Med. **30**, 241 (1919).
 - The oxygen consumption of human erythrocytes. Arch. int. Med. **23**, 745—752 (1919).
 - Relation of the pulmonary gas diffusion constant to mountain sickness. Proc. amer. Soc. clin. Invest. J. amer. med. Assoc. **80**, 1641 (1923).
- HARVIER: Recherches sur la tétanie des glandes parathyroïdes. Thèse de Paris **1909**.
- HASSELBACH: Ein Beitrag zur Respirationsphysiologie der Gravidität. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **27**, 1 (1912).
- Biochem. Z. **46**, 403 (1912).
 - Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben, und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. Biochem. Z. **78**, 112 (1917).
 - und GAMMELTOFT: Biochem. Z. **68**, 205 (1905).
 - und LINDHARD: Analyse des Höhenklimas in seinen Wirkungen auf die Respiration. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **25**, 361 (1911).
 - — Biochem. Z. **68**, 265; **74**, 48; **38**, 77 (1915—16—12).
 - und LUNDGAARD: Blutreaktion und Lungenventilation. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **27**, 13 (1912).
 - und WARBURG: Biochem. Z. **86**, 410 (1918).
 - and A. B. HASTINGS and H. A. MURRAY: Observations on parathyroidectomised dogs. J. of biol. Chem. **46**, 233 (1921).
- HASTINGS C. D. MURRAY and H. A. MURRAY: J. of biol. Chem. **46**, 233 (1921).
- NEILL, MORGAN and BINGER: Blood reaction and blood-gases in pneumonia. J. clin. Invest. **1**, 25 (1924—25).
 - and SENDROY: The colorimetric determination of blood at body temperature without standards. J. of biol. Chem. **61**, 695 (1924)
 - VAN SLYKE, NEILL, HEIDELBERGER and HARRINGTON: The acid properties of reduced and oxygenated hemoglobin. J. of biol. Chem. **60**, 89—153 (1924).
- HEALY: Post operative tetany due to sodium bicarbonate. Amer. J. Obstetr., Aug. **1921**, 164.
- HEGER: Ann. Univ. Brux. **1881**.
- P.: Le mal de montagne ou mal d'altitude. J. méd. Brux. **1912**, No 46.
- HENDERSON, L. J.: Amer. J. Physiol. **21**, 427, 126; **23**, 345; **27**, 152 (1908—09).
- The theory of neutrality regulation in the animal organism. Amer. J. Physiol. **21**, 427 (1908).
 - Das Gleichgewicht zwischen Basen und Säuren im tierischen Organismus. Erg. Physiol. **8**, 254 (1909).
 - Acidosis and the physicochemical equilibrium of the organism. Oxford. Med. **1**, 471 (1919).
 - J. of biol. Chem. **41**, 45 (1920).
 - Blood as a physico-chemical system. I. J. of biol. Chem. **46**, 411 (1921).
 - Y.: Acapnia and Shock. — 1. Fatal apnoea after excessive respiration; 2. Failure of respiration after intense pain. Amer. J. Physiol. **25**, 310—333 u. 385—403 (1910).
 - Fatal apnoea and the shock problem. Hopkins Hosp. Bull. **21**, 233 (1910).
 - Hemato-respiratory functions I. Ref. J. of biol. Chem. **43**, Nr 1 (1920).
 - Reasons for believing that respiratory X is not CH. Amer. Physiol. Soc. amer. J. Physiol. **59**, 441 (1922).
 - Resuscitation from carbon monoxide asphyxia, from ether or alcohol intoxication and from failure due to other causes; with some remarks also of the use of oxygen in pneumonia and inhalation therapy in general. J. amer. med. Assoc. **83**, 758—763 (1924).
 - Physiological regulation of the acid-base balance of the blood and some related functions. Physiologic. Rev. **5**, 131 (1925).
 - A method for determining the accuracy of analysis of ethyl iodide vapour for measurements of the circulation of the blood in man. Biochemic. J. **20**, 865 (1926).
 - Automatic sampling of alveolar air, particularly for measurement of the circulation with ethyl iodide vapour. J. of Physiol. **62**, 262 (1927).
 - The prevention and treatment of asphyxia in the newborn. J. amer. med. Assoc. **90**, 583—586 (1928).
 - T. B. BARRINGER and S. C. HARVEY: The regulation of venous pressure and its relation to shock. Amer. J. Physiol. **23**, 30 (1909).

- HENDERSON, L. J., BOCK, FIELD and STODDARD: Blood as a physicochemical system. *J. of biol. Chem.* **59**, 379—431 (1924).
- A. V. BOCK, H. FIELD, J. R. and J. L. STODDARD: Blood as a physicochemical system II. *Ref. J. of biol. Chem.* **49**, Nr 2 (1924, März).
- and PALMER: On the intensity of urinary acidity in normal and pathological conditions. *J. of biol. Chem.* **13**, 393 (1912—13).
- Y., F. P. CHILLINGWORTH and J. WHITNEY: The respiratory dead space. *J. of Physiol.* **38**, 1 (1915).
- and H. W. HAGGARD: High levels of CO₂ and alkali. *J. of biol. Chem.* **33**, 333 (1918).
- — Low levels of CO₂ and alkali induced by ether. Their prevention and reversal. *J. of biol. Chem.* **33**, 345 (1918).
- — The sequence of trauma, excessive breathing, reduced CO₂ capacity and shock. *J. of biol. Chem.* **33**, 365 (1918).
- — Respiratory regulation of the CO₂ capacity of the blood. *Ref. J. of biol. Chem.* **33**, Nr 2 (1918, Febr.).
- — Hemorrhage as a form of asphyxia. *J. amer. med. Assoc.* **78**, 697—704 (1922).
- — The treatment of CO₂ asphyxia by means of oxygen + CO₂ inhalation. *J. amer. med. Assoc.* **79**, 1137—1145 (1922).
- — The circulation and its measurement. *Amer. J. Physiol.* **73**, 193—253 (1925).
- — Noxious Cases. *Chemical Catalog Company edit.*, 1927.
- — and COBURN: The therapeutic use of carbondioxide after anesthesia and operation. *J. amer. med. Assoc.* **74**, 783—786 (1920).
- — and R. COBURN: The acapnia theory, now. *J. amer. med. Assoc.* **77**, 424—436 (1921).
- and S. C. HARVEY: Acapnia and Shock. *Amer. J. Physiol.* **46**, 533—553 (1918).
- and W. H. MORRIS: The determination of CO₂ in alveolar air and blood, and the CO₂ combining power of plasma and of whole blood. *J. of biol. Chem.* **31**, 217 (1917).
- and A. L. PRINCE: The CO₂ tension of the venous blood and the circulation rate. *J. of biol. Chem.* **32**, 325 (1917).
- — — Applications of gas analysis. *Ref. J. biol. Chem.* **33**, Nr 1 (1918, Jan.).
- — H. HAGGARD: Observations on surgical shock. *J. amer. med. Assoc.* **49**, 965 (1917).
- and RAYMOND L. STEHLE: Gas tensions in the tissues of the mouth. *Ref. J. of biol. Chem.* **38**, Nr 1 (1919).
- HÉNOCQUE: Etude de l'activité de la réduction de l'oxyhémoglobine dans les ascensions en ballon. *C. r. Soc. Biol. Paris* **53**, 1003 (1901).
- HENRIQUEZ und GOTTLIEB: *Z. physiol. Chem.* **138**, 254 (1925).
- HERING, E. und J. BREUER: Die Selbststeuerung der Atmung durch den Nervus vagus. *Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien. Math.-naturwiss. Kl.* 5.—7. April, 5.—8. Nov. 1868.
- HERZFELD, VALLAGNOSC et GAUTRELET: Action de l'aldéhyde formique sur la respiration (apnée) et la réserve alcaline. *Congr. Physiol. Boston, Aug. 1929*; *C. r. amer. J. Physiol.*
- HESS, A. F. and L. J. UNGER: Use of carbon arc light in prevention and cure of RICKLETS. *J. amer. med. Assoc.* **18**, 1596, 27. Mai 1922.
- HEYMANS, C.: Modifications du volume respiratoire et de l'élimination carbonique par les anesthésiques et les hypnotiques. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **25**, 493, 527 (1920).
- et A. LADON: Sur le mécanisme de la bradycardie hypertensive et adrénalinique. *Soc. Biol. Paris* **90**, 966, 29. März 1924.
- — Sur l'automatisme respiratoire. A propos de la note de E. DE SOMER. *C. r. Soc. Biol. Paris* **90**, 1286, 26. April 1924.
- — Sur l'origine et le mécanisme du tonus pneumogastrique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **91**, 1167, 8. Nov. 1924.
- — Recherches physiologiques et pharmacologiques sur la tête isolée et le centre vague du chien. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **30**, 415—453 (1925).
- — La tête du chien isolée et hyperthermisée. *C. r. Soc. Biol. Paris* **92**, 455, 31. Jan. 1925.
- et MATTON: Contribution à l'étude de l'action métabolique de l'insuline. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **29**, 311—347 (1924).
- J. F. and C. HEYMANS: Action stimulante réflexe de l'anémie sur la respiration de la tête isolée du chien. *C. r. Soc. Biol. Paris* **94**, 1255 (1926).
- HILL, A. V.: *Biochemic. J.* **7**, 471 (1913); *Physiologic. Rev.* **2**, No 1 (1922); *Biochemic. J.* **7**, 471; **15**, 577 (1921); *J. of biol. Chem.* **51**, 359 (1922).

- HILL, L. and FLACK: *J. of Physiol.* **40**, 347 (1910).
 — A. V. and H. LUPTON: The oxygen consumption during running. *Proc. physiol. Soc. J. of Physiol.* **56**, 32 (1922).
 — und MEYERHOF: Über die Vorgänge bei der Muskelkontraktion. *Erg. Physiol.* **22**, 299 (1923).
 HOLLO and WEISS: Über die Beziehungen der alveolaren Kohlensäurespannung zur Magensaftsekretion nach Nahrungsaufnahme. *Klin. Wschr.* **1924**, Nr 9.
 HOOKER, WILSON und CONNETT: *Amer. J. Physiol.* **43**, 351 (1917).
 HOOVER, C. F.: The alveolar air and minute volume of air in pulmonary emphysema. *Trans. Assoc. amer. Physicians* **27**, 572 (1912).
 HOPPE-SEYLER: *Z. physiol. Chemie* **15**, 477 (1889).
 HOUGH: *Amer. J. Physiol.* **28**, 369 (1911).
 HOWLAND and MARRIOTT: *Amer. J. Dis. Childr.* **11**, 309 (1916).
 — — *Quart. J. Med.* **11**, 289. Oxford 1917—1918; *Bull. Hopkins Hosp.* **1918**, 24.
 HUBBARD: *J. of biol. Chem* **58** (1924).
 HÜFNER: *Arch. Anat. u. Physiol.* **1890**, 1.
 — Neue Versuche zur Bestimmung der Sauerstoffkapazität des Blutfarbstoffs. *Arch. f. Physiol.* **1894**, 175.
 HUGGETT and MELLANDY, J.: The action of adrenalin on the central nervous system. *J. of Physiol.* **59**, 387—394 (1924).
 HÜRTER: Untersuchungen am arteriellen menschlichen Blut. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **108**, 1. Leipzig 1912.
 JACOBOWITZ: *Z. Kinderheilk.* **92**, 256.
 JACÖBS: *Amer. J. Physiol.* **51**, 321 u. 457 (1920).
 JACOBY, C.: Zur Frage der mechanischen Wirkungen der Luftdruckerniedrigung auf den Organismus. *Dtsch. med. Wschr.* **1907**, 17.
 JACUET, A.: Höhenklima und Blutbildung. *Arch. f. exper. Path.* **45**, 8 (1881).
 JAKSH, VON: *Z. klin. Med.* **13**, 350 (1888).
 JAQUET und STÄHELIN: *Arch. f. exper. Path.* **46**, 274 (1901).
 — A. und F. SUTER: Über die Veränderungen des Blutes im Hochgebirge. *Korresp.bl. Schweiz. Ärzte* **28**, 104 (1898).
 JARISCH und LILJESTRAND: Über das Verhalten des Kreislaufes bei Muskelarbeit nach dem Essen und bei Flüssigkeitszufuhr. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **51**, 235 (1927).
 JOBSON: Acute dilatation of the stomach and tetanoid convulsions following operation for hernia. *Ann. Surg.* **1925**, 82.
 JOFFE and POULTON: *J. of Physiol.* **53**, 53 (1919—20).
 — — The CO₂ dissociation curves of human oxygenated and reduced blood and human plasma. *J. of Physiol.* **53**, 66 (1920).
 — — The partition of CO₂ between plasma and corpuscles in oxygenated and reduced blood. *J. of Physiol.* **54**, 129 (1920).
 JOLLY, J.: Examens histologiques du sang, au cours d'une ascension en ballon. *C. r. Soc. Biol. Paris* **53**, 1039 (1901) et R. BENSUAUDE: Recherches hématologiques au cours d'une ascension en ballon. *C. r. Soc. Biol. Paris* **53**, 1084 (1901).
 JONES and NYE: *J. of biol. Chem.* **47**, 320 (1921).
 JOSEPH, D. R. and S. J. MELTZER: The inhibitory action of sodium chloride upon the phenomena following the removal of the parathyroides in dogs. *J. of Pharmacol.* **11**, 361 (1910 bis 1911).
 KAPLNSKI und TOLKATSCHESKAIA: Über die Wirkung der Säuren und Alkalien auf die aktuelle Reaktion der Gewebe und des Blutes. *Z. exper. Med.* **63** (1928).
 KARNSER: The pathological effects of atmospheres rich in oxygen. *J. of exper. Med.* **23**, 149 (1916).
 KATZ, BLOOMFIELD and FIELDNER: The universal and the Fireman's Gasmasks. U. S. Bureau of Mines, 1923, Technical paper 300.
 KAYA and STARLING: *J. of Physiol.* **39**, 346 (1909—10).
 KEMP, G. T.: Relation of blood plates to the increase in the number of red corpuscles at high altitudes. *Proc. amer. Physiol. Soc. Amer. J. Physiol.* **6**, 11 (1902).
 KEETON, ROBERT W.: Ammonia excretion following experimental administration of acids in the stomach and peripheral vein. *Ref. J. of biol. Chem.* **49**, Nr 2 (1921, Dez.).

- KEITH: Further advances in Physiology, 1909.
- KENDALL, E. C.: Isolation of the iodine compound which occurs in the thyroid. *J. of biol. Chem.* **39**, 125—146 (1919).
- and A. E. OSTERBERG: The chemical identification of thyroxin. *J. of biol. Chem.* **40**, 265—334 (1919).
- KENNAWAY: The relative amounts of hydroxybutyric and aceto acetic acid excreted in acetonuria. *Biochemic. J.* **8**, 355—365 (1914).
- The acetone bodies of the blood in diabetes. *Biochemic. J.* **12**, 120—130 (1928).
- KESTNER, GROFS, LAQUER, SCHLAGINTWEIT und H. WEBER: Blutuntersuchungen im Hochgebirge. *Z. Biol.* **70**, 95—186 (1919).
- KININMONTH: The circulation rate in some pathological states, with observations on the effect of digitalis. *Quart. J. Med.* **21**, 277 (1928).
- KOCH, E.: Die Stromgeschwindigkeit des Blutes. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **140**, 39 (1922).
- W. F.: On the occurrence of methylguanidin in the urine of parathyroidectomized animals. *J. of biol. Chem.* **12**, 313 (1912).
- Toxic bases in the urine of parathyroidectomized dogs. *J. of biol. Chem.* **15**, 43 (1913).
- KOCHLER, A. E.: Acid-base equilibrium. Clinical studies in alkalosis. *Arch. int. Med.* **31**, 590 (1923).
- KOEHLER, BEHNEMAN, BENELL and LOEVENHART: The cause of death from anoxoemia. *Amer. J. Physiol.* **74**, 590 (1925).
- BRUNQUIST and LOEVENHART: The production of acidosis by anoxemia. *J. of biol. Chem.* **64**, 313 (1925).
- KOEPPE: *Anat. Physiol. Unters.*, S. 504. Wien 1899.
- KOPP: *Denkwürdigkeiten in der ärztlichen Praxis*, 1830.
- KRAMER and TISDALL: *J. of biol. Chem.* **47**, Nr 3; **48**, Nr 1 (1921). *Bull. Hopkins Hosp.* **32**, Nr 360 (1921).
- The distribution of sodium, potassium, calcium and magnesium between the corpuscles and plasma. *J. of biol. Chem.* **53**, 24 (1922).
- B., F. F. TISDALL and J. HOWLAND: Infantile tetany. *Amer. J. Dis. Childr.* **22**, 431 (1921, Nov.).
- KRAUSS: *Erg. Path.*, **2**, 571 (1895); *Biblioth. Med.*, 1897. S. 3—12; *Prag. med. Wschr.* **14** (1899).
- KROGH: *ABDERHALDENS Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden*, Bd. 8, S. 550. 1915.
- A.: *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **23**, 163 (1910).
- On the influence of the venous supply upon the output of the heart. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **27**, 126 (1912).
- The regulation of the supply of blood to the right heart. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **27**, 227 (1912).
- The supply of oxygen to the tissues and the regulation of the capillary circulation. *J. Physiol.* **52**, 45—47 (1918—19).
- Determination of standard (basal) metabolism of patients by a recording apparatus. *Boston med. J.* **189**, 313—317 (1923).
- Ein Respirationsapparat für klinische Bestimmung des Energieumsatzes des Menschen. *Wien. klin. Wschr.* **35**, 290—293 (1923).
- Sur un appareil respiratoire enregistreur servant à déterminer l'absorption d'oxygène et les échanges calorifiques de l'homme. *C. r. Soc. Biol. Paris* **87**, 458—460 (1923).
- AUGUST: Determination of standard (basal) metabolism of patients by a recording apparatus. *Boston med. J.* **189**, Nr 9, 313—317, 30. Aug. 1923.
- A. und M.: *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **23**, 179 (1910).
- MARIE: The diffusion of gases through the lungs of man. *J. of Physiol.* **49**, 271. London 1914—1915.
- und LINDHARD: *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **27**, 100 (1912), siehe auch KUHR und STEUBER: *Z. exper. Path. u. Ther.* **20**, 360 (1919) *J. of Physiol.* **48**, 30 (1913).
- A. and J. LINDHARD: Measurements of the blood flow through the lungs of man. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **27**, 100 (1912).
- The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. *J. of Physiol.* **47**, 112 (1913).
- KREIBLICH: *Wien. klin. Wschr.* **24**, 1419 (1911).
- KUSSMAUL: *Arch. klin. Med.* **14**.

- LA BARRE: Les modifications du pH du plasma après l'injection intraveineuse d'électragol chez le cobaye. C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 1041 (1924).
- LABBÉ, MARCEL: L'acidose du jeûne. J. Méd. Paris, 23. Sept. **1922**.
- HENRI LABBÉ et F. NEPVEUX: Dosage de l'acétone totale et de l'acide B. oxybutyrique dans l'urine au cours des états d'acidose. Presse méd., 24. Febr. **1923**, Nr 16.
- et F. NEPVEUX: Acidose et Alcalose. Masson édit. 1928.
- STÉVENIN et NEPVEUX: Soc. méd. Hôp. Paris, 16. Juni **1922**; C. r. Soc. Biol. Paris **87**, 662; J. Méd. Paris, 23. Sept. **1922**.
- NEPVEUX et WELCKER: La réserve alcaline et le pH du plasma chez les diabétiques. Ann. Méd., April **1926**.
- et STÉVENIN: Presse méd., 30. Sept. **1922**.
- LAGRANGE: Mécanisme de l'action de l'anhydride carbonique sur l'hémolyse. Z. Immun.-forschg **23**, 66—70 (1914).
- LAHOUSSE: Arch. internat. Physiol. **2**, 252 (1905).
- LAMB, A., BRAY and G. C. W. FRAZER: The removal of carbon monoxide from air. J. ind. a. engin. Chem., **12**, 213 (März, 1920).
- LA MER, Victor K. and T. R. PARSONS: The application of the quinhydrone electrode to electrometric acid-base titrations in the presence of air, and the factors limiting its use in alkaline solution. J. of biol. Chem. **57**, Nr 2 (1923, Sept.).
- LANGENDORFF: Arch. f. Physiol. **1881**.
- LANGLEY: J. of Physiol. **27**, 253 (1901).
- LAPICQUE, L.: Deux ascensions en ballon pour l'étude des questions physiologiques. C. r. Soc. Biol. Paris **56**, 188 (1904).
- LAULANIÉ: Sur un eudiomètre double à phosphore. Arch. de Physiol. **26**, 739—748 (1894).
- LEAKE, C. and KOEHLER: Blood reaction under morphin. Arch. internat. Pharmacodynamie. **27**, 221 (1922, 1927).
- E. LEAKE et KOEHLER: The acidosis of ether anesthesia in the dog. J. of biol. Chem. **56**, 319 (1923).
- LE BLANC, E.: Respiratorischer Gasaustausch und Lungendurchblutung unter normalen und krankhaften Zuständen der Atmungsorgane. Untersuchungen am arteriellen und venösen Blut von Mensch und Tier. Beitr. Klin. Tbk. **1**, 21. Berlin 1922.
- LEFEVRE, J.: Dépense de fond et énergie physiologique minima. C. r. Soc. Biol. Paris **72**, 1039 bis 1042 (1920).
- Essai de critique physiologique sur le métabolisme basal. Bull. Soc. Sci. Hyg. Aliment. **10**, 595—617 (1922).
- Le métabolisme basal et la zone critique de la thermoregulation. Bull. Soc. Sci. Hyg. Aliment. **11**, 402—412 (1922).
- Recherche sur la production limite de la chaleur. Mesure de calorimétrie directe sur le besoin physiologique minimum. J. Physiol. et Path. gén. **9**, 939—977 (1907).
- Recherches de calorimétrie respiratoire sur le besoin physiologique minimum. J. Physiol. et Path. gén. **9**, 193—202 (1908).
- Sur le besoin minimum d'énergie, épreuve générale de calorimétrie directe et de calorimétrie indirecte. J. Physiol. et Path. gén. **10**, 212—218 (1908).
- LE LORIER: Orodagnostic et pronostic des vomissements graves de la grossesse. Soc. Obstétr., April **1912**.
- LEMAIRE, H. et OLLIVIER: Vomissements habituels et tétanie. Nourrisson **10**, 305 (1922, Sept.).
- LEMATTE et KAHANE: Bull. Soc. Chim. biol. Paris **11**, 233 (1922).
- LESCOEUR et MANJEAU: Sur le dosage volumétrique du gaz carbonique. Bull. Soc. Chim. biol. Paris **10**, 8 (1928).
- LESNÉ, E. de GENNES et C. O. GUILLAUMIN: L'action de la lumière sur les variations de la calcémie chez les rachitiques. C. r. Acad. Sci. Paris, 23. Juli **1923**.
- R. TURPIN et C. O. GUILLAUMIN: Alcalose et hypocalcémie dans les états spasmophiles. Soc. de Pédiatr., 17. Juni **1924**.
- Sur quelques variations physico-chimiques du plasma au cours des états spasmophiles chez l'enfant. C. r. Acad. Sci. Paris **179**, Nr 12, 577, 22. Sept. 1924.
- et TURPIN: Nourrisson **13**, 357 (1925, Nov.).
- et GUILLAUMIN: Sur quelques variations physico-chimiques du plasma au cours des états spasmophiles chez l'enfant. C. r. Acad. Sci. Paris, 16. Juli **1924**.

- LESTOCQUOY: Contribution à l'étude du métabolisme du calcium dans la tétanie. Thèse de Paris 1924.
- LEVI: J. amer. med. Assoc. **83**, 773 (1912).
- LEVY, ROWNTREE et MARRIOTT: Arch. int. Med. **16**, 309 (1915).
- LEWANDOWSKI: Arch. Anat. u. Physiol. **195**, 83 (1896).
- LEWATCHEW: Arch. ges. Anat. u. Physiol. **25**, 60 (1881).
- LEWIS, T. J. H. RYFFEL, C. G. WOLF, T. COTTON and J. BARCROFT: Observations relating to dyspnoea in cardiac and renal patients. Heart **5**, 45 (1913—14).
- LILJESTRAND: Atmung. Jahresbericht über die gesamte Physiologie, S. 252—277. Berlin: Julius Springer 1922.
- Physiologie der Blutgase. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Berlin: Julius Springer.
- Chemismus des Gaswechsels. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 2. Berlin: Julius Springer.
- and LINDHARD: J. of Physiol. **53**, 420 (1920).
- and ZANDER: Studies of the work of the heart during rest and muscular activity in a case of uncomplicated total heartblock. Acta med. scand. (Stockh.) **66**, 501 (1926).
- Vergleichende Bestimmungen des Minutenvolumens des Herzens beim Menschen mittels der Stickoxydulmethode und durch Blutdruckmessung. Z. exper. Med. **59**, 105 (1928).
- LINDHARD, J.: Über das Minutenvolumen des Herzens bei Ruhe und bei Muskelarbeit. Pflügers Arch. **61**, 233. Bonn 1915.
- Colorimetric determination of the concentration of hydrogen ions in very small quantities of blood by dialysis. Labor. Carlsberg **14**, Nr 13, 18. März 1921.
- Circulation after cessation of work with some remarks on the calculation of circulation rate experiments according to the nitrous oxide method. J. of Physiol. **57**, Nr 1/2, 22. Dez. 1922.
- LOEB: J. gen. Physiol. **1922**, 5—255.
- J.: Über Ionen, welche rythmische Zuckungen der Skelettmuskeln hervorrufen. Z. f. Fick, S. 99. Braunschweig 1899.
- On the different effect of ions upon myogenic and neurogenic rythmical contractions and upon embryonic and muscular tissue. Amer. J. Physiol. **111**, 383 (1900).
- On the apparently new form of muscular irritability (contact irritability?) produced by solutions of salts (preferably sodium salts) whose anions are liable to form insoluble calcium B compounds. Amer. J. Physiol. **5**, 362 (1901).
- Über physiologische Ionenwirkungen, insbesondere die Bedeutung der Na-, Ca- und K-Ionen. Oppenheimers Handbuch, 1910—1911. S. 104.
- Calcium in permeability and irritability. J. of biol. Chem. **23**, 423 (1915).
- Sodium chloride and selective diffusion in living organisms. J. gen. Physiol. **5**, 231 (1922—23).
- Les protéines traduction française de H. Mouton, librairie Félix Alcan, 1924.
- R., ACHTLEY et BENEDICT: J. of biol. Chem. **60**, 491 (1924).
- LOEWY: Pflügers Arch. **49**, 405; **58**, 416 (1891).
- Die Gase des Körpers und der Gaswechsel. Oppenheimers Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere, Bd. 4.
- A.: Das Höhenklima. Handbuch der Balneologie, medizinischen Klimatologie und Balneographie, Bd. 3. Leipzig: Georg Thieme 1924.
- et H. von SCHRÖTTER: Untersuchungen über die Blutzirkulation beim Menschen. Z. exper. Path. u. Ther. **1**, 197. Berlin 1904—05.
- and ZUNTZ: Arch. Anat. u. Physiol. **1904**, 166.
- — MÜLLER u. GASPARI: Höhenklima, Bergwanderungen, 1906.
- LÖFFLER: Biochem. Z. **85**, 230 (1918).
- LOSSEE and VAN SLYKE: Amer. J. med. Sci. **94** (1917).
- LOWENHART, LOUEZ, MARTIN und MALONE: Arch. int. Med. **21**, 109 (1913).
- LUCKART, A. B. and B. GOLDBERG: Preservation of the life of completely parathyroidectomised dogs. J. amer. med. Assoc. **80**, 79 (1923, Jan.).
- LUDWIG: Wien. med. Jber. **1875**.

- LUNDSGAARD: *J. exper. Med.* **30**, 147 (1919).
 — C.: Studies of oxygen in the venous blood. *J. of exper. Med.* **27**, 179—247 (1918).
 — Studies of the oxygen in venous blood. III. Determination on five patients with compensated circulatory disturbances. *J. of exper. Med.* **27**, 219 (1918).
 — Primary causes of cyanosis. *J. of exper. Med.* **30**, 259 (1919).
 — Secondary causes of cyanosis. *J. of exper. Med.* **30**, 271 (1919).
 — Studies on cyanosis. *Acta med. scand.* (Stockh.) **53**, 712 (1921).
 — Determination and interpretation of changes in lung volumes in certain heart lesions. *J. amer. med. Assoc.* **80**, 163 (1923).
 — and E. MÖLLER: Investigations on the oxygen content of cutaneous blood (so-called capillary blood). *J. of exper. Med.* **36**, 559 (1922).
 — — Investigations on immediate effect of heavy exercise (stair-running) on some phases of circulation and respiration in normal individuals. I. Oxygen and carbon dioxide content of blood drawn from the cubital vein before and after exercise. *J. of biol. Chem.* **55**, 315 (1923).
 — — Investigations on the immediate effect of heavy exercise (stair-running) on some phases of circulation and respiration in normal individuals. II. Oxygen and carbon dioxide content of blood drawn from a cubital vein at different intervals after exercise. *J. biol. Chem.* **55**, 477 (1923).
 — — Investigations on the immediate effect of heavy exercise (stair, running) on some phases of circulation and respiration in normal individuals. III. Effect of varying the amount and kind of exercise. *J. of biol. Chem.* **55**, 599 (1923).
 — and K. SCHIERBECK: Studies on mixture of air in the lungs with various gases. *Amer. J. Physiol.* **64**, 210 (1923).
 — — Studies on the mixture of air in lungs with various gases. II. Quantitative influence of certain factors in producing full mixture of hydrogen with air in lungs. *Amer. J. Physiol.* **64**, 231 (1923).
 — and VAN SLYKE: Studies in lung volume. 1. Normal adults; 2. Tuberculousmen; 3. Tuberculous women. *J. of exper. Med.* **27**, 65—154 (1918).
 — — Cyanosis. *Medicine Monographs*. Williams et Wilkins 1923.
 LUSK: *The elements of the science of nutrition*, 1917.
 — *J. of Pharmacol.* **19**, 359 (1922).
 LUTZ and SCHNEIDER: Alveolar air and respiratory volume at low oxygen tensions. *Amer. J. Physiol.* **50**, 280—301 (1910).
 LYON, D. M.: The reaction to adrenalin in man. *Quart. J. Méd.* **17**, 19 (1923).
 — and F. A. REDHEAD: Synthetic Thyroxine. *Clinical Tests*. *Edinburgh med. J.* **3**, 194 (1927, April).
 MAC CALLUM: *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **25**, 941 (1913).
 — and VOEGTLIN: *J. of exper. Med.* **9**, Nr 1; **11**, 118 (1909).
 — and VOGEL: Further experimental studies in tetany. *J. of exper. Med.* **1913**.
 — LINTZ, VERMILYE, LEGGETT and BOAS: The effect of pyloric obstruction in the relation to gastric tetany. *Bull. Hopkins Hosp.* **31**, 347 (1920, Jan.).
 MC CANN: *J. of biol. Chem.* **35**, 553 (1918).
 MAC ELLROY: *J. amer. med. Assoc.* **70**, 846 (1918).
 MACLEOD, J. J. R.: The diagnosis of acidosis. *Labor. a. clin. Med. St. Louis* **4**, Nr 6 (1919, März).
 — The concentration of lactic acid in the blood in anoxemia and shock. *Ref. Amer. J. Physiol.* **55**, Nr 2 (1921, März).
 — and KNAPP: The influence of alkali administration on the urinary excretion of lactic acid and the possible significance of the latter in maintaining neutrality in the body. *Amer. J. Physiol.* **47**, 189 (1918—1919).
 MAGNUS-LEVY: *Arch. f. exper. Path.* **45**, 389 (1900).
 — „Das Coma diabeticum“. *Abh. Verdgskrkh.* **1**, 48 (1909).
 — A.: Über die Größe des respiratorischen Gaswechsels unter dem Einflusse der Nahrungsaufnahme. *Amer. J. Physiol.* **55**, 1—126 (1894).
 MAIGNON et KNITAKIS: Caractères de l'acidose physiologique chez le chien. *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **11**, 811 (1929).
 MANN: *Bull. Hopkins Hosp.* **25**, 205 (1915).

- MARFAN: Nourrisson 1919, 76.
 — Les vomissements périodiques avec acétonémic. Paris: Masson 1926.
- MARKWALD: Z. Biol. 1887.
- MARRACK: The balance of anions and kations in the plasma in nephritis. Biochemic. J. 17, 240 (1923).
- MARRIOTT und HAESLER: Arch. int. Med. 32, 241 (1917).
 — et HOWLAND: Arch. int. Med. 18, 708. Chicago 1916.
- MARTI: Wie wirken die chemischen Hautreize und Belichtung auf die Bildung der roten Blutkörperchen? 15. Kongr. inn. Med. 1897, 603.
- MARTINSON, WLÁDIMIROWA und BILIDA: Zur Frage des Parallelismus zwischen der Verschiebung des p_H im Harne und der CO_2 -Spannung in der Alveolarluft nach Nahrungsaufnahme. Z. exper. Med. 59 (1928).
- MASING und MORAWITZ: Höhenklima und Blutbildung. Dtsch. Arch. klin. Med. 98, 301 (1910).
- MATHISON: J. of Physiol. 41, 416 (1910).
- MAYER, A., MAGNE et PLANTEFOL: Réflexes provoqués par l'irritation des premières voies respiratoires. C. r. Acad. Sci. Paris, 17. Mai 1920.
 — — — Action réflexe produite par l'irritation des voies respiratoires profondes. C. r. Acad. Sci. Paris, 31. Mai 1920.
- MEAKINS, J. C.: Harmful effects of shallow breathing with special reference to pneumonia. Arch. int. Med. 25, 1—5 (1920).
 — Observations on the gases in human arterial blood in certain pathological pulmonary conditions and their treatment with oxygen. J. of Path. 24, 79—90 (1921).
 — The oxygen saturation of the arterial blood in tachycardia. Heart 9, 185—189 (1922).
 — Oxygen-want: its causes, signs and treatment. Edinburgh med. J., Okt. u. Nov. 1922, 1—26.
 — The cause and significance of dyspnoea in pulmonary diseases. Brit. med. J., 5. April 1924.
 — and DAVIES: Observations on the gases in human arterial and venous blood. J. of Path. 23, 451 (1920).
 — — A method of estimating the circulation rate in man. Heart 9, 191 (1922).
 — — Respiratory function in disesae, 1922 (Oliver et Boyd).
- MEANS: Dyspnoea. Medicine monographs. Williams et Wilkins 1924.
 — J. H. and L. H. NEWBURGH: Studies of the blood flow by the method of KROGH and LINDHARD. Trans. Assoc. amer. Physicians 30, 51 (1915).
 — J. C. AUB and E. F. DU BOIS: Clinical Calorimetry, Bd. 20. The effect of caffein on the heat production. Arch. int. Med. 19, 832—839 (1917).
 — A. V. BOCK and M. N. WOODWELL: Studies of the acid-hase equilibrium in disease from the point of wiew of blood gases. J. of exper. Med. 33, 201 (1921).
 — and ROGERS: Observations upon a case of extreme acidosis occurring in a man with bilateral cystic kydneys. Amer. J. med. Sci. 113, 420 (1917).
- MEISEN: Antikritische Bemerkungen zu SCHAUMAN und ROSENQUISTS Aufsatz „Wie ist die Blutkörperchenvermehrung im Gebirge zu erklären?“ Ther. Mh. 14, 84 (1900).
 — und SCHROEDER: Zur Frage der Blutveränderungen im Gebirge. Beitrag zur Pathologie des Blutes. Münch. med. Wschr. 44, 610 (1897).
- MELLANBY, J.: The effect of carbon dioxide on respiration after poisoning by carbon monoxide. Proc. physiol. Soc., 20. Mai 1922.; J. of Physiol. 56.
 — and HUGGETT: The adrenalin and vagal types of apnoea. J. of Physiol. 57, 395—404 (1923).
 — and THOMAS: The carbon dioxyde carrying power of the constituents of plasma. The alkali reserve of blood. J. of Physiol. 54, 178—191 (1920).
 — J. and C. C. WOOD: The neutrality of blood. Proc. physiol. Soc., 8. Juli 1922; J. of Physiol. 56.
- MENDELEEF: Arch. internat. Physiol. 21, 15 22, 193 (1923); C. r. Soc. Biol. Paris 87, 391, 393, 395 (1922).
- MENTEN, MAUD L.: The alkalinity of the blood in malignancy and other pathological conditions; together with observations on the relation of the alkalinity of the blood to barometrie pressure. J. Canc. Res. 11, Nr 2 (1917, April).
 — Relation of hydrogen ion concentration to the incoagulability of blood produced by peptone, hirudin, and cobra venom. J. of biol. Chem. 43, Nr 2, 383—400 (1920, Sept.).

- MENTEN, MAUD L. and G. W. CRILE: Studies on the hydrogen ion concentration in blood under various abnormal conditions. *Amer. J. Physiol.* **38**, 225—232 (1915).
- MERCIER, A.: Des modifications de nombre et de volume, que subissent les érythrocytes sous l'influence de l'altitude. *Arch. Physiol. norm. et Path.* **26**, 174 (1894).
- MEYER, C. F.: Über den Einfluß des Lichtes im Höhenklima auf die Zusammensetzung des Blutes. *Med. Diss. Basel* 1900.
- Ist die ZEIS-THOMASche Zählkammer wirklich vom äußeren Luftdruck abhängig? *Münch. med. Wschr.* **47**, 428 (1900).
- MICHAELIS: *Biochem. Z.* **103**, 53 (1920).
- und DAVIDOF: *Biochem. Z.* **46**, 131 (1912).
- MIESCHER: *Arch. f. Physiol.* 1881.
- MILLER: *J. of Morph. Physiol.* **24**, 459 (1913).
- MILROY: *Quart. J. Physiol.* **6**, 373 (1913); *J. of Physiol.* **51**, 259 (1917).
- MILTON: *Quart. J. Physiol.* **6**, 373 (1913).
- MINKOWSKI: *Mitt. med. Klin. Königsberg* 1888, 174.
- MISLOWITZ: Die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration von Flüssigkeiten. Berlin: Julius Springer 1928.
- MONCEAUX, R.: Troubles des échanges nutritifs dans la tuberculose pulmonaire. Thèse de Paris 1929, Girault.
- MOORE: *J. of Physiol.* **53** (1919); *Proc. physiol. Soc.* **27**, 36, 55.
- and WILSON: *Biochemic. J.* **1**, 297 (1906).
- MORAWITZ and ROEHMER: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **93**, 223 (1908).
- and WALKER: Über ein tonometrisches Verfahren zur Bestimmung des Gleichgewichtes zwischen Säuren und Basen im Organismus. *Biochem. Z.* **60**, 395 (1914).
- MORRIS: *J. amer. med. Assoc.* **68**, 1391 (1917).
- N.: Anoxoemia and the administration of oxygen. *J. of Physiol.* **56**, 283 (1922).
- MOSSO: *Fisiologia dell'omo sulle Alpi*. Milan 1898.
- *Trav. du lab. du Mt. Rose. Arch. internat. Physiol.* 1904—07.
- MUNTZ, A.: De l'enrichissement du sang en hémoglobine, suivant les conditions d'existence. *C. r. Acad. Sci. Paris* **112**, 298 (1891).
- MÜNZER: *Arch. f. exper. Path.* **41**, 76 (1893).
- MYERS: A colorimeter for bicolorimetric work. *J. of biol. Chem.* **54**, 675 (1922).
- SCHMITZ and BOCHER: *J. of biol. Chem.* **57**, 209 (1923).
- — and KAST: Clinical conditions of alkalosis. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 1858, 7. Juni 1924.
- NASH, H. P. and S. R. BENEDICT: The ammonia content of the blood and its bearing on the mechanism of acid neutralisation in the animal organism. *J. of biol. Chem.* **48**, 463 (1921).
- NAUNYN: *Der Diabetes mellitus*. Wien 1906.
- NENCKI und ZALESKI: *Arch. f. exper. Path.* **36**, 385; **37**, 6 (1895—1896); *Z. phys. Chem.* **33**, 233 (1901); **35**, 246 (1902).
- NETTER, A.: Bons effets de l'administration du chlorure de calcium dans la tétanie. *C. r. Soc. Biol. Paris*, 9. März 1907.
- Le chlorure de calcium dans la tétanie, les spasmes de la glotte, la laryngite striduleuse, les convulsions. *La clinique*. Bruxelles 1907; *Rev. Mal. Enf.* 1907.
- NEWBURG, MEANS and PORTER: Respiratory mechanism in pneumonia. *J. of exper. Med.* **24**, 583 (1916).
- PALMER and HENDERSON: *Arch. int. Med.* **12**, 146 (1913).
- NICLOUX: Sur le traitement des asphyxies graves par l'oxygène. *C. r. Soc. Biol. Paris* **92**, 188 (1925).
- L'oxyde de carbone et l'intoxication oxycarbonique. Paris: Masson 1925.
- M.: Dosage de traces d'oxyde de carbone dans l'air par la méthode au sang. *Bull. Soc. Chim. France* 1925, No 61, 760—770.
- NERSON, STAHL et WEILL: Sur l'élimination de l'oxyde de carbone après intoxication grave: Influence des injections sous-cutanées d'oxygène pur. *C. r. Soc. Biol. Paris* **92**, 174 (1925).
- — — Sur l'élimination de l'oxyde de carbone après intoxication grave: influence de la respiration d'air ou d'oxygène additionnés de 5 pour 100 d'acide carbonique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **92**, 178 (1925).

- NOERVIG: C. r. Soc. Biol. Paris **85**, 363 (1921).
 — und LARSEN: Acta med. scand. (Stockh.) **40**, 372 (1923).
 NOLF: C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 92 (1925).
 — Bull. Acad. Royale Belg. Clas. des Sciences, 1903.
 — P.: Z. physiol. Chem. **1897**.
 NOORDEN, VON: Path. of metabolism. **1907**, 485. London: Walker Hall.
 NOYONS, A. K.: Méthode physique pour la détermination de l'acide carbonique dans l'air respiratoire. Arch. néerl. Physiol. **7**, 488 (1922).
 NOYONS et STRICKER: Le métabolisme du diabétique après l'injection d'insuline. Soc. Biol. séance plénière, **1924**, 178.
 OLIVIER: Etudes sur la fonction respiratoire au cours de la tuberculose pulmonaire. Thèse de Paris **1928**.
 — et SCHAFER: J. of Physiol. **17**, 263 (1895).
 OZORIO DE ALMEYDA: C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 513, 515, 554 (1924); Association des Physiologistes de langue française. Strasbourg 1927.
 PAGNIEZ: Épreuve de l'hyperpnée. Presse méd., 4. Mai **1927**, 566. Voir aussi L'Épilepsie. Paris: Masson 1929.
 PALMER: Mass. med. Soc. **24**, 133 (1913).
 — Acidosis and acid excretion in pneumonia. J. of exper. Med. **26**, 495 (1917).
 — and HENDERSON: J. of biol. Chem. **17**, 305 (1913).
 — — J. of Biol. Chem. **21**, 57 (1915) et autres travaux dans le même journal.
 — SALVESEN and JACKSON: J. of biol. Chem. **45**, 101 (1920).
 — and VAN SLYKE: J. of biol. Chem. **32**, 1 (1917).
 — Walter W. and DONALD D. VAN SLYKE: Studies of acidosis. IX. Relationship between alkali retention and alkali reserve in normal and pathological individuals. J. of biol. Chem. **32**, Nr 3 (1917, Dez.).
 PARNAS: Existe-t-il des sels ammoniacaux dans le sang circulant? Bull. Soc. Chim. biol. Paris **9**, 76 (1927).
 — und HELLER: Über den Ammoniakgehalt und über die Ammoniakbildung im Blute. Biochem. Z. **152**, 1 (1924).
 — — C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 706 (1924).
 — und KLESIECKI: Biochem. Z. **169**, 225 (1926)
 PARHON et URECHE: Fol. haemat. **5**, 101 (1908).
 PARSONS, T. R.: The reaction and carbon dioxide carrying power of blood. A mathematical treatment. J. of Physiol. **53**, Nr 1/2. 5. Sept. 1919.
 — The reaction and carbon dioxide carrying power of blood. A mathematical treatment. J. of Physiol. **53**, Nr 5, 20. Febr. 1920.
 — and WINIFRED: Hydrogen ion measurements on blood in the neighbourhood of the isoelectric point of haemoglobin. Proc. physiol. Soc., 31. Jan. **1920**; J. of Physiol. **53**.
 — — Kritische Studien über den Zustand des Kohlendioxyds im Blute. Biochem. Z., Juli **1921**.
 — — The relations of carbon dioxide in acidified blood. J. of Physiol. **54**, Nr 1/2, 14. Febr. 1922.
 — and EDWARD POULTON: The hydrogen ion concentration of the blood in certain pathological conditions, as determined by the hydrogen electrode and the indirect methods of Barcroft and Hasselbach. Biochemic. J. **17**, Nr 2 (1923).
 — and C. R. F. S. SHEARER: The acid-base equilibrium in the cerebrospinal fluid. J. of Physiol. **54**, Nr 1/2, 19.
 PATON, N. and FINDLAY: The parathyroids. Tetania parathyreopriva. Quart. J. exper. Physiol. **10**, Nr 3/4, 203—343 (1917).
 — FINDLEY and WATSON: Quart. J. exper. Physiol. **10**, 233 (1917).
 PEABODY: Studies of acidosis and dyspnoca in renal diseases. Arch. int. Med. **14**, 236 (1914).
 — — The effect of carbon dioxide in the inspired air on patients with cardiae disease. Arch. int. Med. **16**, 846 (1915).
 — FRANCIS W. M. D.: Some factors in the production of Cardiac Dyspnea. J. amer. med. Assoc. **67**, 1136—1138, 14. Okt. 1916.
 — Cardiac Dyspnea. Amer. J. med. Sci. **155**, Nr 1, 100 (1918, Jan.).
 — The clinical importance of the vital capacity of the lungs. Northwest med., Okt. **1923**.

- PEABODY, FRANCIS W., M. D. and JOHN A. WENTWORTH: Clinical studies on the respiration. IV. The vital capacity of the lungs and its relation to Dyspnea. *Arch. int. Med.* **20**, 443—467 (1917, Sept.).
- PEMBREY: Chemistry of respiration. SCHAEFER, Textbook of physiology **1**.
— and ALLEN: Cheyne-Stokes breathing. *J. of Physiol.* **32**, 18 (1905).
- PETERS, JOHN P.: Studies of the carbon dioxide absorption curve of human blood. III. A further discussion of the form of the absorption curve plotted logarithmically, with a convenient type of interpolation chart. *J. of biol. Chem.* **56**, Nr 3 (1923, Juli).
— JOHN P. jr.: Carbon dioxide acidosis, the cause of cardiac dyspnea. *Amer. J. Physiol.* **43**, Nr 1 (1917, April).
— and DAVID P. BARR: Studies of the respiratory mechanism in cardiac dyspnea. I. The low alveolar carbon dioxide of cardiac dyspnea. *Amer. J. Physiol.* **54**, Nr 2 (1920, Dez.).
— — Studies of the respiratory mechanism in cardiac dyspnea. II. A note on the effective Lung volume in cardiac dyspnea. *Amer. J. Physiol.* **54**, Nr 2 (1920, Dez.).
— — II. The carbon dioxide absorption curve and carbon dioxide tension of the blood in cardiac dyspnea. *J. biol. Chem.* **45**, Nr 3 (1921, Febr.).
— — and FRANCIS D. RULE: I. The carbon dioxide absorption curve and carbon dioxide tension of the blood of normal resting individuals. *J. of biol. Chem.* **45**, Nr 3, 489 (1920, Febr.).
— HAROLD A. BULGER and ANNA J. EISENMAN: Studies of the carbon dioxide absorption curve of human blood. I. The apparent variations of pK₁ in the Henderson Hasselbach equation. *J. of biol. Chem.* **55**, Nr 4 (1923, April).
— — — Studies of the carbon dioxide absorption curve of human blood. V. The construction of the CO₂ absorption curve from one observed point. *J. of biol. Chem.* **58**, Nr 3 (1924, Jan.).
— — — The plasma proteins in relation to blood hydration. II. In diabetes mellitus. *J. of clin. Invest.* **1**, 451 (1925).
— — — The differences between arterial and venous blood. *J. of biol. Chem.* **67**, 165—173 (1926).
— — — and LEE: Total acid base equilibrium of plasma in health and disease. *Studies of Diabetes. J. clin. Invest.* **11**, 167—211 (1925).
— — — and CARTER LEE: The concentration of acid and bases in normal plasma. *J. of biol. Chem.* **67**, 141—158 (1926).
— — — The effects of stasis, exercise, hyperpnea, and anoxemia and the causes of tetany. *J. of biol. Chem.* **67**, 175—218 (1926).
— — — Total acid base equilibrium of plasma in health and disease. *Miscellaneous pathologic conditions. J. of biol. Chem.* **67**, 219—235 (1926).
- CULLEN GLENN E. and J. HAROLD AUSTIN: Studies of gas and electrolyte equilibria in blood. II. The reversibility of the effects of changes in CO₂ and O₂ tensions on the CO₂ content of defibrinated horse blood. *J. of biol. Chem.* **54**, Nr 1 (1922, Sept.).
- PETREN, KARL: Weitere Beobachtungen bei Diabetes gravis. *Skand. 11. nord. med. Kongr.*
— Studies on diabetes. *Endocrinology* **8**, Nr 2, 189, 195 (1924, März).
- PETTENKOFER, M. und C. VOIT: Untersuchungen über den Stoffverbrauch des normalen Menschen. *Z. Biol.* **1866 II**, 459.
- PFLÜGER: Über die Kohlensäure des Blutes, 1864. S. 6.
— u. DOHMEN: *Pflügers Arch.* **1**, 61 (1868).
- PINEL: *C. r. Soc. Biol. Paris*, 18. März 1927.
- PINTER-KOVATS: Die Veränderung der Hydrogenionkonzentration von Blut und Harn nach dem Essen bei normalen und ulcuskranken Personen. *Z. f. exper. Med.* **62** (1928).
- PLESCH: *Z. exper. Path. u. Ther.* **6**, 380 (1909). *Pflügers Arch.* **1921**, 190.
- PLUMMER, G. S.: Interrelationship of the thyroid gland and of its active agent thyroxin in the tissues of the body. *J. amer. med. Assoc.* **77**, 232—247 (1921).
— HENRY S.: Interrelationship of function of the thyroid gland. *J. amer. med. Assoc.* **77**, 234—247, 23. Juli 1921.
— and W. M. BOOTHBY: The specific dynamic action of thyroxin. *Amer. J. of Physiol.* **55**, 275—298 (1921).
- POLONOWSKI et BOULANGER: *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **11**, 211 (1929).

- POLONOWSKY et BOULENGER: C. r. Soc. Biol. Paris **98** (1928).
- POMPLUN: Ergebnisse von Sauerstoff- und Kohlensäureanalysen des arteriellen und venösen Blutes bei Lungentuberkulose. Z. Tbk. **51**, 185 (1928).
- PORGES, O.: Über die Bedeutung der Bestimmung der CO₂-Spannung in der Alveolarluft für die Klinik. Klin. Wschr. **1924 III**, 209.
- A. LEIMDÖRFER und E. MARKOVIC: Über die Kohlensäurespannung des Blutes in pathologischen Zuständen. Z. f. klin. Med. **78**, 389 (1911); Z. f. klin. Med. **77**, 464; **77**, 146 (1913).
- PORTER: Boston med. J. **177**, 326 (1917).
- et NEWBURG: The vagus nerves in pneumonia. Amer. J. Physiol. **43**, 175 (1916).
- POTTER, D. G. E.: Changes in the blood in anesthesia. Quart. J. Med. **18**, 261—273 (1925).
- POULTON: Goulstonian Lectures. Lancet **1918**, 863.
- and RYFFEL: Blood dissociation curves in uremia. J. of Physiol. **46**, 47 (1913).
- PRIESTLEY: J. of Physiol. **53** (1920); Proc. physiol. Soc. 58.
- PRIKLADOWIZKY und BRETJIN: Äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen und Blutchemismus. Z. f. exper. Med. **64** (1929).
- QUAGLIARIELLO: Equilibrio fra basi ed acidi nell'organismo. Arch. di Sci. biol. **7**, 236—251 (1925).
- RADZIMOWSKA und AWANOW: Die Alkalireserve des Blutes und die periodische Tätigkeit der Verdauungsapparates. Z. exper. Med. **55** (1927).
- RAFFLIN: Bull. Soc. Chim. biol. Paris **8**, (1926); **10**, 812 (1928); **11**, 178, 189, 198 (1929).
- RATHERY, BIERRY et SIGWALD: Néphrite aiguë et acidose. Bull. Soc. med. Hôp. Paris **49**, No 28, 31. Juli 1925.
- TROCMÉ et MARIE: L'acidose dans les néphrites. Presse méd. **23**. Juli **1927**, 921.
- RAYMUND, B.: Amer. J. Physiol. **53**, 105 (1920).
- REDFIELD, BOCK and MEAKINS: The measurement of the tension of oxygen and carbon dioxide in the blood of the pulmonary artery in man. J. of Physiol. **57**, 76—81 (1922).
- REIMAN and HARTMAN: Amer. J. Physiol. **50**, 82 (1919—20).
- ROBERTS, F. J.: The effect of adrenalin on respiration. J. of Physiol. **55**, 346 (1921—1922).
- Respiratory Block 2 : 1. Proc. physiol. Soc. J. Physiol. **56**, 8 (1922).
- ROHMER: Recherches cliniques sur la pathogénie et le traitement de la tétanie du nourrisson. La médecine infantile, Juni **1922**; Soc. Pédiatr. Paris, 19. Juni 1923.
- P. et H. ALLIMANT: Le métabolisme du calcium et du phosphore du nourrisson bien portant et spasmophile sous l'action du phosphate de soude. Soc. Biol. Strasbourg, 12. Juli 1923;
- L'action du chlorure de calcium et du phosphate de soude sur le métabolisme du calcium et du phosphore. Arch. Méd. Enf., 1. Jan. **1924**.
- et WORINGER: L'action du phosphate de soude sur la calcémie du nourrisson. Soc. Biol. Strasbourg, 12. Juli **1923**.
- ROLLY: Münch. med. Wschr. **59**, 1201 (1912, Juli).
- ROMISCH, W.: Beiträge zur Frage über die Einwirkung des Höhenklimas auf die Zusammensetzung des Blutes. Zeitschrift zur Feier des 50jährigen Bestehens des Stadtkrankenhauses zu Dresden-Friedrichstadt, S. 245. Dresden: W. Baensch.
- RONA und TAKAHASHI: Biochem. Z. **49**, 370 (1913).
- ROSEN and WHITE: Amer. J. Physiol. **78**, 168 (1926).
- ROSENDAHL, A.: Verminderter Luftdruck tötet nicht durch Sauerstoffmangel. Z. Biol. **52**, 16 (1909).
- ROSENSTERN: Jb. Kinderheilk. **72**, 154 (1910).
- ROSENTHAL: Handbuch der Physiologie von HERMANN, Bd. 4. 1882.
- Die Atembewegungen und ihre Beziehungen zum Nervus vagus. Berlin 1892.
- ROSSIER et MERCIER: Sécrétion gastrique et équilibre acide-base. Soc. Suisse Sci. natur. Réunion Davos, Aug. **1929**.
- ROTH: Boston med. J. **186**, 457 u. 491 (1922).
- RUBNER: Gesetze des Energieverbrauches, 1902.
- RUBOW, V.: Untersuchungen über die Atmung bei Herzkrankheiten. Ein Beitrag zum Studium der Pathologie des kleinen Kreislaufes. Dtsch. Arch. klin. Med. **92**, 255. Leipzig 1907—1908.
- RYFFEL: Biochemic. J. **17**, 72 (1923); Proc. J. Soc. Physiol. **39**, 29 (1909).
- SACKUR: Zur Lehre vom Pneumothorax. Z. klin. Med. **29**, 25. Berlin 1896.

- SAINTON, BOURGUIGNON, TURPIN et GUILLAUMIN: La tétanie parathyroïdienne latente post-opératoire. Etude de la chronaxie neuro-musculaire et des caractères physico-chimiques du plasma. *Ann. Méd.* **17**, 561—584 (1925).
- SALVESEN: *J. biol. Chem.* **56**, 443 (1923).
- and LINDER: Observations on the inorganic bases and phosphates in relation to the proteins of blood and other body fluids in Bright's disease and heart failure. *J. of biol. Chem.* **58**, 617 (1923).
- and G. C. LINDER: The relation between calcium and protein of serum in Tetany due to parathyroidectomy. *J. of biol. Chem.* **58**, Nr 2, 635 (1923, Dez.).
- SALVIOLI et PEZZOLINI: *Arch. di Biol.* **37**, 380 (1902).
- SANDIFORD, I.: The effect of the subcutaneous injection of adrenalin chlorid on the heat production, blood pressure and pulse rate in man. *Amer. J. Physiol.* **66**, 407—421 (1920).
- SANNIÉ et VINCENT: Technique pour la détermination électrométrique du p_{H} du sang et des liquides biologiques contenant CO_2 . *Bul. Soc. Chim. biol. Paris* **6**, 488 (1924).
- SCHAUMAN, O. und E. ROSENQUIST: Über die Natur der Blutveränderungen im Höhenklima. *Z. klin. Med.* **35**, 126, 315 (1898).
- — Wie ist die Blutkörperchenvermehrung im Gebirge zu erklären? *Ther. Mh.* **14**, 28 (1900).
- Zur Höhenklimafrage. *Ther. Mh.* **14**, 256 (1900).
- SCHLOSS: *Amer. J. Dis. Childr.* **13**, 218 (1917).
- W.: Zum Entstehungsmechanismus der Überventilationstetanie. *Wien. klin. Wschr.* **17**, Juli 1924, Nr 29, 717.
- and HARRIGTON: *Amer. J. Dis. Childr.* **17**, 85 (1919).
- SCHNEIDER, E. C.: Medical studies in aviation. II. Physiologic observations and methods. *J. amer. med. Assoc.* **71**, 1384 (1918).
- Physiological effect of altitude. *Physiol. Rev.* **1**, 631 (1921). Hier findet sich die gesamte Bibliographie der Frage.
- A record of experience with certain physical efficiency and low oxygen tests. *Amer. J. med. Sci.* **161**, 395 (1921).
- and HAVENS: *Amer. J. Physiol.* **36**, 380 (1915).
- E. C. and D. TRUESDELL: A study of low oxygen effects during rebreathing. *Amer. J. Physiol.* **55**, 233 (1921).
- — A study of the various circulatory conditions on the reaction to the low oxygen of rebreathing. *Amer. J. Physiol.* **56**, 241 (1921).
- — Effects on circulation and respiration of an increase in carbon dioxide content of blood in man. *Amer. J. Physiol.* **63**, 155 (1922).
- — The circulatory responses of man to a sudden and extreme anoxemia. *Amer. J. Physiol.* **45**, 379 (1923).
- SCHROETTER, H. v. und N. ZUNTZ: Ergebnisse zweier Ballonfahrten zu physiologischen Zwecken. *Pflügers Arch.* **22**, 485 (1902).
- SCOTT: *J. of Physiol.* **37**, 301 (1908).
- The effect of the accumulation of carbon dioxide on the tidal air and on the H-ion concentration of the arterial blood in the decerebrate cat. *Amer. J. Physiol.* **40**, 196 (1917).
- Observations on the pathologic physiology of chronic pulmonary emphysema. *Arch. int. Med.* **26**, 544 (1920); *Amer. J. Physiol.* **51**, 1 (1920).
- HERMAN and SHELL: *Amer. J. Physiol.* **44**, 298 u. 313 (1917).
- SELLARDS: *Bull. Hopkins Hosp.* **23**, 289 (1912).
- The principles of acidosis and chemical method for its study. Harvard University press. Cambridge, 1917. *Bull. Hopkins Hosp.* **23**, 289.
- SELLIER: L'influence de la pression de l'oxygène sur l'hématopoïèse et sur les combustions respiratoires. Thèse de Bordeaux 1895.
- SERTOLI: *Hoppe-Seylers Z.* **3**, 356 (1868).
- SHORT, J.: *J. of biol. Chem.* **41** (1920).
- SIEBECK: *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **25**, 81 (1911).
- Über die Beeinflussung der Atemmechanik durch krankhafte Zustände des Respirations- und Kreislaufapparates. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **100**, 204 (1910).
- SINGER: Beitrag zur Kenntnis der Insulinwirkung auf Alkalireserve und Blutzucker im Coma diabeticum. *Schweiz. med. Wschr. (Sonderdruck.)*

- SMITH, L.: The pathological effects due to increase of oxygen tension in the air breathed. *J. of Physiol.* **24**, 19 (1899).
- L. M., J. H. MEASN and M. N. WOODWELL: Studies of the distribution of carbon dioxide between cells and plasma. *J. of biol. Chem.* **45**, Nr 2, 245 (1921, Jan.).
- and WOODWELL: *J. of biol. Chem.* **45**, 245 (1920).
- SODERSTROM, G. F., D. P. BARR and E. F. DU BOIS: Clinical calorimetry. XXVI. The effect of a small breakfast on heat production. *Arch. int. Med.* **21**, 613—620 (1918).
- SOERENSEN: *Biochem. Z.* **21**, 131 (1909).
- SORENSEN, S. P. L.: Über die Messung und Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration bei biologischen Prozessen. *Erg. Physiol.* **12**, 393—532 (1912). Études enzymatiques: sur la mesure et l'importance de la concentration des ions hydrogènes dans les réactions enzymatiques. *C. r. Labor. Carlsberg* **8**, 1—168, 396, 401 (1909).
- SPEHL, E.: Thèse d'Agrégation Bruxelles 1881.
- P. et A. LEMORT: Influence des injections sous-cutanées d'oxygène sur la saturation du sang artériel. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 1262 (1928).
- STADELMAN: *Arch. f. exper. Path.* **1883**.
- STADIE: The oxygen of the arterial and venous blood in pneumonia and its relation to cyanosis. *J. of exper. Med.* **30**, 215 (1919).
- and MARTIN: *J. of biol. Chem.* **60**, 191 (1924).
- — The elimination of carbon monoxide from the blood. *J. clin. Invest.* **2**, 77 (1925).
- WILLIAM C.: A mechanical shaker and other devices for use with the VAN SLYKE: Blood gaz apparatus. *J. of biol. Chem.* **30**, Nr 2 (1917, Juni); **49**, Nr 1 (1921, Nov.).
- and DONALD D. VAN SLYKE: Studies of acidosis. XV. Carbon dioxide content and capacity in arterial and venous blood plasma. *J. of biol. Chem.* **41**, Nr 2 (1920, Febr.)
- STARLING: *Human Physiology*.
- STARR and GAMBLE: A method for the determination of very small amounts of ethyl iodide in air, water and blood by means of its reaction with silver nitrate; experiments on the determination of circulation rate by means of ethyl iodide. *J. of biol. Chem.* **70**, 509 (1927).
- — An improved method for the determination of cardiac output in man by means of ethyl iodide. *Amer. J. Physiol.* **87**, 450 (1928).
- STÄUBLI: Beiträge zur Kenntnis des Einflusses des Hochgebirgsklimas. *Verh. dtsh. Kongr. inn. Med.* **1910**.
- STEFANI et SIGHICELLI: *Lo Spirementale*. Firenze 1888.
- STEINHEIM: *Heckers Ann.* **1830**.
- STEWART: *J. of exper. Med.*, *Arch. int. Med.*, *J. of Pharmacol.* **1915—1917**.
- G. N.: Studies on the circulation in Man. 4. The influence of oxygen inhalation on the circulation in a case of cyanosis. *J. of Pharmacol.* **2**, 477 (1910—1911); 1 and 2. *Heart* **3**, 33, 76. London 1911—1912; *Harvey Lect.*, 1912—1913. Phita and London 1914, ser. 8, 86.
- The pulmonary circulation time: the quantity of blood in the lungs and the output of the heart. *Amer. J. Physiol.* **58**, 20 (1921).
- Observations on the blood gases in auricular fibrillation and after restoration of the normal mechanism. *Arch. int. Med. Chicago* (zit. nach LUNDSGAARD u. VAN SLYKE in „Cyanosis“).
- STHEEMAN, P. H. A.: *J. Kinderheilk.* **94**, 27 (1921).
- STILLMAN, EDGAR: Studies of acidosis. XIV. Determinations of bicarbonate in the blood plasma of different species by the titration and carbon dioxide capacity methods. *J. of biol. Chem.* **39**, Nr 2, 261 (1919, Sept.).
- VAN SLYKE, CULLEN and FITZ: *J. of biol. Chem.* **30**, 405 (1917).
- STONE: *Med. Rec.* **1905**, 118—295.
- STRASSER u. KUTHY: *Zbl. med. Wiss.* **1896**, 4—5.
- STRAUB: Störungen der physikalisch-chemischen Atmungsregulation. *Erg. inn. Med.* **1924**, 25.
- Störungen der physikalisch-chemischen Atmungsregulation. *Erg. inn. Med.* **25**, 1 (1924).
- H. und GOLLWITZER-MEIER: Cerebrale und Urämische Hypernöe. *Klin. Wschr.* **111**, 5 (1924).

- STRAUB und K. MEIER: Blutgasanalysen. I. Qualitativer und quantitativer Nachweis von Säuren in kleinen Blutmengen durch Bestimmung von Verteilungsgleichgewichten. *Biochem. Z.* **89**, 156 (1918).
- — Blutgasanalysen. II. Hämoglobin als Indicator: Ein Beitrag zur Theorie der Indicatoren. *Biochem. Z.* **90**, 305 (1918).
- — Blutgasanalysen. IV. Mitt. Der Einfluß der Alkalikationen auf Hämoglobin und Zellmembran. *Biochem. Z.* **93**, 228 (1919).
- — Blutgasanalysen. III. Mitt. Die Chlorionenpermeabilität menschlicher Erythrocyten. *Biochem. Z.* **98**, 205 (1919).
- — Die Bestimmung der Blutreaktion aus der Kohlensäurebindungskurve. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **129**, 54 (1919).
- — Blutgasanalysen. V. Der Einfluß der Erdalkalien auf Hämoglobin und Zellkolloide. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **109**, 47 (1920).
- — Blutgasanalysen. VII. Der Einfluß von Bor, Aluminium und Lanthan auf Hämoglobin und Zelle. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **111**, 45 (1920).
- — Blutgasanalysen. VIII. Der Einfluß einiger Digitaliskörper auf die Ionendurchgängigkeit menschlicher Erythrocyten. *Biochem. Z.* **111**, 67 (1920).
- — Blutreaktion und Dyspnoe bei Nierenkranken. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **138**, 208 (1921).
- und SCHLAYER: *Münch. med. Wschr.* **59**, 569 (1912).
- STROHL, BINET et FOURNIER: Réponse de la rate à la dépression barométrique. Sur la polyglobulie des altitudes. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 148 (1927).
- STURGIS, C. C., J. W. PEABODY, F. C. HALL and F. FREMONT-SMITH jr.: Clinical studies on the respiration. VIII. The relation of dyspnea to the maximum minute volume of pulmonary ventilation. *Arch. int. Med.* **29**, 236 (1922).
- SUNDSTROEM: Studies on adaptation of man to high altitudes. *Univ. California. Publ. Physiol.* **5**, 121 (1919).
- TAKENCHI, K.: The relation between the size of the heart and the oxygen content of the arterial blood. *J. of Physiol.* **60**, Nr 3, 14. Juli 1925.
- On the conditions of respiration with the chest open. *Ref. J. of Physiol.* **60**, Nr 3, 14. Juli 1925.
- TALBOT, F. B.: Standard's of basal metabolism in normal infants and children. *Amer. J. Dis. Childr.* **16**, 519—528 (1921).
- TATUM: *J. biol. Chem.* **48** (1920).
- TAUBENHAUS und STERNBERG: *Wien. Arch. klin. Med.* **13**, 83 (1926).
- TILESTON and UNDERHILL: Tetany in the adult, with special reference to alkalosis and calcium metabolism. *Amer. J. med. Sci.* **165**, 625 (1923, Mai).
- TONNELÉ: *Gaz. méd. Paris*, Jan. 1832.
- TRAUBE: *Allg. Med. Zztg* **38** u. **97** (1862—1863); *Ges. Beitr. Path. u. Physiol.* **2**, 882 (1871).
- L.: Zur Lehre von der Dyspnoe und Cyanose. *Ges. Beitr. Path. u. Physiol.* **3**, 412, 608. Berlin 1878.
- TRENDELENBURG und W. GOEBEL: *Arch. f. Path.* **89**, 171 (1921).
- TURBAN, K.: Die Blutkörperchenzählung im Hochgebirge und die MEISSENSE Schlitzkammer. *Münch. med. Wschr.* **45**, 792 (1899).
- TURPIN: La tétanie infantile. Thèse de Paris 1925. Massou édit., wo man die Bibliographie zur Frage der Alkalose bei Spasmophilie findet.
- UNDERHILL und RAND: *Arch. int. Med.* **61** (1910).
- VALLAGNOSC, HERZFELD et GAUTRELET: La réserve alcaline après injection d'adrénaline. *Congr. Physiol. Boston*, Aug. 1929, zit. nach BINET: *Presse méd.* **1929**, No 80, 1300.
- VAN SLYKE, DONALD D. and GLEN E. CULLEN: Studies of acidosis. I. The bicarbonate concentration of the blood plasma, its significance and its determination as a measure of acidosis. *J. of biol. Chem.* **30**, Nr 2 (1917).
- Studies of acidosis. II. A method for the determination of carbon dioxide and carbonates in solution. *J. of biol. Chem.* **30**, Nr 2 (1917).
- EDGAR STILLMAN and GLENN E. CULLEN: Studies of acidosis. V. Alveolar carbon dioxide and plasma bicarbonate in normal men during digestive rest and activity. *J. of biol. Chem.* **30**, Nr 2 (1917).
- EDGAR STILLMAN, GLENN E. CULLEN and REGINALD FITZ: Studies of acidosis. VI. The blood, urine and alveolar air in diabetic acidosis. *J. of biol. Chem.* **30**, Nr 2 (1917).

- VAN SLYKE: Studies of acidosis. VII. The determination of B-Hydroxybutyric acid, acetoacetic acid, and acetone in urine.
- and REGINALD FITZ. VIII. The determination of B-Hydroxybutyric acid, acetoacetic acid, and acetone in blood. *J. of biol. Chem.* **32**, Nr 3 (1917, Dez.).
- Studies of acidosis. X. *J. of biol. Chem.* **33**, Nr 2 (1918, Febr.)
- Studies in acidosis. XI. The determination of carbon dioxide in carbonates. *J. of biol. Chem.* **36**, Nr 2 (1918, Nov.).
- EDGAR STILLMAN and E. GLENN CULLEN: Studies of acidosis. XIII. A method for titrating the bicarbonate content of the plasma. *J. of biol. Chem.* **38**, Nr 1 (1919, Mai).
- and W. W. PALMER: Studies of acidosis. XVI. The titration of organic acids in urine. *J. of biol. Chem.* **41**, Nr 4 (1920, April).
- Studies of acidosis. XVII. The normal and abnormal variations in the acid base balance of the blood. *J. of biol. Chem.* **48**, Nr 1 (1921, Sept.).
- Studies of acidosis. XVIII. Determination of the bicarbonate concentration of the blood and plasma. *J. of biol. Chem.* **52**, Nr 2 (1922, Juni).
- A method for the determination of carbon dioxide and carbonates in solution.
- A. BAIRD, HASTINGS, MICHAEL HEIDELBERGER and JAMES M. NEILL: Studies of gas and electrolyte equilibria in blood. III. The alkali-binding and buffer values of oxyhemoglobin and reduced hemoglobin. *J. of biol. Chem.* **54**, Nr 2 (1922, Okt.).
- — — and JAMES M. NEILL: Studies of gas and electrolyte equilibria in blood. IV. The effect of oxygenation and reduction on the bicarbonate content and buffer value of blood. *J. of biol. Chem.* **54**, Nr 2 (1922, Okt.).
- HSIEN and FRANKLIN C. MCLEAN: Studies of gas and electrolyte equilibria in the blood. V. Factors controlling the electrolyte and water distribution in the blood. *J. of biol. Chem.* **56**, Nr 3 (1923, Juli).
- and WILLIAM G. STADIE: The determination of the gases of the blood.
- The carbon dioxide carriers of the blood. *Physiologic. Rev.* **1**, 14—175 (1921).
- On the measurement of buffer values and on the relationship of buffer value to the dissociation constant of the buffer and the concentration and reaction of the buffer solution. *J. of biol. Chem.* **52**, Nr 2 (1922, Juni).
- J. HAROLD AUSTIN and GLENN E. CULLEN: The effect of ether anesthesia on the acid-base balance of the blood. *J. of biol. Chem.* **53**, Nr. 2 (1922, Aug.).
- Internal Secretion, Acidose“, 1924.
- The relation of carbon dioxide and oxygen. *Trans. Assoc. amer. Physicians* **39**, 57 (1924.)
- Vaquez: Note sur l'hyperglobulie. *Bull. Soc. Méd. Paris* **12**, 60 (1895).
- H.: Sur une forme spéciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante. *C. r. Soc. Biol. Paris*, IV. s. **9**, 384 (1892).
- Veil: Über die Bedeutung der Ionenacidität des Harnes für allgemeine klinische Vorgänge. *Klin. Wschr.* **1922**, Nr 44.
- Harnacidität und CO₂-Spannung im arteriellen Blut. **34. Congr. dtsch. Ges. inn. Med.** April **1922**.
- VELLINGER et ROCHE: Remarques sur la mesure du pH du sang total et du plasma à l'aide de l'électrode à quinhydrone. *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **7**, 1004 (1925).
- VERNEY and BAYLISS: A comparison between the colorimetric and the electrometric methods of determining the H-Ion concentration of blood. *J. of Physiol.* **58**, 101 (1923).
- VIAULT, F.: Sur l'augmentation considérable du nombre des globules rouges dans le sang chez les habitants des hauts plateaux de l'Amérique du Sud. *C. r. Acad. Sci. Paris* **3**, 918 (1890).
- Sur la quantité d'oxygène contenue dans le sang des animaux des hauts plateaux de l'Amérique du Sud. *C. r. Acad. Sci. Paris* **112**, 295 (1891).
- VIAUT: Action physiologique des climats de montagne. *C. r. Acad. Sci. Paris* **114**, 1562 (1892).
- VILLARET, M., JUSTIN-BESANÇON et CACHERA: Discussion de la communication de Herzfeld, Vallagnone et Gautrelet au Congr. Physiol. Boston, Aug. **1929**.
- VINCENT: La concentration en ions hydrogène et sa mesure par la méthode électrométrique. *HERMANN'S Handbuch der Physiologie*, 1924.
- PEYRE et SANNIÉ: *C. r. Soc. Biol. Paris* **91**, 662 (1924).
- WAALLER, A. D. and G. DE DECKER: The physiological cost of muscular work measured by the exhalation of carbon dioxide. *Brit. med. J.* **1**, 669 (1921).

- WALTER: Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus. Arch. f. exper. Path. **7**, 148 (1877).
- WARBURG: Jber. Physiol. **14**, 253 (1914).
— Carbonic acid compounds and hydrogen ion activities in blood and salt solutions. Biochemic. J. **16**, 153 (1922).
- D., WIND et NEGELEIN: J. gen. Physiol. **8**, 519 (1927).
- WATSON: J. of Physiol. **58** (1924).
- WEBB, GILBERT and HAVENS: Blood platelets. Some studies in connection with altitude and tuberculosis. Colorado Med., Jan. **1914**.
- WEBER, H.: Die Viskosität des Blutes und Blutserums im Höhenklima. Z. Biol. **70**, 211 (1919).
- WEIL, MATHIEU PIERRE et CH. GUILLAUMIN: L'acidose des néphrites. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 16. Nov. **1923**.
- WEISS, J.: Über den angeblichen Einfluß des Höhenklimas auf die Hämoglobinbildung. Z. physiol. Chem. **22**, 526 (1896).
- WEISSMANN-NETTER: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 941 (1924).
- WELCKER: Réserve alcaline et p_H sanguin dans l'acidose diabétique. Thèse doct. en méd. Paris: Jouve.
- WENDT, G. V.: Über den Einfluß des Höhenklimas auf den Stoffwechsel des Menschen. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **24**, 247 (1911).
- WHITE: The bicarbonate reserve and the dissociation curve of oxyhémoglobin in febrile conditions. J. of exper. Med. **41**, 315—326 (1925).
— P. D.: Observations on some tests of physical fitness. Amer. J. med. Sci. **49**, 866 (1920).
- WIELAND: Pharmakologische Untersuchungen am Atemzentrum. Arch. f. exper. Path. **79**, 95 (1915).
- WIGGLESWORTH, V. B.: Studies on Ketosis. The relation between alkalosis and ketosis. Biochemic. J. **18**, 1203—1216 (1924).
- WILLIAMSON: Amer. J. Obstetr., Sept. **1923**.
- WILLIAMS, W.: Bull. Hopkins Hosp. **17**, 71 (1906); Amer. J. med. Sci. **132**, 343.
- WILLIAMSON, CH. S.: Influence of age and sex on hemoglobin. Arch. int. Med. **18**, 504 (1916).
- WILSON, D. W.: Neutrality regulations in the body. Physiologic Rev. **3**, 295 (1923).
— TH. STEARNS and J. H. JANNEY: The effect of acid administration on parathyroid tetany. J. of biol. Chem. **21**, 169 (1915).
— — — The excretion of acids and ammonia after parathyroidectomy. J. of biol. Chem. **23**, 123 (1915).
— — and M. D. THURLOW: The acidbase equilibria in the blood after parathyroidectomy. J. of biol. Chem. **33**, 89 (1915).
- WINTERNITZ: Hydrotherapie auf physiologischer und klinischer Grundlage.
- WINTERSTEIN: Pflügers Arch. **138**, 159 (1911).
— Atmungsregulation und Reaktionsregulation. Die Reaktionsregulation im Organismus. Naturwiss. **28**, 80; **29**, 644 (1923).
— Die physikalisch-chemischen Erscheinungen der Atmung. WINTERSTEIN'S Handbuch der vergleichenden Physiologie, Bd. 1.
— H.: Die Regulierung der Atmung durch das Blut. Pflügers Arch. **138**, 167 (1911).
- WOODYATT, R. T.: Acidosis in diabetes. J. Amer. med. Assoc. **66**, 1910—1913, 17. Juni 1916.
- WORINGER, P.: Arch. Méd. Enf. **26**, No 12, 713—740 (1923, Dez.); C. r. Soc. Biol. Strasbourg, Sitzgsber. 27. April **1923**, 1160.
— La Carence solaire dans la première enfance. Rev. Méd. **1924**, No 6, 356.
— et ZEHNTER: Le traitement de la spasmophilie du nourrisson. Nourrisson, Nov. **1923**.
- WRIGHT et COLEBROOK: C. r. Conf. Chir. Inter., 11.—15. März **1918**, 188.
— and KREMER: Studies on the circulation rate in man. Critical examination of ethyl iodide method. J. of Physiol. **64**, 107 (1927).
— and VLEMING: Lancet **194**, 205 (1918).
- YAMAKITA, M.: Changes in the dissociation curve of the blood in experimental fever and feverish diseases. Tohoku J. exper. Med. **2**, 290 (1921).
— M. and T. KATO: Clinical and experimental anoxemias and the effect of oxygen administration. Tohoku J. exper. Med. **1922 III**, 608.
- ZEHNTER et FONCING: L'acidité urinaire dans la tétanie du nourrisson; critique de la théorie de l'acalose. Arch. Méd. Enf. **27**, No 1, 11 (1924, Jan.).

- ZUNTZ: Physiologie der Blutgase und des respiratorischen Gaswechsels. HERMANN'S Handbuch der Physiologie, Bd. 4.
 — Beitrag zur Physiologie des Blutes. Diss. Bonn 1868.
 — L.: Über den Einfluß der Menstruation auf den Stoffwechsel. Z. Geburtsh. 52, 125 bis 129 (1904).
 — N.: Physiologie der Blutgase und des respiratorischen Gaswechsels. L. HERMANN'S Handbuch der Physiologie, Bd. 4, Partie 2, S. 42. Leipzig 1882.
 — und GEPPERT: Über die Regulation der Atmung. Pflügers Arch. 42, 189 (1888).
 ZUNZ: Sur les variations du volume des globules rouges dans les états de choc. Arch. internat. Physiol. 26, 301—328 (1926).
 — E.: Travaux de l'ambulance de l'océan, Tome 1, p 339. 1917.
 — Le volume des globules rouges dans les états de choc. C. r. Soc. Biol. 93, 863 (1925).
 — et LA BARRE: Modifications physico-chimiques du sang lors du choc anaphylactique sérique et du choc anaphylactoïde provoqué par l'injection intraveineuse de sérum traité par l'agar. Arch. internat. Physiol. 21, 361—402 (1923).
 — — Sur les modifications de la réaction et de la tension superficielle du plasma dans l'anaphylaxie passive. C. r. Soc. Biol. Paris 90, 658; 91, 121, 23. Febr. 1924.
 — — A propos des variations du sucre libre, du sucre protéidique et de l'acide lactique lors du choc anaphylactique chez le cobaye. C. r. Soc. Biol. Paris 91, 121, 31. Mai 1924.
 — — Sur les modifications de l'alcalinité sanguine au cours du choc anaphylactique. C. r. Soc. Biol. Paris 91, 126, 31. Mai 1924.

Einleitung.

I. Anatomie der Lungen.

Ogleich diese Abhandlung ausschließlich die Physiologie und Physiopathologie des respiratorischen Gaswechsels behandeln soll, ist es doch

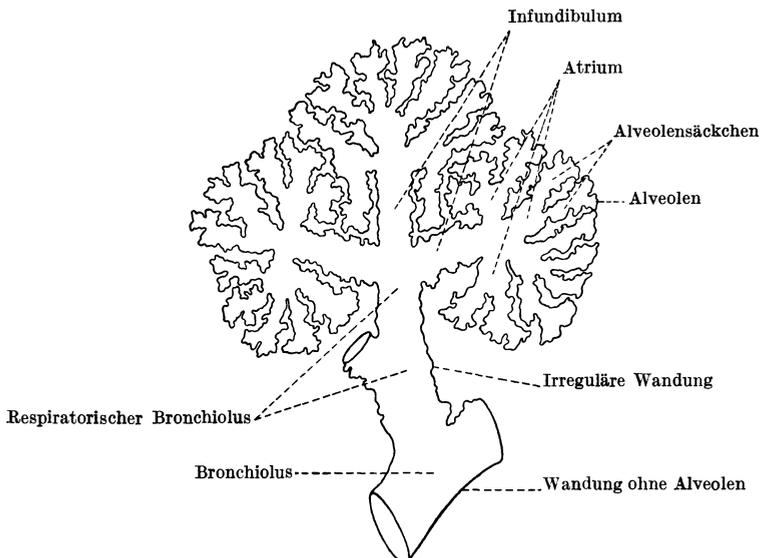


Abb. 1. Schema der Lungenendverzweigungen. (Nach MILLER).

notwendig, vorher eine kurze Beschreibung der anatomischen Struktur des Lungengewebes, als dem Ort des Gasstoffwechsels zu geben.

Es hat dabei keinen Zweck, die gesamte Struktur einer Lunge zu beschreiben, ich werde mich darauf beschränken, auf die *Anatomie der Lungen-*

endigungen, der Lobuli, wie sie MILLER 1913 beschrieben hat, hinzuweisen (Abb. 1).

Die größeren Bronchiolen spalten sich in zahlreiche sekundäre Bronchiolen auf, mit der anatomisch-pathologischen Eigenschaft, schon einige Alveolen zu besitzen. Aus diesem Grund werden sie respiratorische Bronchiolen genannt. Diese respiratorischen Bronchiolen endigen nach mehr oder weniger langem Verlauf in einer Anzahl Kanälchen, welche man Infundibuli nennt. Diese Infundibuli spalten sich wiederum in kleinere Kanälchen, die man Atria nennt, und in denen sich sternförmig angeordnet die Alveolarsäckchen befinden, der Sitz des eigentlichen Gasaustausches.

Die Wände der Infundibuli, der Atrii und der Alveolarsäcke haben dieselbe anatomische Struktur und unterscheiden sich untereinander lediglich durch die Anzahl der Alveolen, die sie besitzen. Die Zahl der Alveolen nimmt zu, je weiter man in die Tiefe eines Lobuli eindringt, so daß schließlich die Alveolarsäcke ausschließlich Alveolen besitzen. Die Atrii besitzen mehr als die Infundibuli, die ihrerseits wieder reicher an Alveolen sind als die respiratorischen Bronchiolen. Um die Gesetze, die den Gasaustausch in den Lungen bedingen, zu verstehen, genügt es, die anatomische Struktur im Auge zu behalten. Danach sind die Alveolarsäcke stets gleichmäßig durch die Luft ventiliert, die sie enthalten, während die Atrii, die Infundibuli und die respiratorischen Bronchiolen sowohl zur Kanalisation als auch zum Gasaustausch dienen und ihr Gehalt an reiner Luft von der Tiefe einer Inspiration abhängt. Die Atrii dienen im Grunde als Dämpfungsvorrichtung für den Luftstrom, der in die Tiefe der Lungen eindringt, und verursachen, daß die Zusammensetzung der Luft in den einzelnen Alveolarsäcken stets konstant ist.

II. Die Grundgesetze des Gas-Austausches.

Bevor ich zu dem physiologischen Prozeß der Respiration übergehen kann, ist es unerläßlich, die hauptsächlichsten physikalischen Prinzipien, die den Gasaustausch im menschlichen Organismus beherrschen, kurz zu erwähnen:

1. Ein Gas, das weder die konstante Form fester Gegenstände noch das unabänderliche Volumen von Flüssigkeiten hat, füllt den ganzen Raum aus, den es zur Verfügung hat. Diese Fähigkeit, sich auszudehnen und dadurch einen gleichmäßigen Druck nach allen Seiten auszuüben, heißt die Gasspannung. Je größer die Anzahl der Moleküle in einem gegebenen Volumen ist, um so größer ist seine Gasspannung. Daraus folgt, daß die Gasspannung umgekehrt proportional dem Volumen ist (MARIOTTESCHES Gesetz). Es folgt ebenfalls daraus, daß je schwächer ein von außen ausgeübter Druck auf ein Gas ist, desto beträchtlicher ist sein Volumen, desto weniger Moleküle wird es in einem gegebenen Volumen enthalten.

2. In einem Gasmisch ist die Gasspannung jedes Gases direkt proportional der Anzahl seiner im Gemisch enthaltenen Moleküle. Das nennt man die partielle Gasspannung (BUNZEN). Der atmosphärische Druck über dem Meer ist 760 mm Hg. Dieser atmosphärische Druck enthält 20,93% Sauerstoff. Der Partialdruck des Sauerstoffs muß also

$$20,93 \times 760 = 160 \text{ mm}$$

sein.

3. Die Quantität eines bekannten Gases, welche sich in einer Flüssigkeit auflöst, ist direkt proportional dem Partialdruck dieses Gases (HENRY). Ist die Spannung auf 0 reduziert, so enthält die Flüssigkeit kein Gas mehr.

4. Das Volumen eines Gases, das in einem bekannten Flüssigkeitsvolumen bei bestimmter Temperatur und Druck aufgenommen werden kann, heißt der Löslichkeitskoeffizient des Gases (BUNZEN). Er variiert stark bei verschiedenen Flüssigkeiten demselben Gas gegenüber und umgekehrt.

5. Je höher die Temperatur, um so kleiner der Löslichkeitskoeffizient eines Gases. Im Moment des Siedens wird kein Gas mehr absorbiert.

6. Die Löslichkeit mehrerer Gase in einer und derselben Flüssigkeit hängt ab von dem Lösungskoeffizienten und dem Partialdruck jedes einzelnen Gases.

7. Die Geschwindigkeit, mit welcher Gase eine poröse Membran passieren, ist umgekehrt proportional der Quadratwurzel aus ihrem Molekulargewicht und direkt proportional ihrer

Löslichkeit in dieser Membran (GRAHAM). Dasselbe Gesetz findet Anwendung bei der Diffusion durch Flüssigkeiten. Der Diffusionskoeffizient wird die Resultante dieser beiden Eigenschaften sein. Der Wasserstoff z. B. ist spezifisch leichter als die Kohlensäure und müßte deshalb schneller diffundieren; da jedoch die Kohlensäure viel wasserlöslicher ist, wird sie eine bestimmte Flüssigkeit doch schneller durchdringen als der Wasserstoff.

8. PAUL BERT (1878) hat gezeigt, daß im menschlichen Körper die Wirkung von Gasen, wie des Wasserstoffes oder der Kohlensäure nicht durch ihren Prozentgehalt bedingt ist, sondern durch ihren Partialdruck, der wiederum von der Anzahl der Gasmoleküle in einem bestimmten Volumen abhängt. Bei 380 mm Barometerdruck enthält die atmosphärische Luft nach wie vor 20,93% Sauerstoff, da jedoch die Anzahl der Moleküle in einem bekannten Volumen auf die Hälfte vermindert ist (Gesetz I) fällt der Partialdruck dieses Gases von 160 auf 80 mm, was eine unmittelbare Wirkung auf den menschlichen Organismus hat. Würde ein Taucher, der bei einem Druck von 5 Atmosphären arbeitet, eine Luft atmen, die 2% Kohlensäure enthält, was ihn an der Oberfläche nicht stören würde, dann verlöre er schnell die Besinnung, da er praktisch eine Luft einatmet, die dieselbe physiologische Wirkung hat, als enthielte sie 10% Kohlensäure.

Erster Teil.

Die Physiologie der Atmung.

I. Die nervöse Regulation der Atmung.

1868 haben HERING und BREUER gezeigt, daß der rhythmische Atmungsprozeß unterbrochen ist, wenn man am Ende einer Inspiration durch mechanische starke Lungendilatation die Expiration verhindert. Nach dieser Lungendilatation besteht eine lange Pause, während welcher man lediglich expiratorische Anstrengungen beobachtet. Erst nach einer mehr oder weniger langen Pause tritt eine neue Inspiration auf. Umgekehrt beobachtet man am Ende einer Expiration lediglich inspiratorische Anstrengungen.

Durchtrennt, oder besser gefriert man die Stränge des Vagus, dann treten diese Phänomene nicht mehr auf. Die rhythmischen Bewegungen dauern fort, einerlei ob die Lungen in einer mechanischen Distensionsstellung sind oder nicht.

HERING und BREUER erklären das Phänomen durch eine Reizung der Vagusendigungen bei Lungendistension, die dann auf nervösem Wege eine Inspiration verhindern und die Expiration anregen, wie gegebenenfalls umgekehrt. Die Inspiration ruft eine Expiration hervor, die Expiration eine Inspiration.

Mit anderen Worten, die respiratorischen Bewegungen sind durch zentripetal verlaufende Vagusfasern reguliert, die im Atmungszentrum eine Inspiration auslösen, wenn die Lungen sich leeren und eine Expiration, wenn sie sich entfalten. Diese Autoren nehmen übrigens das Vorhandensein zweier afferenter Fasern im Vagus an, die expiratorischen, die durch Lungendilatation gereizt werden und die inspiratorischen, die bei einer Erschlaffung des Thorax in Wirkung treten. Das Vorhandensein dieser beiden Arten von Fasern ist durch ROSENTHAL (1892) und TRAUBE (1871) erwiesen worden.

STEFANIE (1888) modifiziert und vervollständigt diese Theorie durch die Annahme, daß die inspiratorischen oder expiratorischen Vagusfasern nicht durch die Ausdehnung oder das Erschlaffen der Lungenwände an sich gereizt werden, sondern durch die Veränderungen des intraalveolären atmosphärischen Drucks.

Dies ist kurz zusammengefaßt der BREUER-HERINGSche Reflexmechanismus. Aber der Vagus ist nicht der einzige Nerv, der in den Respirationsmechanismus

eingreifen kann. Andere nervöse Einwirkungen können auf den Rhythmus der bulbären Atmungszentren Einfluß haben und können sowohl direkt einwirken auf die cerebralen Zentren als auch auf die Peripherie oder die zentripetalen Nerven, besonders die sensiblen Bahnen, die die Innervation der Nasen-, Mund-, Hals-, Rachen- und Bronchialschleimhäute bedingen. Machen wir uns kurz die verschiedenen nervösen Einflüsse klar.

Durchschneidet man den Vagus bei einem Tier, dessen Bulbus noch mit dem Großhirn in Verbindung steht, so ändert sich der Atmungsrythmus nicht sehr. Nach einem mehr oder weniger langen Intervall vollkommener respiratorischer Unregelmäßigkeiten, setzt der regelmäßige Rhythmus wieder ein, zwar langsamer als zuvor, jedoch genügend, um den Gasaustausch des Blutes aufrecht zu erhalten.

Wird dagegen der Vagus bei einem Tier durchschnitten, dessen Bulbus von den höheren Zentren getrennt ist, so tritt eine beträchtliche Verlangsamung der Atmung ein, sie wird bald unzulänglich und die Durchlüftung der Lungen auf die Hälfte vermindert. Während der ganzen Zeit jedoch folgt auf jede Inspiration eine Expiration, die Atmung bleibt rhythmisch, obwohl sie funktionell ungenügend ist.

Durchtrennt man nach diesen beiden Operationen noch das Rückenmark unterhalb des Abganges der 4. Cervicalnerven, mit denen die Fasern des Phrenicus austreten, so dauert die regelmäßige Atmung fort, wie die rhythmischen und energischen Kontraktionen des Diaphragmas zeigen (ROSENTHAL 1892).

Schaltet man schließlich den Phrenicus noch aus, so hören alle Thoraxbewegungen auf. Die Bewegungen des Gesichtes, der Nase und des Larynx, die die Atmung gewöhnlich begleiten, bestehen jedoch fort. Mit anderen Worten, das Atemzentrum behält seine rhythmische Funktion obwohl dieselbe nur in wenigen motorischen Nerven, die ihm bleiben, seinen Ausdruck finden kann.

Auf Grund dieser letzten Erfahrungen hat sich die Theorie vom Automatismus des Atemzentrums gebildet, die von zahlreichen Autoren angenommen ist (WINTERSTEIN 1911, ZUNTZ 1888, FOA ARTHUS usw.) und die kürzlich durch C. HEYMANS (1924) wieder aufgenommen wurde. Für sie sind die nervösen respiratorischen Erscheinungen die Auswirkung hauptsächlich der rhythmischen Reize des Zentrums, geregelt und beeinflußt durch den HERING-BREUERSchen Reflex. Sie hängen nicht unbedingt von rhythmischen oder dauernden Reizen der Peripherie ab. (Theorie der „absoluten Reflexrespiration“, die gegenwärtig mit viel Nachdruck durch DE SOMMER 1924 verteidigt wird.)

Dieser respiratorische Automatismus ist nicht allgemein anerkannt, und man wird verstehen, daß es nicht einfach ist, ihn durch Experimente zu beweisen. Was man auch tue, es ist stets notwendig, mindestens eine nervöse Verbindung zu erhalten, um die Respiration beobachten zu können. Unter diesen Umständen ist den Anhängern der absoluten Reflextheorie ein leichtes zu sagen, daß von den mit dem Atemzentrum in Verbindung bleibenden Zonen Einflüsse ausgehen, die noch auf den Respirationsrhythmus einwirken. Es ist in der Tat bekannt, daß sensible Fasern, die auch unter diesen Bedingungen einer Abtrennung des Atemzentrums noch mit dem Bulbus in Verbindung stehen, auf dem Reflexweg respiratorische Reize hervorrufen können.

Müssen unter normalen Bedingungen diese akzessorischen Nerven einen dauernden und unvermeidlichen Reflex darstellen? — Nichts ist weniger bewiesen.

Diese nervösen afferenten Fasern treten unter normalen Verhältnissen gar nicht ins Spiel. Cocainisiert man die Nasenschleimhaut (MARKWAL 1887) oder durchschneidet beide Trigemini bei einem Tier mit intakten Vagi (LEOWY 1891), so beobachtet man keinerlei dauernde Veränderung des Respirationsrhythmus. Durchschneidet man dann sekundär beide Vagi, so verändert sich die Respiration nicht anders als bei einem Tier mit intakten Trigemini. Die Trigeminusendigungen üben also normalerweise keinerlei Einfluß auf die Bulbusreize aus. Dasselbe gilt für die afferenten Fasern des Glossopharyngeus und die Nerven des Larynx, deren Durchtrennung ebenfalls keine dauernde Veränderung des Respirationsrhythmus mit sich bringt. Das will jedoch nicht unbedingt heißen, daß bei einem Tier mit intakten Vagi die anormale Reizung keinerlei Auswirkung auf die Respiration haben kann. Tatsächlich kann man sagen, daß fast alle Nerven aus den verschiedensten Körperteilen bei anormaler Reizung einen Einfluß auf die Atmung haben können. Wenn jedoch nach Durchtrennung des Atemzentrums vom Rückenmark und von den Lungen noch rhythmische Bewegungen des Mundbodens und der Nasenflügel zu beobachten sind, so scheint es mir ungerechtfertigt deshalb anzunehmen, daß der normale respiratorische Reiz von dieser Gegend ausgeht, denn die Isolierung dieser Zone bleibt beim vagusintakten Tier ohne Reaktion.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei intaktem Vagus alle zentripetalen Fasern, die unter außergewöhnlichen Umständen die Respiration auf dem Reflexweg beeinflussen können, inaktiv sind, da ihre Durchschneidung keinerlei Veränderung hervorruft.

Man kann als Schlußfolgerung sagen, daß unter gewöhnlichen Verhältnissen die Respiration geregelt ist, durch den alternativen Reiz des Atemzentrums. Diese Reize sind abhängig von zentripetalen Reizen des Vagus und in Ausnahmefällen auch anderer afferenter Nerven.

II. Die humorale Regulation der Atmung.

Bevor wir auf die humorale Regulation der normalen Atmung näher eingehen, ist es wichtig, die verschiedenen Faktoren, die auf die Atmung einwirken können, zu unterscheiden. Wir werden zu diesem Zweck uns mit zwei entgegengesetzten Zuständen befassen: der *Hyperpnoe* und der *Apnoe*.

Hyperpnoe.

Wenn man in einem geschlossenen Behälter ein geringes Luftvolumen atmet, so führt dies zu einer progressiven Atemnot und schließlich zum Auftreten von Konvulsionen und zum Tod durch Stillstand der Atmung. (PFLÜGER und DOMEN 1868). Dasselbe Bild tritt auf, wenn man das Atemzentrum von allen Gefäßverbindungen isoliert und es mit progressiv venöser werdendem Blut in Kontakt bringt (KUSSMAUL und TENNER).

Es ist also deutlich, daß die Qualität des Blutes auf die Tätigkeit des Atemzentrums Einfluß hat, ebenso, daß Experimente gemacht werden mußten, um den Einfluß des Sauerstoffbedarfes und der Kohlensäureakkumulation festzustellen.

CO_2 — MISCHER hat 1881 gezeigt, daß die Respiration in beträchtlichem Maße zunimmt, wenn man den Kohlensäuregehalt der Inspirationsluft erhöht.

HALDANE und SMITH 1893 nahmen diese Versuche wieder auf und kamen zu denselben Schlußfolgerungen, wobei sie auch den Einfluß des Sauerstoffbedarfes ausschalteten. Erreicht jedoch der Kohlensäuregehalt 10%, so wird die Atmung verringert, es tritt rasch Betäubung ein, Ataxie und Ohnmacht. Die Kohlensäure war übrigens aus diesem Grunde eines der von SIMPSON versuchten Narkotici, bevor er das Chloroform angewandt hat. *Die narkotisierende Wirkung der Kohlensäure in starker Konzentration muß klar von der hyperpnoischen Wirkung schwächerer Dosen unterschieden werden.*

O₂ — Im Verlaufe der obenerwähnten Versuche hatte MIESCHER schon gesehen, daß eine Verminderung des inspiratorischen Sauerstoffs, was auch einer Erhöhung der Kohlensäure entspricht, keinen Einfluß auf die Atmung hat. Er kam schon zu dem Schluß, daß die in der Lunge befindliche Menge Kohlensäure die Respiration regelt und nicht der Sauerstoff. Diese Meinung ist bis zu einem gewissen Maß auch heute noch gültig. HALDANE und SMITH verminderten in einer zweiten Reihe von Versuchen den Sauerstoffspiegel der Inspirationsluft und sie bemerkten keinerlei Vertiefung der Atmung bei den Veränderungen, bevor nicht der Sauerstoffgehalt auf 15% gefallen war. Diese Konzentration genügt, um die Flamme einer Kerze auszulöschen. Es ist also wahrscheinlich, daß unter normalen Bedingungen die Atmung vielmehr durch den Kohlensäuregehalt der Lunge und des Blutes geregelt wird, als durch die Sauerstoffspannung.

Das haben in der Folge HALDANE und seine Schule in einer Reihe von wichtigen Arbeiten gezeigt. Wir werden auf diesen Punkt zurückkommen, nachdem wir in einem kurzen Kapitel den Begriff der Alveolarluft erläutert haben.

Im ersten Kapitel haben wir die Einteilung der inneren Respirationswege gegeben. Man kann schon aus der Anatomie der Lungen schließen, daß die Zusammensetzung der Luft in den einzelnen Abschnitten keine einheitliche sein wird. *Welcher respiratorischen Zone entspricht aber die Zusammensetzung des Blutes der Vena Pulmonalis?* — Es war billig anzunehmen, daß das Blut mit der Luft in den tiefsten Alveolen im Gleichgewicht ist. Tatsächlich ist ja auch die Oberfläche dieser Alveolen (70 qm) im Verhältnis zu der des übrigen Bronchialstammes eine ungeheuerere, und außerdem sind noch diese Alveolen von aller kleinsten Verzweigungen, den Capillaren umspült. Die Annahme hat sich dann auch bestätigt, sowohl beim Tier (A. und M. KROGH 1910) als auch beim Menschen (DAUTREBANDE 1926).

Es ist also von allergrößtem Interesse, die *Zusammensetzung dieser Alveolarluft* zu kennen. Dieses erlaubt die Methode nach HALDANE-PRIESTLEY (1905).

Indem sie diese Methode benützen, sind HALDANE und PRIESTLEY zu folgenden wichtigen Schlüssen gelangt: Bei einem gesunden und in Ruhe befindlichen Individuum ist der Kohlensäuregehalt der Alveolarluft von einer bemerkenswerten Konstanz, sowohl von einem Tag zum anderen, als von Monat zu Monat und von Jahr zu Jahr. Die Alveolarluft enthält unter diesen Bedingungen im Mittel 5,6% Kohlensäure. Diese Autoren beobachteten außerdem, daß bei Einatmung reiner Luft der Sauerstoffgehalt der Alveolarluft auffallend gleich bleibt. Vermehrt man jedoch in der Inspirationsluft den Kohlensäuregehalt um ein wenig oder vermindert man den Sauerstoffgehalt bis zu 13%, so verändert sich die Atmung so, daß die Kohlensäurespannung der Alveolarluft konstant bleibt, während der Sauerstoffgehalt variiert.

Nachdem wir auf diesen wichtigen Punkt der respiratorischen Physiologie eingegangen sind, können wir uns nun weiter mit dem Studium der Atmung bei Veränderung der Kohlensäurespannung beschäftigen. Wir haben soeben gesehen, daß das Hinzufügen einer geringen Menge von Kohlensäure zur Inspirationsluft die Ventilation der Lungen beträchtlich verändert, und daß, bedingt durch diese Vermehrung der Durchlüftung die alveoläre Kohlensäure konstant bleibt. Es war CAMPPELL, DOUGLAS und HUBSON möglich, quantitativ das Ansprechen des Atemzentrums auf eine Kohlensäurespannung der Alveolarluft zu messen. Diese Autoren fanden, daß bei Einatmung einer 4,5%igen Kohlensäure enthaltende Luft die Ventilation der Lungen um 100% zunimmt, wenn die alveoläre Kohlensäure um 0,20% ansteigt.

Von der Tatsache ausgehend, daß eine so schwache Erhöhung der alveolären Kohlensäure das respiratorische Debit verdoppelt, fragten sich diese Autoren, ob eine ebenso große Verminderung der alveolären CO₂ durch willkürliche Steigerung der Ventilation die Respiration nicht vollkommen aufhebe und zur Apnoe führe. Ihre Annahmen waren richtig. Wenn im Verlaufe einer willkürlichen forcierten Ventilation die alveoläre CO₂ um 0,20% fällt, so bleibt der Organismus in Apnoe, die rhythmischen Atmungen sind durch eine respiratorische Pause ersetzt.

Apnoe.

1882 fand ROSENTHAL, dem die Arbeiten HOCKS (1665) unbekannt waren, daß eine künstlich gesteigerte Atmung beim Tier die Respiration während einiger Zeit zum Verschwinden bringen kann. Dieser Autor hatte festgestellt, daß während seines Versuches der arterielle Sauerstoff leicht zunahm, und schrieb die Apnoe einer Übersättigung des Blutes mit Sauerstoff zu. Diese Meinung, die irrtümlich ist, wurde schon 1882 von TRAUBE angegriffen. TRAUBE zeigte, daß die Apnoe durch jede künstliche Atmung sowohl dem Wasserstoff, als auch einem indifferenten Gas, wie dem Stickstoff, hervorgerufen werden kann. ROSENTHAL (1892) hat schließlich noch gezeigt, daß die Apnoe nicht auftritt, wenn man eine Luft einatmen läßt, die eine größere Menge Kohlensäure enthält.

Es ist also klar, daß die *Apnoe durch gesteigerte Ausscheidung von Kohlensäure hervorgerufen wird*.

Der Beweis und die genialste Synthese stammen von L. FRÉDÉRICQ (1901) aus seinen klassischen Versuchen der *gekreuzten Zirkulation*. FRÉDÉRICQ verbindet die Gefäße eines Tieres A mit denen eines Tieres B derart, daß das Atemzentrum des Hundes A von dem Blut des Hundes B umspült wird und umgekehrt. Wenn man unter diesen Bedingungen bei dem Hund B eine starke künstliche Atmung ausführt, so tritt bei dem Hund A unmittelbar eine Apnoe ein. Unterbricht man in diesem Moment die künstliche Atmung des Hundes B, so beginnt der Hund A zu überventilieren, bedingt durch die Art des venösen Blutes, das sein Atemzentrum umspült. Auf Grund derselben Tatsache enthält das Blut von A das zu B hinüberfließt einen Mangel an Kohlensäure und bei B tritt eine Apnoe ein. So überventiliert immer ein Hund, während der andere in Apnoe bleibt.

Noch andere Mechanismen hat man angeführt um die Apnoe zu erklären. Eine Meinung, der man in klassischen Werken häufig begegnet ist die, daß die *Apnoe die Folge einer Erlahmung der rhythmischen Tätigkeit des Zentrums* sei. Durch zu häufige Atembewegungen seien sehr frequente mechanische Reize der zentripetalen Vagusfasern entstanden, die dann zur Erschlaffung des Atemzentrums führen. Diese These stammt von BROWN-SEQUARD (1858), der fand,

daß Apnoe nach exzessiver künstlicher Atmung nicht auftrat bei durchschnittenen Vagi.

Durch wiederholte Lungendistorsion ist es möglich, auf die Dauer und bis zu einem gewissen Grade die Tätigkeit des Atemzentrums zu unterdrücken. Die Durchtrennung der Vagi verhindert dagegen in keiner Weise die Apnoe nach Überventilation. Es genügt, sich der Wirksamkeit der künstlichen Atmung zu versichern, die nach Vagusdurchtrennung durch Veränderung des Rhythmus leicht nachläßt (HALDANE). Läßt man übrigens die Vagi gefrieren, anstatt sie zu durchtrennen, so folgt die Apnoe der Überventilation ebenso leicht wie bei intakten Nerven (MILROY 1913).

Eine andere Hypothese ist kürzlich von F. HEYMANS und C. HEYMANS (1925 und 1926) aufgestellt worden. Diese Autoren benutzten die *Technik des isolierten Kopfes* (nach HEYMANS und DE SOMER 1912). Bei einem Hund A wird der Kopf vom Rumpf getrennt, die beiden Vagi bleiben als einzige Verbindung bestehen. Dieser isolierte Kopf wird durch Einschaltung in die Carotis-Jugularis eines Hundes B am Leben erhalten, der Rumpf von A überlebt durch künstliche Atmung. Provoziert man eine Überventilation des Rumpfes A so hörten am isolierten Kopf alle Bewegungen der Nasenflügel und des Mundbodens auf. Unterbricht man die künstliche Atmung, so beginnen nach 2 Minuten die Atembewegungen

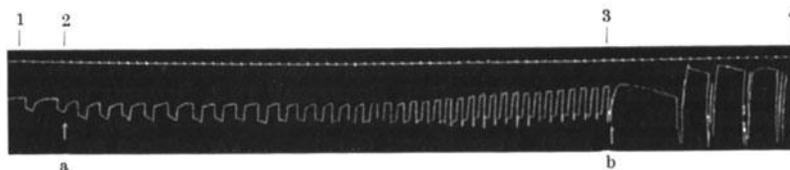


Abb. 2. Atmung des isolierten Hundekopfes. Die einzige Verbindung zwischen Kopf und Rumpf sind die beiden Vagi, der Kopf wird durch künstliche Atmung am Leben erhalten und ist durch carotido-jugulare Anastomose mit einem fremden Rumpf verbunden. 1–2 Atmung des isolierten Kopfes bei künstlicher Atmung des dekapitierten Rumpfes, Atmungstypus vor Vagusdurchtrennung. a Einstellen der künstlichen Atmung des Rumpfes. 2–3 die Atmung des isolierten Kopfes wird immer frequenter und tiefer, je asphyktischer der Rumpf wird; dabei wird derselbe Atmungstypus beibehalten. b Durchschneidung der beiden Vagi. 3–4 autonome Atmung des Kopfes nach Vagusdurchtrennung. (F. und C. HEYMANS.)

am isolierten Kopf wieder. Ist diese Apnoe an eine Anhäufung hemmender zentraler Einflüsse gebunden? Nein sicher nicht, denn wenn während der Dauer der Apnoe beide Vagi durchschnitten werden, so tritt die Respiration sofort wieder auf. Der hemmende Faktor findet sich also nicht im Zentrum, sondern an der Peripherie, und zwar an den Lungenendigungen des Vagus. Welcher Natur ist er?

Ist diese Reflexapnoe durch wiederholte Lungendehnung des A (durch eine Anhäufung peripherer Reflexe nach HERING-BREUER) oder durch einen anderen Mechanismus bedingt? Die Autoren haben versucht, die Frage zu lösen, indem sie untersuchten, ob die Bewegungen der künstlichen Atmung des Rumpfes notwendig und unentbehrlich seien zum Auftreten einer Reflexhemmung des Respirationszentrums des isolierten Kopfes. Beobachtet man den Kopf des Hundes A während der künstlichen Atmung des Rumpfes V durch rhythmisches Einblasen, so bemerkt man, daß der isolierte Kopf keinerlei respiratorische Bewegungen macht. Das Anhalten der künstlichen Atmung des Rumpfes A ruft das Auftreten respiratorischer Bewegungen des Kopfes A nach 2 Minuten 10 Sekunden hervor. Das Wiederaufnehmen der künstlichen Atmung läßt von neuem die respiratorischen Bewegungen des Kopfes A verschwinden. Die künstliche Atmung wurde dann durch einen Sauerstoffstrom nach MELTZER-AUER ersetzt; man beobachtet nicht die geringsten respiratorischen Bewegungen des Kopfes A. Erst 4 Minuten nach Aufhören aller Atembewegungen des Rumpfes A setzen die respiratorischen Bewegungen des Kopfes A wieder langsam ein.

Dieser Versuch zeigt, daß wenn man die Asphyxie des Rumpfes A durch eine alternative inspiratorische und expiratorische Lungenventilation ohne mechanische Bewegungen verzögert, die Reflexapnoe des Kopfes A länger andauert, und daß dann also ein anderer Faktor als die mechanische Dehnung ins Spiel tritt.

Nach Ansicht der Autoren handelt es sich um einen chemischen Reiz, den der asphyktische Zustand des Rumpfes für das Atemzentrum bildet. Es ist unmöglich eine Apnoe hervorzurufen, wenn man die atmosphärische Luft bei der künstlichen Atmung durch ein

hochprozentiges Kohlensäuregemisch ersetzt. Im Gegenteil; in diesem Falle nehmen die Atembewegungen des isolierten Kopfes, nämlich der Nasenflügel, des Mundbodens, des Larynx progressiv zu. Diese Bewegungen hören bei Durchschneidung des Vagus sofort auf. Abb. 2 zeigt deutlich den Einfluß der Asphyxie auf den isolierten Kopf.

Diese Versuche schienen zu beweisen, daß der chemische Reiz (CO_2), der sich in der Alveolarluft befindet, direkt mittels des Vagus auf das Atemzentrum einwirken kann. Diese Theorie ist schon von TRAUBE (1862/63) aufgestellt worden, nach ihm wird der chemische Reiz direkt von den Lungen nach dem Bulbus durch den Vagus übertragen. Übrigens hat auch P. SUNER immer die These der chemischen Empfindlichkeit des Vagus verteidigt.

Würde man sich jedoch einzig und allein auf die eben berichteten Erfahrungen stützen, so hieße das den ganzen Mechanismus der Apnoe zu sehr begrenzen. Diese Frage ist eine viel weitverzweigtere.

SCOTT (1908) hat gezeigt, daß eine leichte Reizung des zentralen Vagusstumpfes eine Apnoe hervorruft, während eine stärkere Reizung selbst bei starker Dyspnoe durch Sauerstoffarmut des Blutes eine Vermehrung der Atembewegungen zur Folge hat (LEWANDOWSKI 1896).

Eine große Anzahl von Autoren haben dagegen eine Apnoe hervorrufen können durch intravenöse Injektion von meistens vasoconstrictorischen Substanzen, wie dem *Adrenalin* (OLIVER und SCHAFER 1895, LANGLEY 1901, BORUTTEAU 1899, SALVIOLI und PEZZOLINI 1923, ROBERTS 1921, BOUCKAERT 1922, MELLANBY und HUGGETT 1923), dem Pituitrin, Bariumchlorid (ROBERTS 1921), Formaldehyd (HERZFELD, VALLAGNOSC und GAUTRELET 1929), Formcholin und Acetylcholin (M. VILLARET, J. BESANCON und CACHERA 1929). Das Adrenalin unterbricht eine Respiration selbst bei starkem Sauerstoffmangel oder großer Anhäufung von Kohlensäure im Blut (MELLANBY und HUGGETT) und bei jedem beliebigen Blutdruck.

Nach ROBERTS, der dieser Frage zahlreiche Arbeiten gewidmet hat, verursacht das Adrenalin durch Vasoconstriction eine brüske Anämie des Atemzentrums. Diese Meinung ist von BOUCKAERT (1922) angegriffen worden, der noch nach Lähmung der Vasoconstrictoren des Bulbus durch Ergotoxin eine Apnoe auf Adrenalin festgestellt hat.

MELLANBY und HUGGETT gelingt es jedoch, die Adrenalinapnoe durch Ergotoxininjektion zu verhindern. Es ist sehr schwierig zu dieser Frage Stellung zu nehmen, bevor sie vollkommen geklärt ist, um so mehr als es ROBERTS gelungen ist durch Injektion von Ergotin ebenfalls eine Apnoe hervorzurufen.

Man kann sich noch keine endgültige Meinung bilden. Und zunächst entsteht die Frage: ist die Apnoe zentralen oder peripheren Ursprungs? ROBERTS verteidigt die erste Hypothese aus folgenden Gründen: 1. durch Reizung des zentralen Splanchnicusendes kann er keine Apnoe hervorrufen; 2. die Durchtrennung des Vagus ist ohne Einfluß auf die Adrenalinapnoe (MELLANBY); 3. das Auftreten der Apnoe auch nach Durchtrennung des Rückenmarks im 2. Dorsalsegment; 4. sie tritt noch auf bei Adrenalininjektion in die Jugularis nach Durchschneidung der Splanchnici; 5. die Injektion von Adrenalin in die Aorta unterhalb einer Ligatur bleibt ohne Einfluß auf die Respiration (ROBERTS). Aus diesen verschiedenen Gründen könnte man schließen, daß die Adrenalinapnoe nicht auf peripherer Reizung beruht, daß sie vielmehr zentralen Ursprungs ist. Aber andererseits haben J. und C. HEYMANS eine Adrenalinapnoe am isolierten Hundekopf hervorrufen können, indem sie die oben beschriebene Methode anwandten und das Adrenalin dann in den Rumpf injizierten. Demnach kann also das Adrenalin auch von der Peripherie aus auf dem Wege über den Vagus wirken.

Versucht man auf andere Weise dem Mechanismus dieser Apnoe näher zu kommen, so ist man noch mehr auf reine Hypothesen angewiesen. Wie ROBERTS

zu sagen, daß die Anämie des Atemzentrums genüge um die Adrenalinapnoe zu erklären, heißt das Problem nur hinausschieben. Wenn es auch Tatsache ist, daß eine schnelle und kurz dauernde Unterbrechung des Blutstromes um das Atemzentrum genügt, um eine ähnliche Apnoe hervorzurufen (ROBERTS), so muß man doch zugeben, daß es nicht die Anämie als solche sein kann, da sie doch einen Sauerstoffmangel hervorruft. Man ist vielmehr versucht anzunehmen, daß das Adrenalin, sei es direkt, oder auf dem Nervenwege, einen spezifischen Einfluß auf das Atemzentrum hat. Es macht es refraktär, sowohl dem Sauerstoffmangel als der Kohlensäureanhäufung gegenüber; die beide eine Verstärkung der Atmung zur Folge hätten, wäre das Atemzentrum nicht durch die chemische Wirkung des Adrenalins unempfindlich gemacht. Das Adrenalin, das Pitruitrin, die bruske Anämie wirken vielleicht auf die Zellen selbst und machen die Wirkung anderer chemischer Reize wie Kohlensäureanhäufung und Sauerstoffmangel zunichte.

Da die Adrenalinapnoe zentral und peripher einsetzen kann, kommen wir schließlich zu der Annahme, daß sie weder auf spezifischer Sympathicus- noch Splanchnicuswirkung beruht, daß sie nicht allein aus den Einflüssen der hervorgerufenen Anämie besteht, und daß sie auch im Verlauf einer asphyktischen Dyspnoe auftreten kann.

Diese Erklärung bleibt jedoch in mehr als einer Hinsicht unzulänglich. Es bleibt ungeklärt, wie das Adrenalin mittels der Vagusendigungen auf das Atemzentrum wirkt (J. und C. HEYMANS), man müßte annehmen, daß das Adrenalin ähnlich wie die Kohlensäure bei Reizung der Vagusendigungen auf die Zellen des Zentrums wirken kann, und sie diese dann in der angegebenen Weise beeinflußt. Dies ist nicht unmöglich, da die Kohlensäure ebenso wie das Adrenalin bei schwacher Reizung des zentralen Vagus ein unmittelbares Anhalten einer asphyktischen Dyspnoe und eine Apnoe auslöst. Dies ist ein Phänomen, das sich nicht anders erklären läßt, als durch eine momentane Desensibilisierung auf mechanischem Weg. Die schönen Experimente A. MAYERS, MAGNE und PLANTEFOLS haben übrigens gezeigt, daß gewisse Substanzen von der Peripherie aus die Wirkung des Atemzentrums definitiv beeinflussen können.

Wie man sieht, hat die Frage mehrere Seiten. Daß mehrere Einflüsse zusammen kommen bei der Entstehung der Apnoe oder sie wenigstens begünstigen, scheint nicht zweifelhaft. Nach dem heutigen Stande der Wissenschaft scheint es klar, daß die Unversehrtheit des Vagus zum Zustandekommen einer Apnoe nicht absolut notwendig ist und daß diese schon durch einen genügenden Abfall der Kohlensäure im Blut hervorgerufen werden kann. Wir beschäftigen uns hier ganz besonders mit der Physiologie, da uns dieser Punkt als sehr wesentlich erscheint.

Aus diesem Grunde werden wir uns auch nicht weiter mit der Adrenalinapnoe befassen. In kleineren Dosen beim Menschen angewandt, ruft das Adrenalin an Stelle einer Verminderung der Respiration eine bedeutende Erhöhung des respiratorischen Debits hervor.

III. Beziehungen der nervösen und der humoralen Regulation der Atmung.

Es bleibt uns nun noch die Beziehungen zwischen den nervösen und den humoralen Einflüssen auf die Atmung zu untersuchen. Zwischen beiden besteht

eine enge Verbindung, wie es HALDANE und MAVOGRORDATO (1916) gezeigt haben. Die Untersuchungen, die sie gemacht haben über die Beziehungen zwischen HERING-BREUERSchem Reflex und der Beschaffenheit des Blutes, erleichtern uns die Deutung der Respirationsänderungen unter verschiedenen Umständen.

Die Autoren lassen ein gesundes und in Ruhe befindliches Individuum durch ein Rohr atmen, dessen eines Ende durch einen Hahn verschlossen werden kann. An dem Rohr ist zwischen Mund und Hahn ein Manometer angebracht, an dem man bei geschlossenem Hahn den im Lungensystem befindlichen Druck ablesen kann.

Schließt man den Hahn am Ende einer Inspiration, so ist der respiratorische Rhythmus unterbrochen worden, wie im Versuch der Lungendehnung nach HERING-BREUER und man liest eine verlängerte, expiratorische Phase auf dem Manometer ab. Der expiratorische Druck ist zuerst schwach, steigt dann schneller und schneller, bis eine inspiratorische Anstrengung erfolgt. Umgekehrt beobachtet man eine verlängerte Inspiration, die schließlich durch eine Expiration beendet wird, bei Unterbrechung der Atmung am Ende einer Expiration.

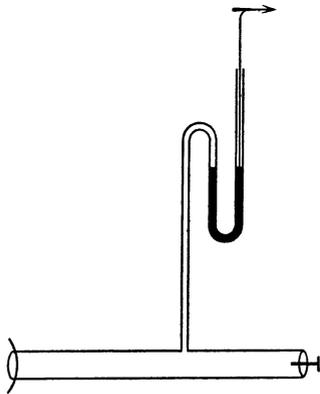


Abb. 3. Schema der Apparatur zur Bestimmung des intrapulmonären Druckes.

Wenn vor Verschließen des Hahnes sich die Versuchsperson durch künstliche Überventilation in Apnoe versetzt hat, so treten dieselben Erscheinungen auf, aber mit drei charakteristischen Veränderungen: 1. es verstreicht eine beträchtliche Zeit, bevor der inspiratorische oder expiratorische Druck zu steigen beginnt; 2. die inspiratorische oder expiratorische Phase ist bedeutend verlagert; 3. der Druck erhebt sich nur um wenig bevor die neue umgekehrte Atembewegung einsetzt.

Schließt man dagegen den Hahn, während die Versuchsperson eine mit Kohlensäure überladene Luft einatmet, so steigt 1. der Druck unmittelbar an und 2. erreicht er viel höhere Werte als normalerweise.

Wird der Hahn nicht am Ende, sondern im Verlauf einer Inspiration geschlossen, so beobachtet man einen kontinuierlichen, ansteigenden Druck, so als sei die Unterbrechung am Ende einer Expiration erfolgt. Und umgekehrt für die Expiration.

die Unterbrechung am Ende einer Expiration erfolgt. Und umgekehrt für die Expiration.

Setzen wir die Erfahrungen HERING-BREUERS und die HALDANE-MAVOGRORDATOS in Parallele, so können wir *drei wichtige Schlüsse* daraus ziehen.

1. Es ist augenscheinlich, daß die Dehnung der Lungen die Inspiration verhindert und sie vom Zentrum aus die Expiration anbahnt.

2. Jede dieser Reaktionen dauert so lange, bis sie wiederum durch Dehnung oder Erschlaffung der Lungen angehalten wird, denn das Unterbrechen einer Inspiration während ihrem Ablauf führt nicht zur unmittelbaren Expiration.

3. Der Grad des Luftgehaltes oder der Erschlaffung der Lungen, der nötig ist, um eine Inspiration oder Expiration zu unterbrechen, hängt wiederum von dem Kohlensäuregehalt der Alveolarluft ab. Mit anderen Worten: der intrapulmonäre positive oder negative Druck, bei dem der HERING-BREUERSche Reflex einsetzt, hängt seinerseits wiederum von der alveolären Kohlensäurespannung ab. Ist der chemische Reiz im Zentrum stark, so ist auch der Grad der Lungendehnung oder Erschlaffung, die Höhe des in- oder expiratorischen Druckes eine beträchtliche. Unterdrückt man den Reiz (Apnoe), so genügt eine ganz geringe Dehnung, um den Reflex auszulösen, und die Respiration steht in einer Zwischenstellung zwischen In- und Expiration.

4. Der chemische Reiz läßt schließlich noch einen anderen Faktor ins Spiel treten; so daß die inspiratorische Reaktion und die Kraft der Muskelbewegung des Thorax ebenfalls von dem Reiz der Kohlensäure auf das Atemzentrum abhängen. Wie man sehen wird, verlangsamt sich der respiratorische Rhythmus nicht bei Einatmung einer mit Kohlensäure gesättigten Luft, obgleich die Lungen-
dehnung eine beträchtlichere ist.

Man sieht also, daß es keinen direkten Antagonismus zwischen den beiden Theorien (nervöse und humorale) gibt. Das *Atemzentrum, der Vagus und die Lungen reagieren wie ein Ganzes*, die Reaktionen des Zentrums stimmen mit dem Erschlaffen oder der Dehnung der Lungen überein. *Die Tiefe und die Kraft der respiratorischen Bewegungen aber hängt unter normalen physiologischen Bedingungen allein von dem chemischen Reiz ab*. Indem wir auf die verschiedenen Theorien hinweisen, scheint es doch klar, daß bei Betrachtung des Organismus als einem Ganzen, es unmöglich ist, eine Trennung der nervösen und der humoralen Regelung durchzuführen. Beide hängen eng zusammen und stehen in gegenseitiger Abhängigkeit. Unter streng physiologischen Bedingungen, also wenn man die Narkose oder verstümmelnde Reize vermeidet, ist es unmöglich zu sagen, ob der Automatismus, der Reflex, oder der chemische Reiz die Wirkung des Atemzentrums beherrscht.

„Versucht man jeden der verschiedenen Faktoren der respiratorischen Regelung für sich zu bestimmen, so scheint es illusorisch, diese verschiedenen Faktoren zu addieren, denn keiner von ihnen ist von einer konstanten Größe. Man kann die Wirkungen jedes einzelnen nicht beurteilen ohne auf seine Beziehungen zu allen anderen einzugehen“ (HALDANE 1922).

IV. Der Sauerstoffbedarf.

Die vorhergehenden Kapitel haben hauptsächlich den Einfluß der Kohlensäure auf die normale Atmung erläutert. Um tiefer in das Problem der respiratorischen Physiologie einzudringen, müssen wir uns jetzt mit dem Sauerstoffbedarf beschäftigen.

Wie man schon gesehen hat, kann der Sauerstoffgehalt der Atemluft um ungefähr ein Drittel reduziert werden (von 21 auf 15%) ohne daß eine Modifikation der Atmung eintritt. Wenn man andererseits durch starke künstliche Atmung eine große Menge Kohlensäure aus dem Blut austreibt, so stirbt das Versuchstier ohne den leisesten Versuch einer erneuten Inspiration gemacht zu haben (HENDERSON 1908). Im genauen Sinne des Wortes ist der *Sauerstoffmangel also kein Reiz für das Atemzentrum*. Kann man aber annehmen, daß das Atemzentrum nie auf diese Verminderung der Sauerstoffspannung anspricht?

Das hieße einen der häufigsten und gefährlichsten der Gründe von Atemstörungen vollkommen unterschätzen. Der Sauerstoff ist ein viel zu lebenswichtiges Gas, als daß Änderungen seiner Spannung ohne Einwirkung sowohl auf den gesamten Organismus als ganz besonders auf das Atemzentrum bleiben könnten.

Obwohl diese Aufschlüsse schon früher gemutmaßt wurden, ist der Einfluß dieses Gases in einer ganzen Bedeutung doch erst in den allerletzten Jahren erforscht worden. Neuerliche Untersuchungen haben erst Aufschluß gebracht über die Beziehungen zwischen der Spannung der Kohlensäure und der des

Sauerstoffs in den Lungen. *Unter dem Einfluß des Sauerstoffmangels ist die Reizschwelle der Kohlensäure auf das Atemzentrum erniedrigt.* Das heißt, der HERING-BREUERSche Reflex der Ein- und Ausatmung tritt schon bei einer Kohlensäurespannung auf, die unter normalen Umständen noch wirkungslos wäre. Dies ist die durch Experimente bestätigte Behauptung HALDANES und POULTONS (1908). Diese Autoren unterscheiden zwei *Arten von Sauerstoffmangel.*

Ist die Sauerstoffspannung der Inspirationsluft plötzlich unter 12% gesunken, so tritt zunächst ein starkes Keuchen auf. Wie man bald sehen wird, besitzen das Blut und die Gewebe große Reserven an Kohlensäure, und ohne eine beträchtliche Zunahme der Respiration kann diese CO₂ nicht auf einen niedrigeren Spiegel gebracht werden. Sobald diese zu viel vorhandene Kohlensäure dann ausgeschieden worden ist und das Gleichgewicht auf der neuen Reizschwelle erreicht ist, verlangsamt sich die Atmung wieder. Es stellt sich ein neuer Respiationsmodus her, der in bezug auf den Gasaustausch durch einen Abfall der alveolären Kohlensäure und des Sauerstoffs charakterisiert ist. Jedoch auch unter diesen Bedingungen behält die Kohlensäure ihren Einfluß auf die Respiration, denn das Atemzentrum tritt sofort in Apnoe, sobald man mit dieser kohlensäurearmen Luft eine willkürliche Überventilation durchführt.

Ist die Sauerstoffspannung nicht plötzlich, sondern nach und nach gesunken, so beobachtet man kein Keuchen; obwohl die Atmung deutlich tiefer wird. Man kann aber auch dann sich von einer Überventilation durch quantitative Messung und durch das dauernde Abfallen der alveolären Kohlensäurespannung überzeugen.

Das sind die hauptsächlichsten Erscheinungen bei kurzdauerndem Sauerstoffmangel. Aus theoretischen und praktischen Gründen wichtiger sind die Erscheinungen bei länger andauernder Sauerstoffverminderung.

Läßt man eine in Ruhe befindliche Versuchsperson eine Luft atmen von normalem Sauerstoff-, aber gesteigertem Kohlensäuregehalt, so sieht man die Respiration bedeutend an Tiefe aber fast gar nicht an Frequenz zunehmen.

Atmet eine Versuchsperson dagegen während genügend langer Zeit (um die Ausscheidung der überschüssigen CO₂ zu ermöglichen) ein an Sauerstoff armes Gemisch (12%), so beobachtet man ein beträchtliches Zunehmen der Frequenz gleichzeitig mit einer Abflachung der Atmung. Was wir über die Regelung des HERING-BREUERSchen Reflexes durch die CO₂ gesagt haben, erklärt diese beiden verschiedenen Reaktionen des Atemzentrums.

Die Kohlensäure läßt hauptsächlich die Amplitude der Atmung ansteigen und weniger die Frequenz, während der Sauerstoffmangel eine entgegengesetzte Wirkung hat. *Die Armut des Blutes an Sauerstoff erhöht die Reizempfindlichkeit des Atemzentrums,* so daß die Reaktion schon bei einer Kohlensäurespannung auftritt, die für gewöhnlich wirkungslos bleibt.

Es ist wohl unnötig zu erwähnen, daß ein Zusammenwirken beider Reize (Sauerstoffmangel und Kohlensäurevermehrung) sowohl den Rhythmus als auch die Tiefe der Respiration vermehrt.

Wenn der Sauerstoffmangel längere Zeit anhält, oder der Sauerstoffgehalt noch reduziert wird, so treten zwei Phänomene auf, auf die wir noch näher eingehen müssen, nämlich: 1. die periodische Atmung, 2. die oberflächliche Atmung.

V. Der periodische Wechsel der Atemtiefe.

Zum erstenmal von zwei englischen Praktikern CHEYNE und STOKES beschrieben, aber eigentlich von HUNTER entdeckt, besteht sie in einer *alternativen Hyper- und Apnoe*.

Sie tritt im Verlauf zahlreicher Krankheiten (*cerebralen, kardialen und renalen*) und in den verschiedenen Komas auf. Diese Atmung an sich bietet nichts Pathologisches und bei Greisen und Kindern bleibt sie vor allem während des Schlafes durch die lange Dauer der hyperpnoischen Periode oft unbemerkt. Sie tritt auch im Winterschlaf der Tiere auf (MOSSO 1898, LANGENDORFF 1881).

Zahlreiche Autoren versuchten sie experimentell hervorzurufen und TRAUBE gelang es bei Fällen von kardialer Insuffizienz durch Morphuiminjektion. FILEHNE (1874), HEIDENHAIN, LANGENDORFF und andere erreichten es beim Tier nach Injektion verschiedenster Substanzen wie Morphinum, Chloral, Ammoniumcarbonat, Schwefelwasserstoff, Muscarin und Digitaline. NOLF (1902) sah sie nach Peptoninjektionen auftreten. ROBERTS (1921) gelang es, sie mittels intravenöser Injektionen von Adrenalin, Pituitrin und Bariumchlorat hervorzurufen. Mosso beschrieb sie bei der Bergkrankheit, wobei er sich jedoch über ihre Bedeutung täuschte.

Eine genaue Erklärung wurde erst 1905 von PEMBREY und ALLEN gegeben. Beide zeigten, daß eine *Einschränkung des Sauerstoffes und die Einatmung einer an Kohlensäure reichen Luft der Periodizität der Atmung unterdrückten*. Diese Beobachtung PEMBREYS und ALLENS stellte lange Zeit die einzige Erklärung der Pathogenese des CHEYNE-STOKES Phänomens dar. Die Frage ist von DOUGLAS und HALDANE (1909) dann wieder aufgenommen worden, denen es gelang, durch Experimente beim Menschen die Periodizität der Atmung mit Hilfe zweier verschiedener Prozesse wieder herzustellen.

Läßt man ein in Ruhe befindliches Individuum während zwei Minuten eine forcierte Atmung ausführen, so wird diese von einer Apnoe von ebenso langer Dauer gefolgt und dann durch 5 oder 6 periodische Atmungen abgeschlossen. Analysiert man die alveoläre Luft zu verschiedenen Zeitpunkten der Hyperpnoe, der Apnoe und der periodischen Atmung, so kann man sich ein Bild machen von den Einflüssen, denen das Atemzentrum unter diesen außergewöhnlichen Bedingungen unterworfen ist.

Vor der willkürlichen Hyperpnoe ist die alveoläre Sauerstoffspannung ungefähr 100 mm. Am Ende der Hyperpnoe ist sie beträchtlich gesteigert (140 mm) und am Ende der Apnoe fällt sie bis 35 mm. Die Kohlensäurespannung beträgt während der normalen Atmung 40 mm, am Ende der Hyperpnoe fällt sie auf 15 und am Ende der Apnoe steigt sie nur bis 37 mm an. Je mehr die Sauerstoffspannung während der Apnoe fällt, um so niedriger ist auch die Kohlensäurespannung im Moment des Wiederbeginns der respiratorischen Bewegung. Im Augenblick der ersten Inspiration nach der Apnoe wirkt auf das Atemzentrum ein intensiver Sauerstoffmangel, der schon durch eine deutliche Cyanose aller Glieder erkenntlich ist. Dies ist der Grund warum der HERING-BREUERSche Reflex in einem Moment ausgelöst wird, wo die alveoläre Kohlensäurespannung noch erniedrigt ist.

Läßt man nämlich am Ende der hyperpnoischen Periode einige Liter Sauerstoff einatmen, so daß während der Apnoe die alveoläre Sauerstoffspannung nicht unter den Normalwert fallen kann, dann beobachtet man einige äußerst interessante Erscheinungen; 1. die Apnoe ist bedeutend verlängert, 2. tritt die Respiration wieder auf, so ist sie nicht mehr periodisch, 3. die ersten Atembewegungen beginnen, wenn die alveoläre Kohlensäurespannung 48 mm Hg beträgt.

Aus diesen Experimenten kann man schließen, daß die *Atmung sehr wohl an einen Sauerstoffbedarf gebunden* ist. Aber sie führen noch zu einer viel allgemeineren Beobachtung. Man hat gesehen, daß gewisse Autoren angeben, die Apnoe sei eine Lähmungserscheinung des Atemzentrums durch die wiederholte Einwirkung von Lungendehnung. Obgleich, wie wir gesehen haben, dies

nicht das *Primum movens* der Apnoe ist, so scheint dieser Faktor doch Einfluß zu haben. Im Augenblick, wo die Atmung wieder einsetzt, stand das Atemzentrum schon länger unter dem Reiz eines Sauerstoffmangels, der unter gewöhnlichen Bedingungen eine Hyperpnoe ausgelöst hätte.

Man muß also annehmen, daß *während der Apnoe eine gewisse Erschlaffung des Atemzentrums besteht*. Die Überventilation mittels Sauerstoff bringt uns noch einen anderen Beweis: ist der Sauerstoffbedarf durch diese künstliche Maßnahme behoben, so ist die Reizschwelle für die rhythmischen Atembewegungen eine höhere als normalerweise (48 mm), woraus man auf eine gewisse Lähmung der bulbären Zentren schließen kann.

DOUGLAS und HALDANE deuten das Phänomen auf eine andere Weise. Um den Anstieg der alveolären Kohlensäure am Ende einer auf Sauerstoffüberventilation folgenden Apnoe zu erklären, nehmen sie an, daß die *Kohlensäure sich schneller in den Alveolen als im Atemzentrum anhäuft*. Da die Zirkulation während der Apnoe sehr verlangsamt ist (HENDERSON), ist diese These sehr unwahrscheinlich, denn man muß hier einen Anstieg der Kohlensäure im Atemzentrum annehmen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß das Ende der Apnoe an das Sauerstoffbedürfnis gebunden ist, denn die ersten Atembewegungen treten in einem Augenblick auf, in dem die Reizschwelle der Kohlensäure noch unter dem Normalwert ist. Daneben muß man annehmen, daß das Atemzentrum mehr oder weniger erschläfft ist, denn schaltet man den Sauerstoffmangel aus, so muß die Kohlensäurespannung anstatt nur bis 40 bis auf 48 mm ansteigen, um auf das Atemzentrum einzuwirken. Von diesen beiden augenscheinlich antagonistischen Faktoren, beherrscht der Sauerstoffbedarf das Bild.

Die Empfindlichkeit des Atemzentrums ist übrigens sehr verschieden bei den einzelnen Menschen und variiert ebenfalls beim einzelnen nach den Umständen. Abgesehen von dem pulmonären Gasaustausch hängt sie auch von den Zirkulationsverhältnissen im Bulbus ab und vom Allgemeinzustand der Gesundheit. Man versteht, daß aus diesen Gründen, man aus einer einfachen Gasanalyse noch keinerlei Schlüsse auf das tatsächliche Sauerstoffbedürfnis, auf das das Atemzentrum anspricht, ziehen kann.

Wir müssen uns jetzt mit der *Ursache der Periodizität selbst* befassen. Im Augenblick wo die Atembewegungen wieder auftreten, nimmt das durch den Sauerstoffmangel des Blutes vorzeitig gereizte Atemzentrum seine rhythmische Tätigkeit wieder auf. Dadurch steigt augenblicklich die Sauerstoffspannung im Blut wieder an; und der Reiz durch Sauerstoffmangel auf das Atemzentrum fällt weg. Diese Überventilation verursacht eine Ausscheidung der Kohlensäure, so daß deren Spannung wieder auf einen Wert unterhalb der Reizschwelle fällt und schließlich beginnt die Apnoe wieder, bis der Sauerstoffmangel das Atemzentrum zu einer neuen Atmung reizt. Dabei häuft sich die von den Geweben gebildete Kohlensäure in den Lungen an, die periodische Atmung wird immer weniger deutlich, und der normale Rhythmus beginnt wieder.

Um das Bild zu vervollständigen, will ich kurz auf *zwei andere Versuche* von DOUGLAS und HALDANE hinweisen, die die Gründe der periodischen Atmung im einzelnen erklären.

1. Erfolgt die Überventilation mit einer an Sauerstoff armen Luft, so ist die erste Apnoe verkürzt, die zweite dagegen verlängert, was sich dadurch erklärt, daß während der ersten hyperpnoeischen Periode sich die Lungen mit einem Gas gefüllt haben, das an Sauerstoff reicher ist als die Luft der ersten forcierten Atmung.

2. Läßt man zu Beginn der ersten Apnoe eine Inspiration machen mit einem an Kohlensäure reichen Gemisch (10⁰/₀), so setzen die respiratorischen Bewegungen (nach so langer Zeit wie das arterielle Blut benötigt um zum Atemzentrum zu gelangen) wieder ein und werden aber nach wenigen Augenblicken von einer sehr langen Apnoe gefolgt. Dann setzt die periodische Atmung wieder ein. Dieses Phänomen erklärt sich von selbst. Unter dem Einfluß der inhalierten Kohlensäure wird die Reizschwelle für das Atemzentrum plötzlich erreicht und sogar überschritten; daraus folgt Hyperpnoe, sekundäre Ausscheidung der Kohlensäure und Apnoe. Im Augenblick, wo die Respiration spontan wieder einsetzt, bestehen wieder dieselben Verhältnisse wie zuvor.

Ein *anderes Mittel*, die *periodische Atmung zu erzeugen*, ist von denselben Autoren angegeben. Man läßt die Versuchsperson durch ein etwa 2 Meter langes Rohr von 2 cm Durchmesser atmen, an dessen proximalen Ende eine mit Chlorkalk gefüllte Vorlage angebracht ist, in der die ausgeatmete Kohlensäure gebunden wird. Durch die enorme Vermehrung des toten Raumes nehmen die ersten Atemzüge lediglich die von ihrer Kohlensäure befreite Expirationsluft wieder auf. Die Einatemluft ist also bald an Sauerstoff arm, deshalb entsteht eine Hyperpnoe, die wiederum bewirkt, daß das Gemisch im Rohre ausgewechselt wird gegen gewöhnliche atmosphärische Luft. Diese Hyperpnoe hat aber auch eine Verminderung der alveolären Kohlensäure mit sich gebracht; es entsteht deshalb eine Apnoe, die wiederum von einer sekundären Hyperpnoe gefolgt wird, im Augenblick, wo das Atemzentrum einen neuen Sauerstoffmangel empfindet usw.

Bringt man am distalen Ende des Rohres eine Sauerstoffbombe an, so hört die periodische Atmung sofort auf.

Wird die Kohlensäure nicht von Chlorkalk resorbiert, so entsteht keine Apnoe, an ihre Stelle tritt eine Periode mit kürzerer Atmung und das ganze Bild besteht in Perioden mit Hyperpnoe und solchen mit normaler Atmung.

Dieser Respirationsmodus entsteht dadurch, daß auch durch die Hyperpnoe die Kohlensäure nicht unter die Reizschwelle sinkt, gleichzeitig aber in den Lungen genügend Sauerstoff angesammelt wird, um die Atmung vorübergehend normal werden zu lassen.

Man wird nun auch verstehen, warum es PEMPBEY und ALLEN gelungen ist, das CHEYNE-STOKESSche Phänomen durch Einatmen von kohlensäurereicher Luft zum Verschwinden zu bringen. Durch diese Überhäufung mit Kohlensäure gereizt, beschleunigt das Atemzentrum die Atmung, was wieder zur Folge hat, daß die Sauerstoffspannung im Blut und in den Lungen erhöht wird.

Aus diesen zahlreichen Beispielen ersieht man, daß die *periodische Atmung an den Sauerstoffmangel gebunden* ist. Diese Auffassung erklärt auch die Häufigkeit der CHEYNE-STOKESSchen Atmung im Gebirge und bei kardialen Krankheiten. Durch ein Hindernis der Blutzirkulation (cerebrale Blutung, kardiale Dekompensation, Koma) oder durch Verminderung der Sauerstoffabsorption (niedriger atmosphärischer Druck, pathologische Veränderung des Lungenfilters) tritt eine CHEYNE-STOKESSche Atmung auf.

Zu diesen Erscheinungen muß man unserer Meinung nach noch eine Bemerkung über die *relative Ermüdung des Atemzentrums* hinzufügen, denn um in der Apnoe zu verbleiben, muß das Atemzentrum bis zu einem gewissen Grade erschlaft sein. Tatsächlich gibt es eine ganze Anzahl von Individuen, deren *Atemzentrum übernormal empfindlich* ist; bei ihnen tritt, sobald sie in die Höhe versetzt werden, eine kurze und oberflächliche Atmung auf, die das letzte Stadium der Reaktion des Respirationsapparates auf Sauerstoffmangel darstellt. Durch Annahme dieser Erschlaffung versteht man auch, daß Morphium und Hypnotika im allgemeinen das Auftreten der CHEYNE-STOKESSchen Atmung begünstigen, dadurch, daß sie die Atmung und auch die Zirkulation unterdrücken. Man kennt schließlich auch die Trägheit des Atemzentrums bei Kindern, die ihre Atmung während einer beträchtlichen Zeit anhalten können. Bei ihnen ist das CHEYNE-STOKESSche Phänomen derart häufig, daß es vielleicht sogar physiologisch ist. Was die

intravenösen Injektionen von Adrenalin, Pituitrin und Bariumchlorat anbelangt, so besteht ihre Wirkung nach ROBERTS in rhythmischen Veränderungen der Gefäßvolumen.

So zahlreich auch die obenerwähnten Tatsachen sind, so genügen sie doch *nicht*, um alle verschiedenen Arten des CHEYNE-STOKESSchen Phänomens zu erklären.

Erst kürzlich haben wir (DAUTREBANDE und E. DELCOURT 1928, DAUTREBANDE und REGNIER 1929) die Frage neu aufgegriffen und sind zu der Ansicht gekommen, daß es *vier große Kategorien von CHEYNE-STOKESScher Atmung* gibt.

1. Der *Cheyne-Stokes aus Sauerstoffmangel im Blut*, der eben länger erörtert wurde.

2. Der *Cheyne-Stokes durch Müdigkeit*, der auftritt, wenn man der Atmung längere Zeit einen Widerstand entgegensetzt und den man selbst bei reiner Sauerstoffatmung beobachten kann.

3. Der *zirkulatorisch bedingte Cheyne-Stokes* bei kardialen Erkrankungen, der aus einem Sauerstoffmangel durch Verlangsamung der Zirkulation entsteht. Die Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes ist bei ihm absolut normal. Er wird durch Sauerstoffatmung nicht verändert, aber verschwindet bei Anwendung eines Analeptikums mit schneller Wirkung, wie z. B. des Camphers in einer salicylsauren Lösung (HEXETON).

4. Der *Cheyne-Stokes, der gleichzeitig durch Sauerstoffmangel und zirkulatorisch bedingt ist*. Er beruht sowohl auf einem arteriellen Sauerstoffmangel als auch auf gleichzeitiger zirkulatorischer Störung; er wird weder durch Sauerstoffinhalation allein, noch durch alleinige Anwendung von löslichem Campher beeinflusst, aber die Anwendung beider Methoden gleichzeitig hat Aussicht auf Erfolg. (Wir werden hierauf im Kapitel über den respiratorischen Sauerstoffbedarf zurückkommen.)

VI. Die oberflächliche Atmung.

Reduziert man den Sauerstoffgehalt der Inspirationsluft noch weiter (bis 10%), so folgt auf die periodische Atmung schnell ein anderer Atmungstyp. Die Atmung wird kurz, schnell und oberflächlich. Die CO₂-Schwelle ist sehr niedrig, und das Auslösen des HERING-BREUERSchen Reflexes erfolgt in sehr verkürzten Intervallen.

Der Grund für diesen neuen Zustand ist sowohl in der Erschlaffung des Atemzentrums als auch in organischen Störungen, zu denen der Sauerstoffmangel im Gewebe führt, zu suchen. (BARCROFT hat gezeigt, daß eine Sauerstoffarmut zu nervösen Schädigungen, sogar zur vollkommenen Lähmung führen kann.)

Es ist notwendig, auf die Charakteristika dieser Atmungsart näher einzugehen, denn mit ihrer Hilfe ist es HALDANE, MEAKINS und PRIESTLEY (1919) gelungen, eine ganze Anzahl von Problemen zu lösen.

Läßt man den partiellen Sauerstoffdruck der Einatemungsluft bei seinem normalen Wert, und vermindert mittels eines geeigneten Apparates die bei jeder Respiration eindringende Luftmenge, so entsteht zunächst eine oberflächliche Atmung, die jedoch nach einiger Zeit periodisch wird. Man stellt also wieder fest, daß das Auftreten der periodischen Atmung an die Sauerstoffarmut gebunden ist. (Es genügt, während der experimentell erzeugten oberflächlichen Atmung einige Liter Sauerstoff atmen zu lassen, und die Periodizität

verschwindet sofort wieder.) Die Sauerstoffarmut führt also zu oberflächlicher Atmung, die ihrerseits wieder zu Sauerstoffmangel führen muß. Dies ist ein *Circulus vitiosus*, dem man in der respiratorischen und zirkulatorischen Pathologie häufig begegnet.

Analysiert man während dem ebenerwähnten Versuch die Alveolärluft der absichtlich oberflächlich atmenden Versuchsperson, so stellt man einen hohen Sauerstoffgehalt dieser Alveolärluft fest, während gleichzeitig, nach der Cyanose zu schließen, in den Geweben ein großer Sauerstoffmangel besteht.

Um diese Widersprüche zu erklären, muß man sich darüber klar werden, daß die Lunge sich nicht entfaltet wie eine Blase, die man aufbläst, sondern eher wie ein Schirm, den man entfaltet. Dadurch sind einige Gebiete (direkt unter der Pleura und am Diaphragma) besser durchlüftet als die nahe am Hilus gelegenen. Auch sind die Partien der Basis besser ventiliert als die Spitzen. Und von den gut ventilierten Gebieten sind die paradiaphragmatischen und die lateroanterioren subpleuralen am besten durchlüftet, während die mediastinalen und dorsalen schon zu den schlecht ventilierten Partien gehören.

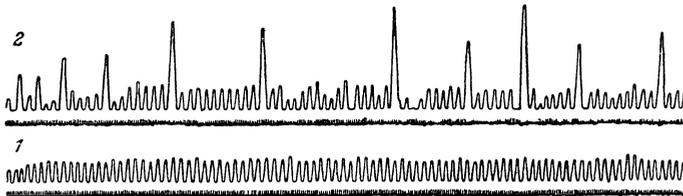


Abb. 4. 1. Normale Atmung, 2. Einfluß von Einschnürung des Thorax auf die Atmung. (HALDANE, MEAKINS und PRIESTLEY.)

Da die Blutversorgung in den gut wie in den schlecht ventilierten Gebieten dieselbe ist, so entsteht ein *Gemisch von gut und schlecht oxydiertem arteriellen Blut*. Denn von den schlecht ventilierten Teilen, wo Sauerstoff sich nur schwer erneuert, fließt das Blut in die Vena pulmonales, ohne vollständig arteriell geworden zu sein. Die Dissoziationskurve des Sauerstoffs im Blut zeigt, daß die gut ventilierten Teile das respiratorische Defizit der andern nicht decken können. Im Kapitel der Gase des Blutes sei auf diese Frage näher eingegangen.

Die Alveolarluft, die man unter diesen Umständen erhält, stellt auch das Mittel zwischen gut und schlecht ventilierten Teilen dar. Auf Grund der starken Durchlüftung einzelner Teile kann jedoch der Durchschnittswert der Alveolarluft eine normale Sauerstoffspannung besitzen, trotz gleichzeitiger Sauerstoffarmut des Blutgemisches. Diese zeigen auch die Analysen des arteriellen Blutes (MEAKINS und DAVIES 1920).

Die alveoläre Kohlensäurespannung ist nach einer gewissen Zeit stark erniedrigt. Warum dieser Unterschied zwischen Sauerstoff und Kohlensäure? Die Kohlensäure ist außergewöhnlich diffusibel (25mal mehr als der Sauerstoff), ihre Dissoziation im Blut erfolgt leicht und ist den im menschlichen Körper befindlichen Spannungen vollkommen angepaßt (Abb. 8). Daraus folgt, daß die Überventilation der gut durchlüfteten Zonen nicht nur eine Kohlensäureanhäufung verhindert, sondern sogar die mittlere Spannung der Kohlensäure im arteriellen Blut sinken läßt.

Die Tatsache, daß die Alveolarluft eines bestimmten Gebietes stark von der Zusammensetzung des Alveolarluftgemisches abweichen kann, wirft neues Licht auf den Mechanismus der verschiedenen Respirationsstörungen.

Die Klinik lehrt, daß Kranke mit kardialen oder respiratorischen Störungen über Zunahme ihrer Beschwerden in horizontaler Lage klagen. Die vorher erwähnten Autoren haben den Einfluß der Lage des gesamten Körpers, und vor allem die Statik der Lungen genauer untersucht. Sie fanden, daß selbst bei gesunden Menschen der Wechsel von sitzender in liegender Lage zu einer Veränderung der Respiration, in einigen Fällen sogar zu einer periodischen

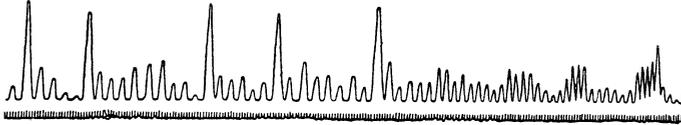


Abb. 5. Atmung in Horizontallage.

Atmung führen kann (s. Abb. 5). Es scheint also, als ob diese letztere Lage die Unregelmäßigkeit der Lungendehnung begünstigt und zur Sauerstoffarmut führen kann.

Es ist mittels Durchleuchtung festgestellt worden, daß das Zwerchfell in horizontaler Lage bedeutend tiefer steht. Da ein Senken der Zwerchfellkuppe um 3 cm schon genügt, um 500 ccm Luft in die Lunge eindringen zu lassen, so kann man sich vorstellen, daß die kleinste Störung im Spiel der Zwerchfellkuppen einen Einfluß auf die Beschaffenheit des arteriellen Blutes haben muß. Man wird auch verstehen, warum die Kranken mit kardialen Leiden (die durch

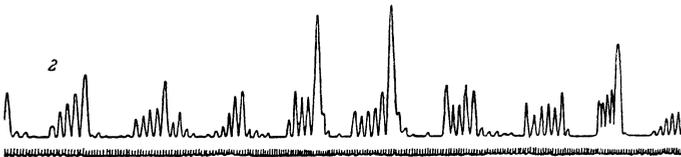


Abb. 6. Derselbe Fall und dieselbe Haltung wie in Abb. 5, nur wurde der Thorax durch ein Korsett komprimiert. (HALDANE, MEAKINS und PRIESTLEY.)

eine Zirkulationsverlangsamung schon an Sauerstoffmangel leiden, und die deshalb schon eine Tendenz zur oberflächlichen Atmung haben) schlecht ein neues Sauerstoffdefizit durch horizontale Lage vertragen. Die Orthopnoe erklärt sich also von selbst.

Jene Autoren bekräftigen ihre Theorien noch, indem sie das Abdomen komprimierten, oder die Rippen mittels eines engen Korsetts zusammenschnürten. Unter diesen Bedingungen und vor allem in horizontaler Lage tritt bald eine periodische Atmung auf (Abb. 4 und 6).

Damit besitzt man auch die Erklärung für die nächtliche Verschlimmerung bei Bronchitikern, Emphysematikern und bei Asthmatikern, bei denen die Starrheit des Thorax oder die bronchiale Einschränkung schon normalerweise eine einheitliche Verteilung der Einatemungsluft verhindern. Dasselbe gilt auch für die respiratorischen Erscheinungen der Bergkrankheit. Es ist bekannt, daß die CHEYNE-STOKESSche Atmung vor allem in der Nacht auftritt,

bei nicht aklimatisierten Individuen, die sich während des Tages vollkommen wohl fühlten.

Diese wenigen Betrachtungen genügen, um die Rolle des Sauerstoffmangels zu beleuchten. Wir werden jetzt seine Zusammenhänge mit einem anderen Phänomen suchen, nämlich Ermüdung. Ihre respiratorischen Erscheinungen sind sich sehr ähnlich.

VII. Die Ermüdung.

Man hat im III. Kapitel die Reaktion des Atemzentrums auf die bruske und totale Unterbrechung der Respiration gesehen. Bringt man, anstatt plötzlich das respiratorische Gleichgewicht zu stören, einen Widerstand in das broncho-pulmonale System, so treten nacheinander verschiedene Symptome von großer Wichtigkeit auf.

Wir werden zunächst mit DAVIES, HALDANE und PRIESTLEY (1919) auf die Auswirkung eines starken Widerstandes eingehen.

Die Autoren haben festgestellt, daß die erste Wirkung eines starken Widerstandes die Atembewegungen tiefer werden läßt, ihre Frequenz vermindert, und daß gleichzeitig die alveoläre Kohlensäurespannung ansteigt. Diese verschiedenen Erscheinungen haben einen gemeinsamen Ursprung. Der Widerstand verzögert zunächst den Moment der Lungendehnung, der nötig ist, um die Inspiration abzubrechen. Während dieser Zeit und auf Grund der Verzögerung häuft sich die Kohlensäure in den Alveolen an; wodurch die Amplitude der Atembewegungen vergrößert wird. Dieser Anstieg der alveolaren Kohlensäure verstärkt, wie man weiß, die Kraft der Atembewegung, was zur Wiederherstellung der normalen Atemfrequenz führt. Da diese Frequenz jedoch in Gegenwart eines genügenden Widerstandes nicht bestehen kann, entsteht eine neue Atmungsweise:

- a) Langsamer durch den Widerstand.
- b) Tiefer durch die Kohlensäureanhäufung.

Läßt man den Widerstand längere Zeit einwirken, oder ist er sehr stark, so tritt eine beschleunigte oder oberflächliche Atmung auf, die in einer Asphyxie endet. Die Atembewegungen fallen zusammen, das Atemzentrum ist in seinem Gleichgewicht gestört und die Ohnmacht droht.

Die Folge dieser Phänomene erinnert an den Circulus vitiosus der Sauerstoffarmut, die zu oberflächlicher Atmung führt und dadurch wieder Sauerstoffmangel bedingt.

Die oberflächliche Atmung bei Anwendung eines Widerstandes ist jedoch nicht durch Sauerstoffarmut bedingt, da sie auch bei Anwendung dieses Gases auftritt. Nach Verlauf einer allerdings sehr kurzen Zeit tritt sekundär Sauerstoffarmut auf, wie man aus der Cyanose der Gewebe ersehen kann.

Daß andererseits die Sauerstoffarmut beim Auftreten dieser Erscheinungen eine Rolle spielen kann, ist durch folgende Tatsachen erwiesen: Läßt man eine Versuchsperson eine sauerstoffarme Luft atmen, so tritt die oberflächliche Atmung viel schneller auf. Gibt man unter diesen Umständen dann plötzlich Sauerstoff, so wird die Atmung augenblicklich tief und langsam. Läßt man die Versuchsperson während des Versuches eine leichte Arbeit verrichten, so tritt die oberflächliche Atmung viel schneller auf als in der Ruhe.

Diese Angaben werfen Licht auf die identische Wirkung von Sauerstoffarmut und Ermüdung. Die engen Beziehungen zwischen diesen beiden werden klar. Welches auch die Ursache der oberflächlichen Atmung sein mag, ob sie an Sauerstoffarmut an sich oder Ermüdung des Atemzentrums gebunden sei, das Resultat ist das gleiche: Der Sauerstoffmangel wird größer, die Atembewegung unregelmäßig, das Zentrum verliert seine Kraft und kommt aus dem Gleichgewicht.

Beschäftigen wir uns jetzt mit den *Einflüssen eines schwachen respiratorischen Widerstandes*, wie ihn DAUTREBANDE (1924) studiert hat. Die *Wirkung* der schwachen Widerstände ist eine *3fache*: 1. zunächst tritt, wie bei Anwendung von großen Widerständen, ein Anstieg der alveolären Kohlensäure ein, 2. bleibt die Atemfrequenz eine normale, obgleich 3. die Atmung tiefer wird.

Man kann sich diese drei Phänomene folgendermaßen erklären: Auf Grund des Widerstandes ist das Auftreten des HERING-BREUERSCHEN Reflexes verzögert, dadurch kann sich die Kohlensäure in den Alveolaren anhäufen. Dieser

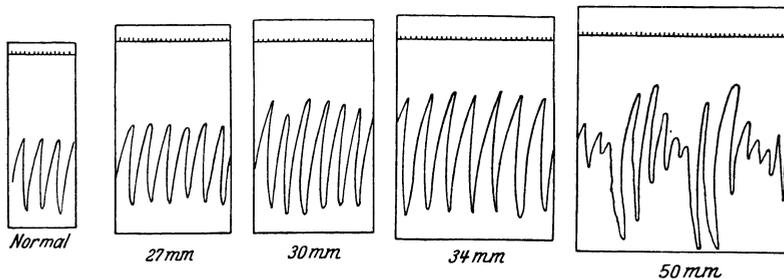


Abb. 7. Zeigt die zunehmende Tiefe der Atembewegungen ohne Rhythmusänderungen bei der steigenden Einwirkung schwacher Widerstände. Die Zahlen 27, 30 und 34 geben nicht den genauen Widerstand an, bei der angewendeten Apparatur war der tatsächliche Widerstand erheblich schwächer.

Anstieg der Spannung vermehrt die Amplitude der Atmung ebenso wie die Energie der Atembewegungen. Dieser Kraftanstieg ist genügend um die normale Frequenz wieder auftreten zu lassen. Das neue Bild ist also charakterisiert durch eine normale Frequenz, durch eine Vertiefung der Atembewegung und daraus folgend eine Steigerung des respiratorischen Debits. Abb. 7 zeigt die Veränderung, die während eines schwachen, sich langsam steigernden Widerstandes auftritt.

Läßt man nach und nach diesen Widerstand anwachsen, so sieht man bald ein anderes wichtiges Phänomen auftreten, die CHEYNE-STOKESSCHE *Atmung*.

Wenn man die graphischen Aufzeichnungen betrachtet, so sieht man, daß in einem gegebenen Moment die Lunge, ermüdet gegen den Widerstand anzugehen, die Atmung beträchtlich einschränkt. Darauf folgt dann wieder eine Periode der Hyperpnoe und von da an bleibt die Atmung periodisch. Damit ist wieder das enge Zusammenspiel der Ermüdung und des Sauerstoffmangels erwiesen.

Läßt man nach dem Auftreten des Cheyne-Stokes den Widerstand noch weiter einwirken, so führt das in der Regel zur Dekompensation, die bei einigen Individuen ohne vorhergehende respiratorische Verlangsamung eintreten kann. Das beweist, daß das längere Einwirken eines kleinen Widerstandes zu denselben Ergebnissen führen kann, wie die Anwendung eines großen Widerstandes.

Das ist, von individuellen Veränderungen abgesehen, die kurze Zusammenfassung aller respiratorischen Phänomene bei Anwendung eines Widerstandes. Die Widerstände oder die Gründe für eine Ermüdung können verschiedener Art sein. Hindernisse in den oberen Respirationswegen oder in den Bronchien, zu starke Volumenvermehrung der bei Sauerstoffmangel zu atmenden Luftmenge, Schwäche der Thoraxmuskeln, Thoraxdeformation, Infektionskrankheiten mit Intoxikation und Erschlaffung des nervösen Tonus, Anästhesie, Hämorrhagie, Shock und andere.

Aus diesen wenigen Beispielen kann man sich ein Bild machen über die Mannigfaltigkeit der Mechanismen, die sich gegenseitig verstärken können und so in kurzer Zeit zur oberflächlichen Atmung, zur Sauerstoffarmut, zur Dekompensation des Atemzentrums und zum Tod führen können.

VIII. Die Ausbreitung der Luft in den Lungen.

Bevor wir das Kapitel der Atmung beschließen, sind noch einige Worte zu sagen über die Ausbreitung der Luft in den Alveolen, wo der eigentliche Sitz des Gasaustausches ist. Dazu müssen wir uns über den Begriff des „toten Raumes“ klar werden und dann erst auf die Verteilung der Luft in den Lungen zurückkommen.

Die Ausatemungsluft ist ein Gemisch von atmosphärischer Luft, die in den Bronchien zurückgeblieben war und von alveolärer Luft. Wegen der physiologischen Beschaffenheit der Wände der Bronchien ist die in ihnen enthalten gewesene Luft in ihrer Zusammensetzung nur wenig verändert. Daraus folgt, daß dieser Raum für den eigentlichen Gasaustausch nutzlos ist. Am Ende der Expiration ist dieser „tote Raum“ zum großen Teil mit Alveolarluft ausgefüllt, dadurch erklärt sich, daß die Expirationsluft weniger Kohlensäure enthält als die Alveolarluft.

LOEWY (1891) stellte an der Leiche fest, daß die Mundhöhle, der Pharynx, die Luftröhre, die Bronchien und Bronchiolen 145 ccm Raum darstellen.

Er beobachtete jedoch, daß auch wenn die Expirationsluft weniger als 145 ccm betrug, sie schon Kohlensäure enthielt, und daß diese bei tieferer Atmung proportional ansteigt. Der Grund dafür ist folgender: Passiert die Luft ein Röhrensystem, so ist der axiale Luftstrom bedeutend schneller als der periphere (HENDERSON, CHILLINGWORTH und WHITNEY 1915). Daraus resultiert, daß die Alveolarluft bei einer Expiration nicht einfach die Luft des toten Raumes vor sich herstößt, sondern sich zunächst einmal mit ihr mischt. Bevor die Zusammensetzung der Ausatemungsluft konstant ist, muß eine größere Menge ausgestoßen sein als die dem toten Raum entsprechende.

Eine wichtige Frage ist lange zu lösen gewesen: *Hat dieser tote Raum einen anatomischen oder einen physiologischen Wert? Ist er unveränderlich oder variiert er unter gewissen Bedingungen?*

Um den Wert des toten Raumes zu bestimmen, haben DOUGLAS und HALDANE (1912) eine durch LOEWY aufgestellte These umgestoßen. Wir werden aber zunächst auf letztere eingehen. LOEWY meinte, wenn man einerseits die Zusammensetzung der Respirationsluft und andererseits die Kapazität des toten Baumes kenne, so könne man auf die Zusammensetzung der Alveolarluft schließen.

Ist der tote Raum unveränderlich, so stimmt diese Theorie. Wir wollen sehen, ob sie auch der Wirklichkeit entspricht.

Man kennt die morphologische Beschaffenheit der tiefer gelegenen respiratorischen Oberfläche. Die Anatomie dieser Zonen ist eine derartige, daß die Alveolarsäckchen lediglich von der darin enthaltenen Luft ventiliert werden. Daher ist die daraus herrührende Luft in ihrer Zusammensetzung konstant. Diese Alveolarsäcke sind durch kleine Kanälchen mit den Atrii und den Infundibuli verbunden. Diese besitzen schon bedeutend weniger Alveolen und haben folglich den doppelten Zweck der respiratorischen Oberfläche und der Kanalisation. Höher noch befinden sich die Bronchiolen, deren Wände nur ganz spärliche Alveolen besitzen. Die Bronchiolen, die Infundibuli und die Atrii enthalten also eine Luft, die sich nach der Tiefe zu immer mehr der der Alveolarsäcke angleicht. Da andererseits die Wände der Infundibuli, der Atrii dieselbe anatomische Struktur besitzen als die Alveolarsäcke, so besitzen sie auch dieselbe Dehnbarkeit.

Es ist daher einleuchtend, daß je tiefer die Respiration sein wird, um so mehr werden sich diese beiden Räume (Atrii und Infundibuli) ausdehnen, um so besser werden sie ventiliert werden und um so mehr atmosphärische Luft werden sie enthalten. Mit andern Worten: Je größer die Ausdehnung des Thorax, um so mehr frische Luft enthalten sie, um so mehr wird deren Zusammensetzung sich von der Luft der Alveolarsäcke unterscheiden und der der atmosphärischen Luft ähneln. Um so größer wird aus demselben Grund der tote Raum sein.

Anstatt den Kohlensäuregehalt der Alveolarluft aus dem Verhältnis von Expirationsluft und totem Raum zu berechnen, wie es LOEWY, HENDERSON CHILLINGWORTH und WHITNEY (1915) taten, bestimmten DOUGLAS und HALDANE die Größe des toten Raumes aus dem Verhältnis von Expirations- und Alveolarluft.

$$\begin{aligned} \text{T. R. für CO-Volumen jeder Atmung} & \left(\text{Volumen jeder Atmung} \frac{\text{CO}_2 \text{ ausgeatmet.}}{\text{CO}_2 \text{ alveolär}} \right). \\ \text{T. R. für O-Volumen jeder Atmung} & \left(\text{Volumen jeder Atmung} \frac{20,93 - \text{O}_2 \text{ ausgeatmet.}}{20,93 - \text{O}_2 \text{ alveolär}} \right). \end{aligned}$$

Diese Autoren zeigten, daß die Kapazität des toten Raumes mit der Dehnung des Thorax zunimmt. Sie kann von 100 ccm bis auf 1000 ccm und mehr steigen. Ihr mittlerer Wert ist 180 ccm. Man kann sie ansteigen lassen: durch willkürliche Lungendehnung, durch Einatmung einer an Kohlensäure reiche Luft oder durch eine starke körperliche Anstrengung (SIEBECK 1911, CAMPBELL, DOUGLAS und HOBSON 1914).

Indem sie sich damit der Meinung ZUNTZ anschlossen, behaupteten KROGH und LINDHARD 1913, der tote Raum sei nicht variabel, einerlei ob sich die Versuchsperson in Ruhe oder bei Arbeit befinde. Wenn man weiß, daß sie bei ihren Versuchen der Versuchsperson auch während einer Arbeit verboten hatten tiefer als gewöhnlich zu atmen, so wird man verstehen, daß sie zu diesem Resultat gelangten. HENDERSON und seine Mitarbeiter sind zu denselben Betrachtungen gekommen, wenn sie die gleichen Versuchsbedingungen annahmen.

Aus diesen Tatsachen wird es klar, daß der Zuwachs des toten Raumes bei der Hyperpnoe vor allem an eine passive und nicht an eine aktive Dilatation der Bronchien gebunden ist. Dieser Hinweis geschieht, weil verschiedene

Autoren lange annahmen, daß die Zunahme des toten Raumes durch eine aktive Dilatation der Bronchien bedingt sei.

Die eben erwähnten Tatsachen bestätigen diese Behauptung nicht, um so mehr, als die Bronchien und Bronchiolen fast starre Wände haben, die keine Dilatation ermöglichen. Läßt man nämlich einen Hund eine an Kohlensäure reiche Luft atmen, so findet man trotz starker Zunahme des toten Raumes keine Dilatation der Bronchien (DIXON). Alles dies bestätigt, daß die *Zunahme des toten Raumes während einer Lungendilatation auf der passiven Dehnung der Infundibuli und Atrii beruht*.

Wir haben uns so lange bei diesem Kapitel aufgehalten, da die Bestimmung des toten Raumes zur Berechnung der effektiven Lungenventilation sehr wichtig ist. Um diese effektive Ventilation zu errechnen, genügt es, von den Volumen jeder Respiration den Wert des toten Raumes abzuziehen und schließlich die Differenz mit der Anzahl der Respirationen in der Zeiteinheit zu multiplizieren.

Man muß auch bedenken, daß der tote Raum für die Kohlensäure unter gewöhnlichen Umständen kleiner ist als der für den Sauerstoff. Das beruht auf der außerordentlich guten Diffusion der Kohlensäure, die denselben Druck in den Atrii und in den Alveolarsäcken hat, während der Sauerstoff nur langsam in den gut ventilierten Zonen wie den Atrii resorbiert wird und nur in geringer Menge in das Blut eindringt.

Es gibt jedoch in der *Pathologie* einige Fälle, in denen der tote Raum des Sauerstoffes gleich oder selbst kleiner ist als der der Kohlensäure. Dies findet sich bei einer ganzen Anzahl von *Tuberkulösen* mit ausgedehnten Schädigungen (DAUTREBANDE 1923), bei *Emphysematikern* und *kardial Erkrankten* (MEAKINS, DAUTREBANDE und FETTER 1923; DAUTREBANDE 1926). Die einfache Annahme, daß der Organismus sich an die pathologischen Verhältnisse adaptiere, erklärt das Phänomen nicht und ich gebe hier einen möglichen Aufschluß. Bei allen diesen Kranken ist die Atmung häufig oberflächlich, fast immer unregelmäßig und ungleichmäßig und dadurch besitzt der Sauerstoff in den tieferen Gebieten einen niederen Druck als in den stark ventilerten Zonen. Die Kohlensäure dagegen besitzt durch ihre große Flüchtigkeit in den verschiedenen Gebieten denselben Druck (DAUTREBANDE 1926). Obgleich bei der Methode nach HALDANE und PRIESTLEY auch die Alveolarluft aus gut ventilerten Zonen stammt, so kann doch der für die Kohlensäure nach der gebräuchlichen Methode errechnete tote Raum als der tatsächlich für dieses Gas vorhandene betrachtet werden. Das stimmt nicht für den Sauerstoff. Der Druck dieses Gases in der nach HALDANE und PRIESTLEY erhaltenen Alveolarluft entspricht nicht der wirklichen Alveolarluft schlecht ventilierter Zonen, die bei diesen Kranken nicht ausgestoßen wird. Daraus folgt, daß durch die rasche Durchspülung der gut ventilerten Zonen ein geringerer Unterschied besteht zwischen dem mittels Haldane-Priestley erhaltenen alveolären und dem atmosphärischen *Sauerstoff*, als zwischen der alveolären und der ausgeatmeten Kohlensäure. Aus diesem Grund erscheint der tote Raum für den Sauerstoff kleiner als für die Kohlensäure.

Eine Bestätigung dieser Ansicht ergibt sich daraus, daß bei Lungentuberkulose und Pneumonie, die nach HALDANE und PRIESTLEY erhaltene alveoläre Luft eine höhere Sauerstoffspannung hat als das arterielle Blut, während der Gehalt

der Kohlensäure der Alveolarluft und des Blutes der gleiche ist (DAUTREBANDE 1926). Ein letztes Argument ist noch folgendes: Vergleicht man die Zahlen der Arbeit HALDANE-PRIESTLEYS (1919) über die experimentelle oberflächliche Atmung, so findet man, daß auch unter diesen Umständen der tote Raum für die Kohlensäure gleich oder kleiner als der für den Sauerstoff ist.

In Fällen von *Asthma*, (HENDERSON, CHILLINGWORTH und WHITNEY) von kardialen Erkrankungen und von *Emphysem* (MEAKINS, DAUTREBANDE) ist der tote Raum sowohl für Kohlensäure als auch für Sauerstoff vermindert. Das kann durch die mangelhafte Lungendehnung, die man bei diesen Krankheiten häufig findet, bedingt sein. Jedenfalls kann man nicht aus einer Einschränkung des toten Raumes im allgemeinen schließen. Im Verlauf einer oberflächlichen Atmung finden wir eine Verminderung des toten Raumes und können uns das erklären, zieht man jedoch den Zusammenhang zwischen totem Raum und Expirationsluft in Betracht, so ist er indessen relativ vergrößert. Normalerweise stellt er 30% der Ausatemungsluft dar, er kann im Verlauf einer oberflächlichen Atmung bis auf 50% ansteigen. Das Ansteigen des toten Raumes, zusammen mit der Herabsetzung der Reizschwelle für Kohlensäure, bildet den Grund zur Überventilation.

Wir werden uns im Verlauf dieser Arbeit nicht mit den normalen und pathologischen Veränderungen des Lungenvolumens beschäftigen (LUNDSGAARD und VAN SLYKE 1918). Es ist jedoch nicht zu vernachlässigen, da von ihm die Sauerstoffreserve des Organismus abhängt; aber eine gute Lungenventilation hängt viel mehr von der Anzahl der Alveolen als von ihrer gesamten Kapazität ab. Erinnt man sich an die Wirkungen einer experimentellen Einschränkung durch Korsett oder horizontale Lage, so wird man sich sofort über den Nutzen, den ein Organismus aus einer ausgiebigen Lungendehnung ziehen kann, klar.

Dieser Begriff der Unregelmäßigkeit der Lungendehnung gestattet einen guten Einblick in das, was KROGH (1914/15) die Diffusionskonstante eines Gases genannt hat. KROGH bestimmt diese Konstante, indem er eine gewisse Menge *Kohlenoxyd* einatmen läßt und mittels der Variationen in der Alveolarluft die Zeit bestimmt, die das Gas benötigt, um in das Blut zu dringen.

MARIE KROGH (1914/15) definiert die Diffusionskonstante des Sauerstoffs als die Menge (in Kubikzentimeter) des Gases, die bei einem Druck von 1 mm aus den Alveolen in das Blut übertritt. Diese Konstante ist nach dem Autor direkt proportional der Alveolarkapazität und der Permeabilität der Lungen.

Nach dem, was wir wissen, ist es klar, daß die Konstante von einem Menschen zum andern stark variiert. Unter anderem kann sie vor allem verändert werden durch einen Faktor, den die obengenannten Autoren nicht in Rechnung gezogen haben, nämlich die Art, wie die Lungen sich dilatieren. In der Tat: öffnen sich die Lungen bei jeder Inspiration tief und gleichmäßig, so wäre die absorbierte Sauerstoffmenge größer, als wenn nur ein begrenztes Gebiet an der Atmung teilnimmt. Verschiedene Tatsachen stützen diese Behauptung.

1. Man stellt z. B. fest, daß diese Konstante zunimmt sowie die Akklimatisierung im Gebirge erfolgt (HARROP 1923). Man bemerkt zur selben Zeit, daß sich der Thorax verändert hat, die Rippen sind nicht mehr so geneigt, sondern flacher geworden. Besteht kein Emphysem, so wird dadurch natürlich das

gleichmäßige Eindringen der Luft, sowohl in die basalen Teile als auch in die Spitzen begünstigt.

2. Man stellt im Verlauf der Akklimatisation auch fest, daß bei gesunden, nicht an Bergkrankheit leidenden Menschen mit gesundem Thoraxbau und normaler Lungendehnung die Diffusionskonstante vergrößert ist, während sie niedrig ist bei anderen, zwar sonst gesunden, aber von Bergkrankheit ergriffenen.

3. Diese Beobachtung ist sehr wichtig, vor allem, wenn man sie mit den Ergebnissen BRIGGS vergleicht (1920). Dieser Autor hat beobachtet, daß im Verlauf einer bestimmten Muskelarbeit ein eintrainiertes Individuum die absorbierte Sauerstoffmenge erheblich steigern kann, ohne daß die Menge der Einatemungsluft sehr ansteigen muß. Ein gesunder, aber nicht eintrainierter Mensch muß für die selbe Arbeit die Menge seiner Einatemungsluft beträchtlich erhöhen. Während dieser Anstrengung steigt im ersten Fall die Amplitude der Atmung, dagegen im zweiten Fall wird die Frequenz auf Kosten der Amplitude erhöht. Andererseits bemerken die ersteren keine Veränderung, während die andern ihre Kraft ansteigen fühlen und ihre Atmnot verschwinden sehen. Die ersteren verursachen eine gleichmäßigere Verteilung der Luft und bringen das durchfließende Blut in Kontakt mit einer größeren Menge sauerstoffreicher Luft. Die Zahlen von KROGH geben an, daß ein gesundes, nicht trainiertes Individuum eine Diffusionskonstante von 27 hat, während bei einem trainierten Menschen mit gleicher alveolärer Kapazität der Wert 43 beträgt.

Gewisse Krankheiten gehen mit einem Sinken der Diffusionskonstanten einher, so das bronchiale Asthma, das Emphysem, die Pneumonie und die Lungentuberkulose (M. KROGH). In allen diesen Affektionen, sei es auf Grund des dauernden Sauerstoffbedürfnisses, oder der Thoraxstarrheit, oder chronischer Ermüdung des Atemzentrums, wird die Lungendilatation besonders unregelmäßig. Man darf jedoch nicht vergessen, daß alle diese Krankheiten auch pathologische Veränderungen der Lungen aufweisen. Diese an sich könnten schon auf die Diffusion und von da über die Sauerstoffsättigung des Blutes auf den Tonus des Atemzentrums und schließlich auch auf die Lungendehnung einwirken.

Kurz, kein einziges respiratorisches Phänomen ist einfach und einseitig. Die *Atmung ist ein Komplex von verschiedenen ineinander übergehenden und voneinander abhängigen Mechanismen*. Dieses Ineinandergreifen finden wir nicht nur bei der Tätigkeit der Lungen, sondern auch im Blut und in den Geweben.

IX. Die Atmung jenseits der Lungen.

Um von den Lungen zu den Geweben, dem eigentlichen Sitz der Verbrennungen, und zurück zu kommen, haben der Sauerstoff und die Kohlensäure ein Transportmittel nötig: das Blut. Die im Blut in Lösung befindliche Menge eines Gases hängt natürlich ab von dem Alveolardruck dieses Gases. Die Gase sind nicht nur in Lösungen im Blut, sondern auch gebunden. Der Sauerstoff mit dem Hämoglobin als Oxyhämoglobine, die Kohlensäure mit den Salzen des Plasmas und der roten Blutkörperchen als Bicarbonate. Diese Verbindungen variieren je nach der Spannung dieser Gefäße, indem sie einer Kurve folgen, die man die Dissoziation der Kohlensäure und des Sauerstoffes nennt.

Um den Mechanismus der Diffusion der Gase in den Körper vollkommen zu verstehen, ist es vor allem notwendig, sich über die Art der Verbindungen der Kohlensäure im Blut klar zu werden. Wir werden uns daher kurz mit der Frage des Säure-Basengleichgewichtes beschäftigen, die einen großen Teil des Gasaustausches darstellt.

1. Die Wasserstoffionenkonzentration, das p_H .

Man weiß, daß nach der Theorie der elektrolytischen Dissoziation (der Ionentheorie) die Elektrolyte, und vor allem die Säuren und die Basen in ihren Reaktionen nicht in Form ihrer Moleküle auftreten, sondern als dissoziierte Ionen. HCl ist dissoziiert in H' und Cl' , KOH in K' und OH' .

Als Säuren oder Basen wirken sie lediglich durch die Anzahl der von ihnen gebildeten H' und OH' , mit andern Worten: in demselben Maße als sie in Ionen dissoziiert sind.

Man weiß auch, daß das reine Wasser bis zu einem gewissen Grade in H' und OH' aufgespalten ist:



Nach dem Gesetz der Massen gibt es ein konstantes Verhältnis zwischen den Molekülen und den Ionen des Wassers:

$$\frac{H' \times OH'}{H_2O} = K$$

Die Moleküle sind jedoch derart überwiegend, daß man den Nenner dieser Gleichung vernachlässigen kann und einfach sagt: $H \times OH' = K$ oder der Dissoziationskonstanten. Wenn K also bekannt ist, so genügt es, die Konzentration zu suchen, um die Reaktion des Gemisches zu errechnen. Man hat gefunden, daß $K = 1 \times 10^{-14}$ entspricht. Der Ausdruck 10^{-14} dient lediglich dazu, den Grad der Verdünnung auszudrücken; er gibt an, wie oft die Zahl, die er begleitet, durch 10 geteilt werden muß, um die Konzentration zu finden. Da in reinem Wasser H' und OH' in gleicher Anzahl vorhanden sind, muß jedes Ion eine Konzentration von 1×10^{-7} haben, d. h., daß die Konzentration der Ionen im Liter reinen Wassers 10^{-7} Gramm beträgt, oder daß ein Gramm ionisierter H' in 10 000 000 Liter reinen Wassers sind.

Es werden auch 17 g (Molekulargewicht = 16 + 1) OH-Ionen in 10 000 000 Liter reinen Wassers enthalten sein und eine derartige Lösung ist dann neutral.

Das Produkt aus H und OH' bleibt konstant ($K = \text{konstant} = 10^{-14}$) auch wenn man dem Wasser Säuren oder Basen zufügt. Im ersteren Falle wird die Konzentration an H-Ionen zunehmen, die an OH' jedoch im selben Maße abnehmen, so daß das Produkt aus beiden doch immer 10^{-14} bleibt. Nehmen wir als Beispiel eine starke Säure (die Salzsäure) in zehntel Lösung ($1/10$ N-HCl ist eine Lösung die in einem Liter $1/10$ des Molekulargewichtes in Gramm enthält). Wenn man annimmt, daß die Salzsäure zu 100% gelöst sei, so ist die H-Ionenkonzentration 1×10^{-1} . In einer $1/100\,000$ N-Lösung wird sie 1×10^{-5} sein. Die OH-Ionenkonzentration ist dann im ersten Falle 10^{-13} , im zweiten 10^{-9} und das Produkt ist immer 10^{-14} .

In einer $1/1000$ normalen basischen Lösung wird die OH-Konzentration 10^{-3} sein und die H-Ionenkonzentration 10^{-11} .

Aus dem vorangegangenen geht also hervor, daß die Konzentration der H-Ionen zur Bezeichnung der Alkalinität, der Acidität oder der Neutralität benutzt werden kann.

Der negative Exponent von 10, der angibt, wie oft die begleitende Zahl durch 10 dividiert werden muß, um die Konzentration zu finden, gibt in Wirklichkeit die Normalität in H-Ionen. Zum Beispiel:

$$1 \times 10^{-7} = 1/10\,000\,000 \text{ N} \qquad 5 \times 10^{-3} = 5/1000 \text{ N} \text{ oder } 1/200 \text{ N}$$

Umgekehrt $1/4000$ N H-Ionen = $2,5/10\,000$ N = $2,5 \times 10^{-4}$ usf.

Reines Wasser kann also als eine $1/10\,000\,000$ N-Säure und auch als eine $1/10\,000\,000$ Base betrachtet werden. Saure Lösungen haben eine OH-Ionenkonzentration die größer ist

als 10^{-7} (zum Beispiel 10^{-6}) und basische Lösungen eine Konzentration die kleiner ist (z. B. 10^{-8}). Man darf jedoch die ionische Acidität oder Wasserstoffionenkonzentration nicht mit der titrierbaren Acidität, die man durch Hinzufügen von Basen erhält verwechseln. Diese titrierbare Acidität stellt die Summe der dissoziierten und nicht dissoziierten Ionen dar.

Wegen der praktischen Schwierigkeit, diese so komplizierten Symbole zu benützen, hat SOERENSEN (1909) die Nomenklatur vereinfacht und den Ausdruck p_H eingeführt.

Man findet das p_H , indem man vom negativen Exponenten von 10 den Logarithmus der Zahl, die die Normalität ausdrückt abzieht. Ein Beispiel wird das erläutern:

$c_H = 2 \times 10^{-7}$ wird p_H 6,7, der Logarithmus von 2 ist: $0,307 - 0,30 = 6,7$

$c_H = 5 \times 10^{-8}$ wird p_H 7,31, der Logarithmus von 5 ist 0,69

$c_H 1 \times 10^{-7}$ wird p_H 7, der Logarithmus von 1 ist 0.

Durch die umgekehrte Rechnung kommt man vom p_H zum c_H . Man zieht vom p_H die nächsthöhere Zahl ab und sucht den Antilogarithmus der Differenz. Die ganze Zahl wird der negative Exponent von 10, der Antilogarithmus drückt die Normalität der H-Ionen der Säure oder Base aus.

Z. B.:

p_H 7,43 wird $3,7 \times 10^{-8}$ der Antilogarithmus von $8 - 7,43$ oder 0,57 ist 3,7 oder c_H wird 0 000 000 0037 N, d. h. 3,7 Gramm-Moleküle H-Ionen auf 100 000 000 Liter Wasser.

2. Die Puffer.

Nichts ist unter physiologischen Bedingungen konstanter als das p_H des Blutes. Man hat gesehen, daß das geringste Hinzufügen von Säure unverzüglich das p_H ändern würde. Der Organismus ist aber dauernd unter den Einflüssen von Säuren oder Basen (Bildung von Schwefelsäure nach Oxydation des Schwefels gewisser Eiweißkörper, Oxydation der organischen Säuren der Gemüse mit basischen Carbonaten, Magen- und Pankreassekretion) und trotzdem ist sein p_H aufs genaueste geregelt.

Außer den funktionellen Erscheinungen, die im gegebenen Moment ins Spiel treten können, besitzt der Organismus in seinen Geweben und im Blut Substanzen, die sich mit den Säuren oder Basen ohne große Modifikation des p_H verbinden können. Diese Substanzen wurden von FERNBACH und HUBERT (1900) die Puffersubstanzen genannt oder kurz die „Puffer“, englisch „Buffer“, französisch „Tampon“. Die Puffer sind Salze schwacher Basen oder schwacher Säuren. Sie sind charakterisiert dadurch, daß sie ihrer Lösungsflüssigkeit ermöglichen, eine gewisse Menge Säuren oder Basen aufzunehmen, ohne daß das p_H dieser Lösungsflüssigkeit sich im selben Maße ändern muß (VAN SLYKE 1921).

Fügt man einer Kalilauge zunehmende Mengen von Salzsäure zu, so wird das Gemisch dann neutral, wenn die Salzsäure der in Lösung befindlichen Menge von KOH entspricht. Setzt man einen Indicator zu, so wird die Entfärbung im Augenblick des Umschlages deutlich und rasch auftreten. Es gilt nicht dasselbe für das Blut; dieses enthält eine beträchtliche Menge Puffersubstanzen, die ihm ermöglichen eine große Menge Säuren aufzunehmen, ohne daß das p_H unter 7 fällt.

Wir werden zuerst die *chemische Auffassung der Puffersubstanzen* erklären und sie dann auf das Blut anwenden.

1. Unter den wasserlöslichen Substanzen kommen die Säuren und die Basen in jedem Dissoziationsgrad vor. Die Salze sind dagegen immer vollkommen dissoziiert.

Man nennt eine starke Säure, eine Säure, die in hohem Maße in ihre Ionen dissoziiert ist, eine schwache eine wenig in ihre H-Ionen dissoziierte; mit anderen Worten eine Säure in der die Anzahl der nicht dissoziierten Moleküle weit größer ist als die der dissoziierten. Ein Zehntel normale Salzsäurelösung ist zu 84% dissoziiert. Die Essigsäure ist schwach dissoziiert und das Verhältnis von H^+ und CH_3COO ist nur 1,36%.

In dieser schwachen Säure, die wir HA nennen wollen (H bedeutet das H' und A' das Ionacetyl), sind die Moleküle AH im Verhältnis zu den Ionen H' und A' in der Überzahl.

Auf Grund des Überwiegens der nicht dissoziierten Moleküle ist die Dissoziationskonstante dieser Säure klein.

$$\frac{H \times A'}{HA} = K$$

2. Nun fügen wir zu dieser schwach dissoziierten Säure ein Salz mit demselben Ion wie die Säure, z. B. das Natriumacetat, das wir AB nennen wollen. B entspricht dabei der starken Base und A dem Radikal. Dieses Salz ist vollkommen dissoziiert und bei seinem Hinzufügen zu AH verschwindet das Ion H' fast vollkommen, da es durch das Hinzufügen von A' und B überschwemmt wird. Auch die A' werden fast vollkommen aus AB herrühren und ihre Konzentration vermischt sich mit der der Säure. In der Formel erhält man:

$$\begin{aligned} H' \times A' &= K(HA) \\ H' &= K \frac{HA}{A'} \end{aligned}$$

Ist eine Puffersubstanz ein Gemisch einer schwachen Säure (HA) und eines Salzes dieser Säure (BA), so rühren fast die ganzen A' von der Dissoziation des Salzes her.

Stellt man den Dissoziationsgrad von BA in B' und A' durch das Zeichen X dar, so kann man schreiben:

$$H' = K \frac{HA}{XBA}$$

Da aber X sehr wenig variiert, kann man es vernachlässigen und $\frac{K}{X}$ durch K^t ersetzen.

Man erhält dann:

$$H' = K^t \times \frac{HA}{BA}$$

Die Konzentration der H-Ionen einer derartigen Flüssigkeit hängt also ab von dem Verhältnis der Säure zur Base. Mit anderen Worten, sie wird um so größer sein, je höher der Wert von $\frac{HA}{BA}$.

Wendet man die Schreibweise SÖRENSENS auf die Dissoziationsformel einer schwachen Säure mit ihrem alkalischen Salz an, so ist das H-Ion durch seinen negativen Logarithmus ersetzt.

$$\begin{aligned} -\log H &= -\log K^t - \log \frac{HA}{BA} \\ -\log H &= p_H \\ -\log K^t &= pK^t. \end{aligned}$$

Die ursprüngliche Formel wird also:

$$p_H = pK^t + \log \frac{BA}{HA}$$

3. Wir fügen nun dieser Lösung von Natriumacetat eine starke Säure zu (HCl). Diese starke Säure ist vollkommen in H und Cl' dissoziiert. Cl' wird sich mit B' verbinden, um ein neutrales Salz zu bilden (BCl) und H. mit dem Ion A' zu AH; so wird wie vorher nur HA (sehr schwach dissoziiert) und BA (stark dissoziiert) übrig bleiben. Die Reaktion wird nicht sehr verändert sein, da H. immer nur in geringer Menge vorhanden ist. Erst im Augenblick, wo alles Acetat (BA) durch HCl neutralisiert sein wird, wird sie sich ändern.

4. L. HENDERSON hat das Verdienst (1909), diese Kenntnisse der allgemeinen Chemie auf den menschlichen Organismus angewandt zu haben.

Ogleich das Blut nur ganz schwach alkalisch ist (sein p_H oszilliert um 7,35), so muß man doch beträchtliche Mengen Säuren zufügen, bis sein p_H unter 7 fällt. Die alkalischen Salze der Proteine und hauptsächlich des Hämoglobins, die Bicarbonate, die Phosphate sind die Salze schwacher Säuren. Jeder dieser Puffer hat zum Teil basische Eigenschaften. Das p_H wechselt im Verhältnis der Säuren und der Salze:

$$\frac{BH_2PO_4}{BHPO} \quad \frac{H_2CO_3}{BHCO_3} \quad \frac{HHbO}{BHbO} \quad \frac{HHb}{BHb} \quad \frac{H\text{-Protein}}{B\text{-Protein}}$$

B stellt eine monovalente Base dar, BHbO das alkalische Salz des Oxyhämoglobins HHbO das freie Oxyhämoglobin, Hb das reduzierte Hämoglobin, H-Protein die nicht mit Basen kombinierten Proteine, die alkalischen Salze des Plasmas, mit anderen Worten: das p_{H} ist um so tiefer, je höher der Nenner dieser Brüche und umgekehrt.

Die *Puffer des Blutes* sind die *Alkaliquellen des Organismus*, ein Teil dient dazu, die in den Körper eindringenden Säuren zu neutralisieren, vor allem unter physiologischen Bedingungen die Kohlensäure.

Hier kommt jedoch eine Besonderheit hinzu: Auch bei normaler Kohlensäurespannung im Blut enthält dieses stets einen *Überschuß an Basen in Form von Bicarbonaten*, und alle Puffer versuchen diese *Alkalireserve* zu erhalten. Die Kohlensäure ist im Blut in einer solchen Menge vorhanden, daß sie automatisch alle Basen, die nicht schon mit andern Säuren kombiniert sind, bindet. Die Bicarbonate stellen also den *Überschuß an Basen* dar, der bleibt, wenn alle nichtflüchtigen Säuren gebunden sind, ein Alkaliüberschuß, der zur Verbindung mit anderen möglicherweise auftretenden Säuren disponibel bleibt. Er stellt die Alkalireserve des Organismus dar (VAN SLYKE und CULLEN 1917).

Der *Zweck der Proteine, der Phosphate und der anderen Puffer* ist, die Konzentration der BHCO_3 bei verschiedener Kohlensäurespannung konstant zu erhalten. Da das p_{H} durch das Säure-Basenverhältnis geregelt ist, ist der Ausdrück $\frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{BHCO}_3}$ das Säure-Basenverhältnis der Puffer, abgesehen von den Bicarbonaten. Im Grunde ist also das Gleichgewicht durch das Verhältnis von H_2CO_3 und dem basischen Radikal BHCO_3 geregelt. Die Reaktion des Milieus wird von diesen beiden Faktoren abhängen (L. J. HENDERSON 1908—10).

Wendet man die Formel für das Blut an, so heißt sie:

$$p_{\text{H}} = p_{\text{K}^{\text{t}}} + \log \frac{\text{NaHCO}_3}{\text{H}_2\text{CO}_3}$$

was man für gewöhnlich in Volumenprozenten der Kohlensäure ausdrückt. Das ist die HENDERSON-HASSELBACHSche Formel.

Da der Wert von $p_{\text{K}^{\text{t}}}$ bekannt ist, ist nach einer Durchsicht der gesamten Literatur der Wert von K^{t} von HAGGARD und Y. HENDERSON (1919) auf 8×10^{-8} festgesetzt worden. Der negative Logarithmus von 8×10^{-8} und also $p_{\text{K}^{\text{t}}}$ ist 6,1.

Es genügt also, das Verhältnis von freier Kohlensäure und gebundener zu wissen, um die H-Ionenkonzentration eines Blutes zu kennen.

Die mittels dieser Formel gefundenen Werte sind übrigens identisch mit den durch elektrometrische Bestimmung festgestellten (HASSELBACH 1916—1917).

(NaHCO_3 des Plasma und KHCO_3 der roten Blutkörperchen).

Um die Menge der gebundenen Kohlensäure des Blutes zu finden ($\text{NaH}(\text{CO}_3)$ des Plasma und KHCO_3 der roten Blutkörperchen), genügt es von der gesamten Kohlensäuremenge (durch Austreiben mit einer starken Säure) die Menge der gelösten Kohlensäure abzu ziehen (H_2CO_3). Diese letztere steht in einem direkten Verhältnis zur Spannung des Gases im Blut (HENRY) und hängt von dem Löslichkeitskoeffizienten der Kohlensäure im Blut ab. Der Lösungskoeffizient der CO_2 im Blut ist bei 38° ungefähr 0,511 und 0,540 im Plasma (BOHR). Da die Menge des CO_2 in einfacher Lösung von dem Partialdruck dieses Gases abhängt, so genügt es, um seinen Wert zu errechnen, folgende Formel anzuwenden:

$$\frac{0,511}{760} \text{PCO}_3 \quad (\text{PCO}_3 \text{ ist der aktuelle Druck der Kohlensäure in mm Hg}) \text{ oder } 0,0672 \times \text{PCO}_3.$$

$$\text{Im Plasma } \frac{0,540}{760} \times \text{PCO}_3 \text{ oder } 0,0711 \times \text{PCO}_3.$$

Diese kurzen Bemerkungen genügen als Grundlagen für das Säure-Basengleichgewicht des Organismus.

3. Die Konstanz des p_{H} unter physiologischen Bedingungen; seine experimentellen oder pathologischen Veränderungen.

Unter normalen physiologischen Bedingungen ist das p_{H} des Blutes beim selben Menschen sehr konstant.

Das arterielle Blut enthält im Mittel 51 Volumen-% Gesamtkohlensäure und das venöse Blut des Armes 57—60 Volumen-% (VAN SLYKE 1921, HARROP 1919, PETERS BARR und RULE 1920—1921, SMITH MEANS und WOODWELL 1920, MEAKINS und DAVIES 1920, DAUTREBANDE 1923). Diese Gesamtkohlensäure enthält die gebundene (BHCO_3 , die wir von jetzt an NaHCO_3 schreiben werden) und die einfach gelöste (H_2CO_3). Die Menge der einfach gelösten Kohlensäure hängt von dem Druck, dem dieses Gas in den Alveolen unterworfen ist, ab.

Die Alveolarluft eines gesunden in Ruhe befindlichen Menschen enthält etwa 5,6% Kohlensäure (HALDANE und PRIESTLEY 1905). Man weiß seit PAUL BERT (1978), daß die Wirkung der Gase wie der Kohlensäure und des Sauerstoffes von ihrem Partialdruck abhängen und dieser wiederum hängt ab von der Anzahl der Moleküle in einem bestimmten Volumen. 5,6% Kohlensäure sind equivalent $\frac{5,6}{100} 760 = 42,5$ mm Hg und sie haben den-

selben Druck wie $\frac{11,2}{100} \text{CO}_2$ bei 380 mm Hg, da die gleiche Anzahl von Molekülen in demselben Volumen ist. Die Alveolarluft ist aber auch mit Wasserdämpfen gesättigt, deren gewöhnlicher Druck 47 mm Hg beträgt. Die alveoläre Kohlensäure wird also einen Druck besitzen von:

$$\frac{5,6}{100} 713 = 39,9 \text{ mm Hg.}$$

Die Kohlensäure ist sehr diffusibel, und da die Lungenepithelien nichts davon absondern, besitzt die Kohlensäure des arteriellen Blutes dieselbe Spannung, wie die alveolare Kohlensäure. Mit Hilfe der schon erwähnten Formel von BOHR ist es ein leichtes zu errechnen, wieviel einfach gelöste Kohlensäure (H_2CO_3) im arteriellen Blut vorhanden ist: $\frac{0,511}{760} 39,9 = 2,7$ Volumen-% freier Säure, was $51 - 2,7 = 48,3\%$ gebundener Kohlensäure entspricht (NaHCO_3). Man besitzt also alle Faktoren um das p_{H} des arteriellen Blutes nach der HASSELBACHSchen Formel zu errechnen:

$$p_{\text{H}} = 6,1 + \log \frac{48,3}{2,7} = 7,35.$$

Die *Respiration* ist so geregelt, daß die alveolare Kohlensäurespannung unter physiologischen Bedingungen in Ruhe und nüchtern bei 760 mm Druck immer dieselbe bleibt. Unter denselben Bedingungen enthält das arterielle Blut fast konstant 51 Volumen-% Kohlensäure, so daß die Gleichung $\frac{\text{Na}}{\text{NaHC}}$ immer gleich bleibt. Sie ist gleich $\frac{3}{10}$ oder $\frac{1}{20}$ im Plasma.

Jedoch unter besonderen physiologischen Bedingungen oder unter pathologischen Verhältnissen kann sich dieses Verhältnis momentan ändern, sei es durch das saure, sei es durch das basische Radikal. Jedesmal, wenn der Wert des Bruches sich erhöht, findet sich eine Acidose, wenn er kleiner wird eine Alkalose. Es bestehen so 4 Möglichkeiten:

1. Der Nenner wird kleiner, das basische Radikal nimmt ab, was man nach der von JOHN, BURDIN, SANDERSON und HALDANE (1919) vorgeschlagenen Nomenklatur eine fixierte Acidose nennt.

Stärkere Säuren als die Kohlensäure dringen in das Blut, greifen die Bicarbonate an und zerstören sie. Dies ist der Fall beim Diabetes mit Aceton, bei gewissen Nephritisarten mit Retention der Säuren, bei der Acidose durch

Milchsäure nach Muskelanstrengung oder der Vergiftung mit starken mineralischen Säuren usw.

2. Wird der Nenner größer, so handelt es sich um eine fixierte Alkalose. Das ist der Fall bei Aufnahme von Alkalien, wie dem Bicarbonat.

3. Wird der Zähler größer, also steigt das saure Radikal im Verhältnis zum basischen, so handelt es sich um eine flüchtige Acidose. Man kann sie leicht durch künstliche Atmung einer 6,7% Kohlensäure enthaltenden Luft herbeiführen.

4. Und wird schließlich der Zähler kleiner, so handelt es sich um eine flüchtige Alkalose. Diese Alkalose kommt bei zahlreichen Krankheiten vor, und man wird ihr im Verlaufe dieser Arbeit noch oft begegnen. Sie ist am leichtesten hervorzurufen durch willkürliche Atmung. Diese Übertentilation scheidet eine große Menge freier Kohlensäure aus; die im arteriellen Plasma gelöste Kohlensäure vermindert sich entsprechend, und daher wird der saure Zähler kleiner als der basische Nenner; es resultiert eine Alkalose. Aber diese Veränderungen des Verhältnisses $\frac{N_2CO_3}{NaHCO_3}$ sind, solange der Organismus seine Reaktionsfähigkeit noch hat, nur vorübergehend. Durch das Dazwischentreten verschiedener Mechanismen, mit denen wir uns noch befassen werden, wird das p_H sehr schnell wieder auf die Norm zurückgeführt.

4. Die Dissoziationskurve der Kohlensäure im Blut.

Es ist notwendig, einige Worte über das Verhalten des Blutes einer Erhöhung oder eines Abfalls der Kohlensäurespannung gegenüber zu sagen. Bringt man das Blut in einen luftleeren Raum, so wird alle freie Kohlensäure bei 0 mm Hg austreten, alle Alkalien befinden sich in Verbindung mit Proteinen. Läßt man den Druck nach und nach wieder bis 760 mm ansteigen, so nimmt das Blut das Gas wieder auf und bindet Bicarbonate, in dem es dabei einer charakteristischen, von CHRISTIANSEN, DOUGLAS und HALDANE (1914) angegebenen Kurve folgt.

Konstruiert man diese Kurve mit Hilfe des reduzierten Blutes, so findet man sie steiler als bei mit Sauerstoff gesättigtem Blut. Bei gleichem Kohlensäuredruck absorbiert das reduzierte Blut mehr Kohlensäure als das mit Sauerstoff gesättigt. Das Oxyhämoglobin wirkt also stärker sauer als das reduzierte Hämoglobin.

Die mittlere Kapazität des Hämoglobins für den Sauerstoff im menschlichen Blut ist 18,5 Vol.-%, was 100% Hämoglobin entspricht, nach der Einteilung des GOWERS-HALDANESchen Hämoglobinometers. Wenn diese 18,5 Vol.-% in den

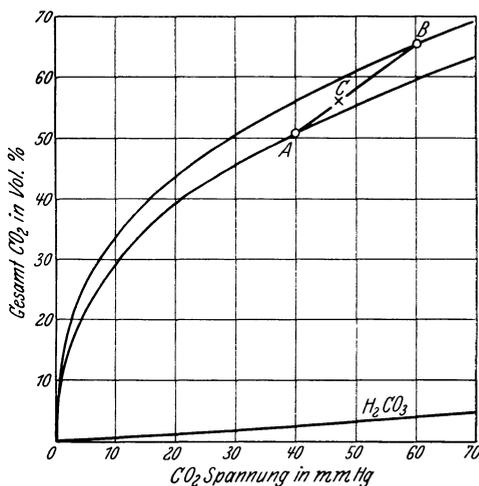


Abb. 8. Dissoziationskurve der Kohlensäure. Die obere Kurve ist mit reduziertem Blut gemacht, die untere mit oxydiertem. (CHRISTIANSEN, DOUGLAS und HALDANE.)

Gewebe verbraucht würden, so würde bei einem respiratorischen Quotienten von $\frac{\text{CO}_2}{\text{O}_2}$ 0,80 15 Vol.-% Kohlensäure gebildet werden. Die Kohlensäurespannung würde entsprechend der unteren Kurve ansteigen auf 40 mm im venösen Blut, eine enorme und bei der feinen Regelung der Atmung wenig wahrscheinliche Differenz.

Aber das Hämoglobin wird bei der Passage durch die Gewebe reduziert. Die Dissoziationskurve der Kohlensäure wird also erhöht und der Druck steigt nur von 40—62 mm an bei 15 Volumen. Der Sauerstoff ist jedoch in den Geweben nicht vollständig verwertet, man nimmt an, daß bei einem gesunden, in Ruhe befindlichen Menschen das Blut nur ein Drittel seines Sauerstoffes verliert. Die Steigerung der Kohlensäurespannung beträgt nur 7 mm und die Kurve des venösen Blutes auf ein Drittel reduziert, verläuft auf der Vereinigung des unteren und des mittleren Drittels der Linie AB (Punkt C). Die Neigung dieser Linie AB hängt natürlich von dem respiratorischen Quotienten ab. Je niedriger der respiratorische Quotient, um so steiler wird sie verlaufen, um so mehr sich links aufrichten, denn es ist weniger Säure für dieselbe Menge Sauerstoff gebildet.

Daraus folgt auch noch, daß, wenn das venöse Blut in den Lungen ankommt und plötzlich Sauerstoff aufnimmt, die Kohlensäure ansteigen muß und dadurch das Ausstoßen des Gases begünstigt wird. Mit andern Worten: *Die Reduktion des arteriellen Blutes erleichtert die Kohlensäureabsorption und die Sauerstoffaufnahme begünstigt die Kohlensäureabgabe* (Phänomen von LUDWIG 1865).

Da es das Verhältnis von $\frac{\text{Säure } \text{H}_2\text{CO}_3}{\text{Base } \text{NaHCO}_3}$ ist, das die Reaktion im Blute regelt, so folgt daraus, daß bei derselben Kohlensäurespannung *das reduzierte Blut ein höheres p_{H} haben muß als das mit Sauerstoff gesättigte*. Diese Theorie ist 1917 von PARSON mittels elektrometrischen Messungen bestätigt worden.

Wie man weiter sehen wird, stellt diese Kurve die wahre Alkalireserve des Blutes dar. Da jedoch die Kohlensäurespannung im Inneren des Organismus nur wenig schwankt, so handelt es sich, wenn man von der Dissoziation der Kohlensäure spricht, nur um den Teil der Kurve, der den physiologischen Spannungen entspricht. Häufiger und einfacher noch bestimmt man lediglich die Kohlensäurekapazität des Blutes bei 40 mm Hg, die der normalen alveolären Kohlensäurespannung beim gesunden Menschen entspricht. Bei diesem Druck stellt sie die Menge freien Alkalis dar (nicht mit Säuren gebunden), die normalerweise im Blut vorkommt.

5. Graphische Aufzeichnung des p_{H} .

Da die Reaktion einer Lösung, welche Bicarbonat und Kohlensäure enthält, mit dem Verhältnis $\frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{NaHCO}_3}$ sich ändert, so ist es klar, daß, solange dieses Verhältnis unverändert bleibt, das p_{H} einer Lösung konstant bleibt, auch wenn die absoluten Werte des Zählers oder Nenners sich ändern. Zeichnet man, wie in Abb. 9, eine Gerade, die ihren Anfang bei 0 hat und deren Abszisse und Ordinaten immer im selben Verhältnis stehen, so werden alle Punkte dieser Geraden einem selben p_{H} entsprechen (s. Abb. 9).

$$H \cdot = K^t \frac{H_2CO_3}{BHCO_3} \qquad BHCO_3 = \frac{K^t}{H} H_2CO_3$$

Da K^t und $H \cdot$ Konstante sind, so kann man $\frac{K^t}{H \cdot}$ durch eine andere Konstante K^2 ersetzen. $BHCO_3 = K^2 H_2CO_3$.

Eine derartige Formel entspricht dem Verlauf einer Geraden.

K^2 variiert für jedes c.H aber ist für eine bestimmte H-Ionenkonzentration konstant.

Entsprechend dem ansteigenden Druck von der H_2CO_3 (Abszisse) hat jeder Punkt von C_H eine entsprechende $BHCO_3$, dargestellt durch eine Ordinate.

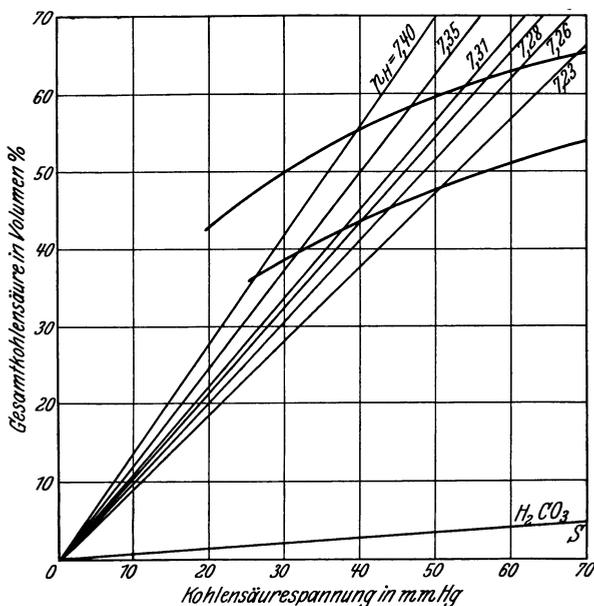


Abb. 9. Graphische Darstellung des p_H . Alle auf einer aufsteigenden Linie gelegenen Punkte entsprechen einem bestimmten p_H . (H. HAGGARD und V. HENDERSON.)

Dieses häufig benutzte Diagramm ist von HAGGARD und HENDERSON auf Grund von Experimenten konstruiert worden. Bei langsamer Salzsäureinjektion beim Hund bemerkten diese Autoren, daß die Dissoziationskurve langsam abfiel, auf diesen aufeinanderfolgenden Kurven zeichneten sie dann die Werte der arteriellen Kohlensäure ein, und sie bemerkten, daß diese Punkte auf einer Geraden lagen, die durch die Schnittpunkte der Ordinaten und Abszissen ging.

Das bedeutet, daß das Atemzentrum sehr genau auf die Acidose reagiert, und durch eine anwachsende Ventilation das Verhältnis Säure zu Basen und das p_H konstant erhält, einerlei, auf welcher Höhe die Kurve liegt.

Die Gerade OS stellt den Gehalt an einfach gelöster Kohlensäure dar. Die divergierenden Linien entsprechen, für die verschiedenen Kohlensäurespannungen, einer der Wasserstoffionenkonzentration umgekehrt proportionalen Menge von $BHCO_3$. Es ist klar, daß, je mehr eine Linie sich der Abszissenaxe nähert, um so niedriger wird das p_H , da immer weniger Bicarbonat für eine

gegebene Menge Kohlensäure zur Verfügung steht. VAN SLYKE hat 1921 den Ausdruck C_H durch p_H ersetzt.

Die beiden auf Abb. 9 dargestellten Kurven sind die beiden extremsten Werte, die bei einem normalen Menschen gefunden wurden (durch PETERS, BARR und ROLE 1920/21). Die mittlere Kurve, die BARCROFT, BOCK, A. V. HILL und T. PARSON an 10 normalen Menschen gefunden haben, ähnelt der unteren Kurve. Es ist möglich, daß bei Entnahme des venösen Blutes ohne die geringste Stauung oder bei Arbeiten mit arteriellem Blut die normalen äußersten Grenzen den Kurven HALDANES in Abb. 8 stark ähneln werden (DAUTREBANDE, DAVIES und MEAKINS 1923).

6. Die Mechanismen, mit deren Hilfe der Organismus sein p_H konstant erhält.

Wenn diese Kohlensäuredissoziationskurve auch beim normalen und in Ruhe befindlichen Menschen relativ konstant ist, so kann sie unter gewissen Bedingungen doch von Monat zu Monat selbst von einem Tag zum andern *Veränderungen* zeigen.

1. Bei einer nicht gasförmigen *Acidose*, wo ein Abfall der Bicarbonate besteht, wird die Dissoziationskurve erniedrigt sein, nach einigen Augenblicken tritt eine relative Erhöhung der gelösten Kohlensäurespannung ein, des Zählers der Gleichung. Aber das Atemzentrum ist außerordentlich empfindlich jeder Schwankung des p_H gegenüber. Durch den Anstieg der Wasserstoffionenkonzentration gereizt, wird es durch eine verstärkte Lungenventilation das Blut von dem Überschuß an Kohlensäure befreien. Die alveoläre CO_2 wird erniedrigt und auf diese Weise kommt die Gleichung $\frac{H_2CO_3}{NaHCO_3}$ und folglich auch das p_H wieder zur Norm.

Von 3 zu 60, wie der Bruch war, fallen die Werte auf 2 zu 40, z. B. aber wird das Verhältnis immer 1 : 20 bleiben. Die Acidose bleibt „kompensiert“ (HASSELBACH und GAMELTOFT 1915).

Das Atemzentrum ist jedoch nicht das einzige Mittel, um das Gleichgewicht des p_H zu regeln, auch der *Urin* spielt eine wichtige Rolle, wenn seine Wirkung auch langsam ist. Obgleich der Urin aus einem alkalischen Blut stammt, ist er im allgemeinen sauer. Die Nieren müssen also die besondere Eigenschaft haben, Säure aus dem Blut ausscheiden zu können. Ebenso wie das Blut, besitzt auch der Urin Puffer, und seine schwache Acidität kann als Index für den Reaktionszustand des Organismus dienen. Die Reaktion des Urins variiert von einer Stunde zur andern, und hängt von der Nahrung ab (DODDS 1923). Bei Pflanzenfressern ist der Urin alkalisch, ihre Nahrung enthält viele alkalische Salze und Verbindungen von alkalischen Erden mit organischen Säuren, die beim Verbrennen zu Bicarbonaten werden. Beim Menschen wird mit einer vegetarischen Kost der Urin alkalisch, während der Acidosis wird er saurer und dadurch stehen dem Blut Basen zur Verfügung, um gegen die erhöhte Wasserstoffionenkonzentration anzukämpfen. Während der Alkalose, einerlei ob sie flüchtig oder fixiert ist, vermindert sich die Alkalität des Urines, er kann sogar sauer werden. Der Urin enthält Bicarbonate, wodurch das basische Radikal im Blut verringert wird.

Auch die *quantitative Messung des Ammoniakgehaltes im Urin* kann als Maßstab für die Reaktion gelten. Gelöstes Ammoniak hat alkalische Eigenschaften

und kann sauren neutralisieren. Läßt man ein Tier eine gewisse Menge Mineralsäuren aufnehmen, so steigt der Ammoniakgehalt des Urines beträchtlich an. Dasselbe tritt auf nach Einatmen einer mit Kohlensäure gesättigten Luft. Läßt man dagegen Bicarbonat aufnehmen, so verschwindet das Ammoniak aus dem Urin. Ebenso nach einer Überventilation, wenn sie lange genau gedauert hat, um durch Kohlensäureausscheidung eine Alkalose herbeizuführen (DAVIES, HALDANE und KENNEWAY 1920). Die Pflanzenfresser haben eine sehr niedere Schwelle für den Ammoniak in der Niere. Die Menge des Ammoniaks im Urin (erhöht bei einer Alkalose, erniedrigt bei einer Acidose) läßt also Schlüsse auf die Reaktion der Blutes zu, ebenso wie das Verhältnis $\frac{\text{NNH}_3}{\text{N-Stickstoff}} \cdot 100$ oder

$\frac{\text{NNH}_3}{\text{NNH}_3 + \text{N-Stickstoff}} \cdot 100$ [Koeffizient von LANZENBERG]. Diese Werte bewegen sich normalerweise um 5 bzw. 6.

In der Acidose erhöhen sie sich, falls die Urinausscheidung nicht gestört ist und die Nahrung nicht zuviel Eiweiß enthält. In der Alkalose sind sie erniedrigt.

Diese beiden Mechanismen, auf die wir im Kapitel über die Bestimmungsmethode des Säure-Basengleichgewichtes zurückkommen werden, sind außerordentlich empfindlich. Sie sorgen hauptsächlich für die Konstanz der alveolären CO_2 . Das folgende Beispiel von DAUTREBANDE und DAVIES (1922) wird die korrespondierenden Verhältnisse von Alkalireserve, Alveolarluft, der Acidität und dem Ammoniakgehalt des Urins bei einer Anhäufung von Milchsäure im Blut erläutern. Das Beispiel ist um so frappanter, als der Urin vor dem Versuch durch Eingaben kleiner Mengen von Basen alkalisch gemacht worden war.

Protokoll.

11 Uhr	Ruhe		
11 ¹⁵ Uhr	Urin I nicht analysiert.		
11 ³⁰ Uhr	Venöses Blut ohne Stauung: Alkalireserve bei 40 mm Hg 51,0% CO_2 .		
12 ³⁰ Uhr	In Ruhe auf dem Ergometer.		
12 ⁴⁵ Uhr	Alveolarluft: 5,87% $\text{CO}_2 = 41,4$ mm Hg.		
12 ⁴⁷ Uhr	Urin II 370 ccm die 14% N/10 Alkali enthalten		
	$\text{NNH}_3 = 0$ mmg-%		
	N-Stickstoff = 224 mg-%		
	NNH_3		
	N-Stickstoff = 0.		
12 ⁴⁸ Uhr	Puls 70. Atmung 13.		
12 ⁵⁰ Uhr	Beginnt eine Arbeit von 982 kg/m pro Minute Puls III, Atmung 25.		
12 ⁵² Uhr	982 kg/m pro Minute, Puls 112 Atmung 26		
12 ⁵³ Uhr	982 " " " " 112 " 26		
12 ⁵⁴ Uhr	982 " " " " 110 " 26		
12 ⁵⁵ Uhr	982 " " " " 110 " 26		
12 ⁵⁶ Uhr	982 " " " " 110 " 26		
12 ⁵⁷ Uhr	982 " " " " 110 " 26		
12 ⁵⁸ Uhr	982 " " " " 120 " 26		
12 ⁵⁹ Uhr	Ruhe " 100 " 19		
13—13 ⁰² Uhr	1,629 " " " Stärkste Anstrengung		
13 ⁰² Uhr	Ruhe Puls 120		
13 ⁰³ Uhr	" 100		
13 ⁰⁴ Uhr	" 88		
13 ⁰⁵ Uhr	" 100		
13 ⁰⁶ Uhr	Alveolarluft 4,94% $\text{CO}_2 = 34,9$ mm Hg.		

13 ¹⁰ Uhr	Venöses Blut ohne Stauung: Alkalireserve bei 40 mm Hg 38 Vol.-% CO ₂ .
13 ¹⁵ Uhr	Urin III 54 ccm enthaltend 6,6% N/10 sauer. $\text{NNH}_3 = 19,6 \text{ mg.}^0/0$. $\text{N-Stickstoff} = 246,4 \text{ mg.}^0/0$. $\frac{\text{NNH}_3}{\text{N-Stickstoff}} \times 100 = 7,9$
14 ¹⁵ Uhr	Urin IV 58 ccm enthaltend 24% N/10 sauer. $\text{NNH}_3 = 50,6 \text{ mg.}^0/0$. $\text{N-Stickstoff} = 243,6 \text{ mg.}^0/0$. $\frac{\text{NNH}_3}{\text{N-Stickstoff}} \times 100 = 20,7$

2. *Fixierte Alkalose*. Hierbei ist die Reaktion des Körpers eine direkt umgekehrte. Nach Aufnahme einer genügend großen Menge von Bicarbonat wird das Blut alkalischer als es normalerweise ist. Der Zähler der Gleichung $\frac{\text{CO}_2}{\text{NaHCO}_3}$ wird erhöht und auch die Dissoziationskurve der Kohlensäure steigt an. Um gegen die Alkalose zu kämpfen, wird der Organismus dieselben Mechanismen benutzen wie gegen die Acidosis. Zunächst wird die Menge der eingeatmeten Luft verringert, und das Atemzentrum hält so möglichst viel Kohlensäure im Blut zurück.

Die Nieren ihrerseits scheiden anstatt der Säuren die Bicarbonate aus, und der Urin wird alkalisch. Auch wird das Ammoniak aus dem Urin verschwinden (DAVIES, HALDANE und KENNEWAY 1920). Nach Verlauf einer gewissen Zeit ist das p_{H} wieder normal, die Gleichung ist vielleicht $\frac{4}{80}$ anstatt $\frac{3}{60}$ aber das Verhältnis wird immer $\frac{1}{20}$ sein.

3. *Acidose durch Kohlensäureanreicherung* (flüchtige). Läßt man im Versuch eine an Kohlensäure reiche Luft einatmen, so tritt als erstes eine Reaktion des Atemzentrums ein, als Reiz auf die erhöhte Wasserstoffionenkonzentration des Blutes. Es folgt während einigen Sekunden eine oft enorme Überventilation, wodurch die alveoläre Kohlensäurespannung zur Norm zurückgeführt werden soll. Gelingt das nicht, bleibt das Blut saurer als gewöhnlich, so scheiden die Nieren einen an Ammoniak reichen Urin aus, dessen p_{H} erniedrigt ist (DAVIES, HALDANE und KENNEWAY 1920). Dann tritt ein anderer Mechanismus ins Spiel: Die Dissoziationskurve der Kohlensäure steigt an (ENDERSON und HAGGARD 1918), das Bicarbonat nimmt zu. Daraus folgt dann, daß für eine gewisse alveoläre Kohlensäurespannung das p_{H} niedriger ist als dem Prinzip nach. Diese Bicarbonatüberschüsse stammen aus einer Ausschwemmung von Alkali aus dem Gewebe in das Blut, aus einer Alkaliretention der Nieren oder aus einer vermehrten Säureausscheidung.

HENDERSON und HAGGARD nehmen die erste dieser Möglichkeiten an, und sie stellen fest, daß der Anstieg der Alkalireserve zu schnell erfolgt, als daß er durch die Säureausscheidung der Nieren bedingt sein könnte. Jede der drei Möglichkeiten ist jedoch experimentell nachgewiesen worden.

4. „*Flüchtige Alkalose*“. Diese Art der Alkalose nimmt in der Physiologie einen immer größeren Raum ein. Man begegnet ihr in zahlreichen morbiden Zuständen. Ihre Auswirkungen sind hauptsächlich von HENDERSON und seiner Schule beschrieben worden, wo man ihr den Namen „*Akapnoe*“ nach Mosso gegeben hat. Sie ist charakteristisch durch eine vermehrte Ausscheidung von

Kohlensäure infolge von Überventilation. Die Alveolarluft wird arm an Kohlensäure, was eine Verminderung der Gleichung $\frac{H_2CO_3}{NaHCO_3}$ im arteriellen Blut bedingt. Diese Überventilation kann durch die verschiedensten Ursachen hervorgerufen werden, meistens ist es Sauerstoffmangel, der als Reiz auf das Atemzentrum wirkt.

Die Überventilation durch Sauerstoffmangel findet sich vor allem im hohen Gebirge und bei der Kohlenoxydvergiftung, aber alle Reize des Atemzentrum (außer dem p_H) können eine Akapnoe zur Folge haben (z. B. Ermüdung, Schmerz, H_2S usw., HAGGARD und HENDERSON 1918—20).

Bei dieser Alkalose enthält der Urin fast kein Ammoniak mehr (HASSELBACH und LINDHARD 1919, HALDANE, KELLAS und KENNEWAY 1919, DAVIES, HALDANE und KENNEWAY 1920). Er kann sogar alkalisch werden und Bicarbonate enthalten (DAVIES, HALDANE und KENNEWAY 1920). Wie in der gasförmigen Acidosis, verändert sich schließlich die Dissoziationskurve der Kohlensäure (HENDERSON und HAGGARD 1918). Sie wird um so niedriger, je größer die arterielle Alkalose und je länger sie dauert, so daß durch diese sekundäre Erniedrigung die Gleichung $\frac{H_2CO_3}{NaHCO_3}$ wieder auf den Wert $1/20$ kommt.

Diese Erniedrigung des Bicarbonats kann herkommen aus einer Passage des Bicarbonats in den Urin, oder aus einer Säureretention durch die Nieren oder aus einer Alkalipassage aus dem Blut in die Gewebe (HENDERSON und HAGGARD).

Die folgende Tafel stellt die *Reaktionen des Organismus gegenüber den beiden Acidosen und den Alkalosen* dar.

Sind die Acidosen und die Alkalosen kompensiert, so kann die Kurve höher oder niedriger sein als gewöhnlich, aber das p_H bleibt immer gleich.

Bestimmt man in diesen Fällen von vollkommener Kompensation den Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes, so korrespondiert die gefundene Zahl, auf die Dissoziationskurve eingetragen, mit ihren Ordinaten genau der alveolaren Kohlensäurespannung in mm Hg, der das Blut ausgesetzt war, und man kennt ebenfalls das p_H .

Tabelle 1.

Zähler	Lungen- ventilation	CO ₂ alveol.	Säuregehalt im Urin	NH ₃ im Urin	Alkali- reserve
H ₂ CO ₃ + Acidosis gasförmig	+	+	+	+	+
H ₂ CO ₃ — Alkalose gasförmig	+	—	—	—	—
NaHCO ₃ + Alkalose fixiert	—	+	—	—	+
NaHCO ₃ — Acidose fixiert	+	—	+	+	—

Aber das trifft nicht immer zu. Wie man sehen wird, kann die arterielle Kohlensäure höher und auch niedriger als die Dissoziationskurve für eine bestimmte alveoläre Kohlensäurespannung sein. Dieser Zustand besteht vor der absoluten Kompensation der Alkalose oder Acidosis. Vor dem Eingreifen der verschiedenen Mechanismen, wie Atemzentrum, Nieren, Gewebe, hängt das p_H des Blutes allein von der Pufferfähigkeit des Blutes selbst ab.

7. Pufferfähigkeit des Blutes.

Das Blut besitzt Puffer, die plötzliche und heftige Variationen des p_H verhindern und das Säure-Basengleichgewicht im Blut solange aufrecht erhalten, bis die Organe regulatorisch in der im vorhergehenden Kapitel beschriebenen Weise eingreifen können. Wir werden zunächst die *Puffer des Plasmas und der roten Blutkörperchen betrachten*, und dann die *Wirkung durch Wechsel der Elektrolyten zwischen Plasma und den Elementen*.

a) *Puffer des Plasmas und der roten Blutkörperchen.*

1. *Phosphate.* Die Phosphate kommen im Blut in Form von sauren (BH_2PO_4) und alkalischen (B_2HPO_4) Verbindungen vor. Man kann die zweite Art als das alkalische Salz der ersten, einer schwachen Base auffassen. Wird dem Blut eine Säure zugefügt, so wird sie vom zweiten angegriffen und die Konzentration des ersten nimmt zu. Diese sauren Phosphate werden dann hauptsächlich durch die Nieren ausgeschieden und das Blut damit eines Teiles seiner Säuren entledigt. Die Gesamtmenge der Phosphate im Plasma ist jedoch sehr gering (9,5 mg pro cm^3 des Plasmas (JONES und NYE 1921, ABDERHALDEN 1898, CUSHNY 1920). Da jedoch die Konzentration dieses Salzes in den roten Blutkörperchen viel größer ist, so ist auch ihre Pufferfähigkeit viel wirksamer.

2. *Proteine.* Die Proteine besitzen, wie man gesehen hat, saure und basische Elemente, die Verbindungen eingehen können, sei es mit Säuren oder mit Basen, vor allem innerhalb der normalen Grenzen des p_H .

Die Konzentration der Proteine im Plasma ist unwesentlich, und das wirksamste Protein im Blut ist das Hämoglobin. Das Oxyhämoglobin besitzt auf der alkalischen Seite beträchtliche alkalische Eigenschaften. Es wird von den Bicarbonaten angegriffen, wenn die Kohlensäurespannung im Blut fällt, und so wird dieses Gas ausgeschieden.

3. *Bicarbonate.* Die Wichtigkeit der Bicarbonate als Puffer geht schon aus dem Vorhergesagten hervor. Von allen Puffern besitzt allein das Bicarbonat ein saures Radikal, das schnell durch die Atmung ausgeschieden werden kann. Aus diesem Grund ist es der einzige Puffer, der ohne Veränderung des p_H wirkt.

Sowohl unter normalen Verhältnissen als auch bei kompensierter Acidosis ist die Kohlensäurespannung sehr genau durch das Atemzentrum reguliert und das p_H wird immer wieder rasch zur Norm zurückkommen. Wirkt das Atemzentrum jedoch nicht schnell genug auf eine Steigerung der Wasserstoffionenkonzentration, so ist die Ventilation der Lungen ungenügend, die alveolare CO_2 steigt an, die Acidosis ist „unkompensiert“. Sie ist unkompensiert in bezug auf das Atemzentrum. Das Blut kann jedoch gegen diese Erniedrigung des p_H angehen mittels der Phosphate, der Proteine, des Plasmas, der roten Blutkörperchen, des Kochsalzes des Plasmas. Das NaCl des Plasmas kann sich direkt mit der Kohlensäure verbinden und so neue „ergänzende“ Bicarbonate bilden. Das Blut kann bei einer bestimmten Kohlensäurespannung in vivo mehr Bicarbonate enthalten als die Dissoziationskurve angibt.

Bevor Nieren und Atemzentrum eingreifen, kann das Blut also schon sein Gleichgewicht verteidigen. Man wird auf Tabelle 2 diese Wirkungen schematisch aufgezeichnet finden. Aber dieser Zustand tritt nur bei einer unkompensierten Acidosis ein. Solange das p_H normal ist, werden alle anderen Puffer außer dem Bicarbonat immer ein normales Säure-Basenverhältnis behalten, da die Gleichung

Kohlensäure-Bicarbonat normal ist (L. J. HENDERSON). Unter diesen Bedingungen ist der einzige in Kraft tretende Puffer das Bicarbonat.

Mit anderen Worten: Die anderen Puffer treten nur ins Spiel, um eine eventuelle Wasserstoffionenkonzentration des Blutes in situ zu verhindern und das Atemzentrum zu erleichtern. Wenn in einem gegebenen Moment das Atemzentrum alle überschüssige Säure aus dem Blut entfernt hat, wenn das p_H wieder normal ist, nehmen alle Puffer, außer dem Bicarbonat, ihre vorherige Verbindung wieder an und sind wieder bereit, gegen neue Säurevermehrung in Kraft zu treten. Nur die Konzentration des Bicarbonates ist verändert.

Diese Konzentration ist dargestellt durch die Dissoziationskurve, die die normalerweise (bei 40 mm Hg Kohlensäurespannung) im Blut vorhandene Menge angibt. Daher gibt bei normalem p_H allein die Dissoziationskurve die *wahre Alkalireserve* des Blutes an. Man versteht mit VAN SLYKE darunter den *Überschuß an Basen, der im Blut ist, nachdem alle nichtflüchtigen Säuren neutralisiert* sind. Man stellt in der Tat leicht fest, daß bei konstantem p_H die Phosphate und Proteine ihre gleiche Konzentration als alkalische Salze haben, und allein die Bicarbonate verändert sind.

Diese *Definition von VAN SLYKE* ist jedoch *unvollständig*, da sie nur für die „fixierten“ Acidosen gilt, die bis 1920 allein bekannt waren.

Wir haben gesehen, daß die „flüchtige“ Acidosis wie eine fixierte Alkalose die Dissoziationskurve erhöhen kann, und daß diese durch eine „flüchtige“ Alkalose wie durch eine nicht „fixierte“ Acidose erniedrigt wird.

Um die Definition von VAN SLYKE zu vervollständigen, und beide Acidosen und Alkalosen einzubeziehen, müßte man sagen: Bei normalem p_H stellt die unter physiologischen CO_2 -Spannungen gemessene Dissoziationskurve den Gehalt der Bicarbonate des Blutes dar, nachdem durch das Atemzentrum und die Nieren eine überschüssige Säure oder Base kompensiert ist. Dabei versteht man unter Säure ebenfalls die Kohlensäure und unter Basen alle alkalischen Radikale (Proteine B_2HPO_4 , $BHCO_3$), die momentan in relativem oder absolutem Überschuß im Blut sein können (DAUTREBANDE 1920).

Die höchste theoretisch denkbare Alkalireserve umfaßt die Bicarbonate und die Menge der alkalischen Puffersalze, die sich außerdem noch mit Säuren binden können, wenn das p_H nicht mehr normal bleibt und es bis zu den niedrigsten mit dem Leben vereinbaren Werten fällt (VAN SLYKE). Die Molekularkonzentration des Bicarbonates im normalen menschlichen Blut ist unter physiologischen Spannungen ungefähr 0,022, was 52 Vol.-% Kohlensäure entspricht. Im Plasma ist sie etwas höher: 0,027 (VAN SLYKE und CULLEN 1917), was 60 Vol.-% Kohlensäure entspricht. Daraus folgt, daß die Konzentration in den Blutkörperchen niedriger ist als im Gesamtblut.

Das *niedrigste p_H , das während des Lebens festgestellt worden ist, ist 6,95* (CULLEN sowohl beim Menschen als auch beim Hunde (VAN SLYKE, AUSIN und CULLEN 1927) und beim Kaninchen (HASSELBACH und LUNDGAARD 1912).

Nach VAN SLYKE kann man die außer dem Bicarbonat noch vorhandenen Pufferalkalien feststellen, indem man ein Versuchstier Kohlensäure einatmen läßt, bis das arterielle Blut ein p_H von 6,95 erreicht hat. VAN SLYKE behauptet, daß die molekulare Konzentration der Puffer außer den Bicarbonaten dann

noch 0,01 ist. Das ist ungefähr die Hälfte der normalerweise im Blut vorhandenen Bicarbonatkonzentration.

Es ist schwierig, zu sagen, ob dieser Wert genau ist, denn sobald eine „flüchtige“ Acidosis experimentell hervorgerufen wird, *gehen alkalische Salze von den Geweben in das Blut über*. Man kann unter diesen Bedingungen die Menge des Bicarbonates in einer Stunde auf das Doppelte ansteigen sehen. Eine Beobachtung, die von DAUTREBANDE und SPEHL am Kaninchen gemacht wurde, wo ein doppelter Pneumothorax angelegt war und das Tier durch künstliche Sauerstoffatmung im Leben gehalten wurde.

Der Ausdruck „Alkalireserve“ ist in gewissem Sinne falsch. Man hat gesehen, daß das Bicarbonat des Blutes abnimmt im Verhältnis einer Erhöhung des p_H , aber andererseits tritt der Tod in einer Acidosis ein, bevor die Reserve an Alkali erschöpft ist. Nachdem VAN SLYKE diese Bezeichnung jedoch vorgeschlagen hat, ist sie allgemein gebräuchlich. *In den folgenden Kapiteln wird der Ausdruck Alkalireserve immer „die kompensatorische Fähigkeit des Blutes für Kohlensäure in vitro bei einem bestimmten Druck dieses Gases bedeuten“*. Mit anderen Worten: Alkalireserve ist die Höhe der Dissoziationskurve unter physiologischen Spannungen. Man kann die Alkalireserve anders nicht messen. Bestimmt man sie ohne Rücksicht auf die Kohlensäurespannung des Blutes, so bestimmt man lediglich die Menge der in vivo vorhandenen Bicarbonate. Es kommt der ganze Faktor der „Puffer, mit Ausnahme der Bicarbonate“, noch hinzu, der sehr variabel ist, und den verschiedensten Einflüssen untersteht. Das in vivo unter Paraffin aufgenommene Blut wird nur zur Bestimmung des p_H dienen, mittels der im 3. Teil dieses Buches beschriebenen Methoden.

Die unter den letzteren Bedingungen gefundene Menge Bicarbonat sei der Gehalt an Kohlensäure im arteriellen oder venösen Blut genannt, und ist nicht zu verwechseln mit der Kapazität für Kohlensäure bei einem bestimmten Druck.

b) *Sekundäre Pufferwirkung der roten Blutkörperchen*. Nicht nur die Phosphate und die Proteine können gegen die Schwankungen des p_H wirken, es existiert noch ein anderer wirksamer Puffer. *Die roten Blutkörperchen besitzen schon in den Phosphaten und im Hämoglobin eine bedeutend größere Pufferfähigkeit als das Plasma, außerdem können sie aber durch einen Austausch von CO_2 und Cl dem Plasma Puffer liefern*, wobei ihre eigenen (Hämoglobin und Phosphate) nicht angegriffen werden. Die Engländer nennen dies „*the secondary buffering of the haemoglobin*“.

1868 zeigte ZUNTZ, daß das Plasma eines mit Kohlensäure gesättigten Blutes mehr von diesem Gas aufnimmt, wenn es nicht vorher von den roten Blutkörperchen getrennt worden ist. Er hatte daraus geschlossen, daß bei einer vermehrten Kohlensäurespannung Alkali von den roten Blutkörperchen in das Plasma überträte. Später zeigten GRUBER (1898) und KOEPPE (1899), daß im Gegensatz zu der Ansicht von ZUNTZ das Chlor aus dem Plasma in die roten Blutkörperchen hinüberfundierte und dadurch das Plasma alkalischer würde. HAMBURGER (1891) erhielt dasselbe Resultat und zeigte außerdem noch, daß wenn die Kohlensäure wieder aus dem Blut ausgetrieben wird, das umgekehrte Phänomen eintritt. Kürzlich haben DE BOER (1917) und HAMBURGER (1918) die Behauptung aufgestellt, daß es vielmehr die Cl-Ionen und die Ionen SO_4 und NO_3 seien, die hinüberfundierten. L. J. HENDERSON 1908, VAN SLYKE und CULLEN 1917, HAGGARD und HENDERSON 1920, FRIDIRICIA 1920, DOISY und EATON 1921, DAUTREBANDE und DAVIES 1922 haben mittels sehr genauer Methoden diese Beobachtung nachuntersucht und bestätigt. DAUTREBANDE und DAVIES haben außerdem gezeigt, daß diese Erscheinung nicht auftritt, wenn eine andere Säure als

die Kohlensäure dem Blut zugesetzt wird. Wenigstens solange nicht alles Bicarbonat durch die zugefügte Säure neutralisiert ist. Dieselben Autoren haben auch nachgewiesen, daß bei gleicher Kohlensäurespannung die Reduktion des Hämoglobins keine Cl-Ionenpassage hervorruft.

Tabelle 2.

Plasma	Membran	Rote Blutkörperchen
1. $\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{NaCl} = \text{NaHCO}_3 + \text{HCl}$	$\text{HCl} \rightarrow$	3. $\text{HCl} + \text{K}_2\text{HPO}_4 = \text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{KCl}$ 4. $\text{HCl} + \text{KHbO} = \text{HHbO} + \text{KCl}$ 5. $\text{HCl} + \text{KHb} = \text{HHb} + \text{KCl}$
2. $\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{Na-Proteine} = \text{NaHCO}_3 + \text{H-Proteine}$	$\text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow$	6. $\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{KHPO}_4 = \text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{KHCO}_3$ 7. $\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{KHbO} = \text{HHbO} + \text{KHCO}_3$ 8. $\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{KHb} = \text{HHb} + \text{KHCO}_3$

VAN SLYKE hat 1921 dieses Phänomen durch ein Diagramm dargestellt, welches den Prozeß berücksichtigt, und gleichzeitig darstellt, wie eine Vermehrung der Kohlensäurespannung direkt auf die Puffer mit Ausnahme der Bicarbonate einwirkt.

Na-Proteine geben die Totalität der alkalischen Salze des Plasmas an, H-Proteine die freien nicht mit Basen verbundenen Proteine, die also sauer reagieren. Desgleichen stellen KHbO und HHbO das alkalische Salz des Oxyhämoglobins und das freie Oxyhämoglobin dar, während KHb und HHb das reduzierte Hämoglobin und seine Verbindung sind. Die Basen sind mit Na in dem Plasma und K in den roten Blutkörperchen angegeben, um darauf hinzuweisen, daß das Natrium hauptsächlich im Plasma und das Kalium hauptsächlich in den roten Blutkörperchen vorkommt.

DE BOER, DOISY und EATON (1917) behaupten, daß außer der Transfusion des Cl, bei Vermehrung der Kohlensäurespannung noch ein anderer Austausch, nämlich von K *aus den roten Blutkörperchen in das Plasma* stattfindet. Besteht diese Reaktion wirklich, so hat sie jedenfalls ebenso wie der Austausch der SO_4 und NO_3 (DE BOER und HAMBURGER) nur sehr wenig Bedeutung.

Man versteht die ganze Wichtigkeit dieses Phänomens, das unter dem Einfluß einer vermehrten Kohlensäurespannung zu einer Steigerung der Bicarbonate führen kann, ohne daß diese direkt aus den Salzen des Hämoglobins stammen müssen. Ungefähr 50—70% des im Plasma bei einem bestimmten Kohlensäuredruck gebildeten Bicarbonats stammen aus dieser Quelle (VAN SLYKE 1921).

Wenn aber die Übertentilation die Kohlensäure ausscheidet und eine Verminderung der Gleichung $\frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{NaHCO}_3}$ stattfindet, so tritt der umgekehrte Vorgang ein. Chlor passiert in das Plasma, dieses verliert Bicarbonat und bei niederem Kohlensäuredruck enthalten die roten Blutkörperchen mehr Bicarbonate als das Plasma, also umgekehrt als im Normalzustand.

Wir werden die beiden vorhergehenden Kapitel kurz zusammenfassen:

Man unterscheidet zwei Arten von Faktoren, um im Verlauf einer Acidosis das pH des Blutes zur Norm zurückzuführen. Zunächst versucht das Blut mittels der Proteine des Plasmas, des Hämoglobins, der Phosphate und dem Wechsel des Cl, kurz mit allen Puffern außer dem Bicarbonat das pH wieder herzustellen. Wenn das nicht genügt, nimmt der ganze Organismus an der Reaktion teil. Das Atemzentrum reagiert mit Übertentilation der Lungen, die Nieren durch Ausscheidung von Säuren und ammoniakalischen Salzen, die Gewebe durch Ausscheidung von Alkali in das Blut. Ist das pH dann wieder normal geworden, so ist lediglich die Dissoziationskurve, die die wahre Alkalireserve angibt, verändert. Das heißt der Überschuß an Bicarbonat, den das Blut bei konstantem pH immer enthält, hat sich verändert. Die Puffer des Blutes, mit Ausnahme des Bicarbonates, haben ihre normale Konzentration als alkalische Salze wieder erhalten. Die umgekehrten Verhältnisse treten ein bei der Alkalose.

8. Vor und nach dem Zentrifugieren abgetrenntes Plasma: „plasma vrai und plasma séparé“.

Aus dem eben Gesagten ist hervorgegangen, daß das Blut eine größere Pufferfähigkeit hat als das Plasma allein. Das heißt, daß bei der gleichen Vermehrung der Kohlensäurespannung das p_H im Gesamtblut weniger verändert ist als im Plasma allein. Ohne den eben beschriebenen Austausch von Ionen könnte das Plasma nicht in diesem Maße an Bicarbonaten zunehmen, wie das durch die geringe Pufferfähigkeit seiner Elemente bedingt ist. Setzt man eine Lösung von Natriumalbuminaten einem wechselnden Kohlensäuredruck aus, so erhält man eine Kurve, die flach verläuft (8% Albumin und 0,0143 NNaOH).

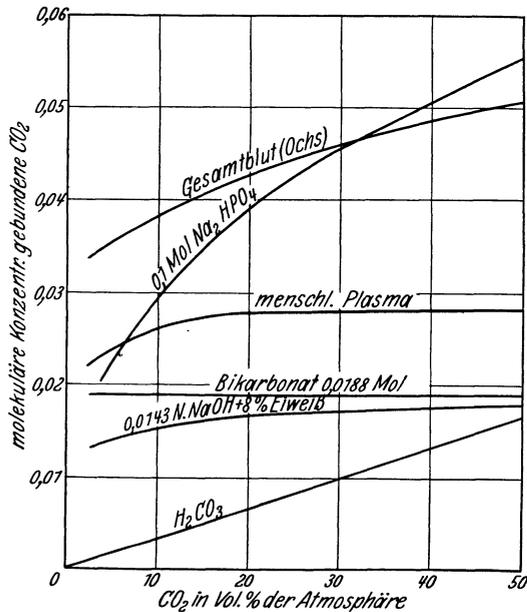


Abb. 10. Dissoziationskurve der verschiedenen Puffer in kohlendioxidhaltiger Atmosphäre (VAN SLYKE u. CULLEN).

von der Unmöglichkeit des Chloraustausches in die roten Blutkörperchen her.

JOFFE und POULTON haben Dissoziationskurve des *Plasma* „séparé“ diejenige Kurve genannt, die sie erhalten haben durch CO₂-Zusatz bei Abwesenheit der körperlichen Elemente des Blutes und die Kurve des *Plasma* „vrai“ diejenige, die nach dem Zusatz von Kohlensäure und nachherigem Zentrifugieren erhalten wurde.

Beide Kurven sind in Abb. 11 dargestellt.

Man sieht, daß die Kurve des „plasma séparé“ derjenigen der Eiweißlösung ähnelt und nach einem gewissen Punkt sogar unter der des „plasma vrai“ liegt. Das beruht darauf, daß das sich selbst überlassene Plasma eine relativ kleine Pufferfähigkeit hat. Der Ort, wo die beiden Kurven des Plasmas sich schneiden, entspricht natürlich dem Wert der Kohlensäurespannung im Moment der Abtrennung des Plasmas. Denn er ist der einzige Punkt, der beiden Kurven gemeinsam ist. HASSELBACH und WARBURG (1918) haben übrigens gezeigt, daß alle Kurven des „Plasma séparé“ die des Blutes schneiden, daß man

Abgesehen von etwas Phosphor enthält das Plasma nur Proteine und Carbonate, und man sieht, daß seine Kurve der Eiweißlösung sehr ähnlich ist. Seine Pufferfähigkeit ist schnell begrenzt, und eine schwache Vermehrung der Bicarbonate entspricht schon einer beträchtlichen Steigerung der Kohlensäurespannung (Abb. 10). Die Dissoziationskurve einer Phosphatlösung steigt dagegen sofort steil an und ähnelt in ihrem Verlauf sehr der Kurve des Gesamtblutes. Die roten Blutkörperchen enthalten große Mengen von Phosphaten. Die schwache Pufferfähigkeit des Plasmas im Verhältnis zu der des Blutes rührt also von dem geringen Phosphatgehalt des Plasmas und

von einem und demselben Blut verschiedene Plasmakurven erhalten kann, je nach der Kohlensäurespannung, die im Moment der Trennung bestand. Diese Unterschiede können nur durch den Austausch des Chlors zwischen Plasma und roten Blutkörperchen erklärt werden. Vor dem Schnittpunkt der beiden Plasmakurven enthält das Plasma *séparé* bei einer gewissen Spannung mehr Bicarbonat als das Plasma *vrai* dadurch, daß kein Chlor aus den roten Blutkörperchen in das Plasma austreten kann.

Nach dem Schnittpunkt enthält es weniger aus dem umgekehrten Grund: Das Cl kann nicht mehr in NaHCO_3 und HCl umgewandelt werden. Mit anderen Worten, das Plasma *séparé* behält die Konzentration, die es im Moment der Trennung hatte. Aus derselben Ideenfolge ist es auch zu erklären, daß das Plasma *séparé* noch Bicarbonat bei 0 mm Hg enthält.

Umgekehrt muß die Kurve der „abgetrennten“ roten Blutkörperchen schneller ansteigen als die des Gesamtblutes. Die Pufferfähigkeit der roten Blutkörperchen allein ist enorm auf Grund der beiden starken Puffer Phosphate und Hämoglobin (Abb. 10). Im Gesamtblut läßt die vermehrte Kohlensäurespannung ein saures Radikal in die roten Blutkörperchen eindringen, welches die Neigung der Kurve vermindert.

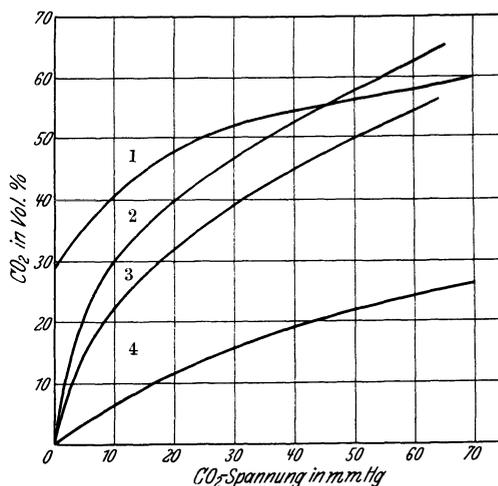


Abb. 11. Dissoziationskurve des Gesamtblutes, des nach der Sättigung zentrifugierten und des vorher zentrifugierten Plasmas und der Blutkörperchen. 1 Vor dem Zentrifugieren abgehendes Plasma. 2 Nach dem Zentrifugieren abgehendes Plasma. 3 Gesamtblut. 4 Blutkörperchen.

9. Das p_{H} der Gewebe und der Gewebsäfte.

Alles bisher Erwähnte konnte natürlich experimentell nur im Blut nachgewiesen werden. In gewissem Sinne ist dieses jedoch nur ein Transportmittel und maßgebend ist die Reaktion der Gewebe; diese haben durch ihren Gehalt an Phosphaten, an Proteinen und Carbonaten ebenso wie das Blut Pufferfähigkeit. Darüber ist jedoch wenig bekannt.

Alles, was man sagen kann, ist das, daß die *Reaktion der Gewebe wahrscheinlich mit der des Blutes variiert*, was mehrere Tatsachen zu beweisen scheinen.

PALMER und VAN SLYKE haben gefunden, daß das ausgeschiedene Bicarbonat nicht im Blut zurückgehalten wird, sondern in die Gewebsäfte gleichmäßig verteilt wird. VAN SLYKE und CULLEN (1917) injizierten intravenös einem Hunde eine genügend große Menge von Schwefelsäure, um alle alkalischen Puffer des Blutes zu neutralisieren. Sie stellten fest, daß $\frac{5}{6}$ der Säure durch Alkali aus einer anderen Quelle neutralisiert worden waren, denn die Differenz der Bicarbonate im Blut war nur entsprechend $\frac{1}{6}$ der Säure. COLLIP und BACKUS (1923) fanden, daß auch der Liquor cerebrospinalis sich im selben Verhältnis ändert wie das Blut, mit einem zeitlichen Unterschied von wenigen Stunden. CAMPBELL (1923) verfolgte die Änderungen der Kohlensäure in dem arteriellen Blut und in der Luft der serösen Höhlen und fand, daß sie parallel seien. DAUTREBANDE und SPEHL (1925) ließen einen Hund mit seit längerer Zeit angelegtem künstlichen Pneumothorax

Bicarbonat oder Säuren aufnehmen und fanden, daß der intrapleurale Kohlensäuredruck den Variationen des arteriellen CO_2 -Gehaltes folgte. Der Verminderung der intrathorakalen Kohlensäure, die durch Aufnahme von Säuren hervorgerufen wurde, ging eine kurzdauernde Vermehrung voraus. CAMPBELL fand 1923, daß die Kohlensäurespannung einer unter die Haut in die Pleurahöhle, in das Abdomen, Magen, Eingeweide, Blase injizierten Luft sich der der Alveolarluft nähert. Es ist leider unmöglich, die wahre Alveolarluft beim Tiere zu erhalten. PARSONS und SCHEARER (1920) stellten fest, daß die Konzentration an Wasserstoffionen und an Bicarbonaten im Liquor höher sei als im Blut.

DAUTREBANDE fand zweimal bei einem Kranken mit Pneumothorax ohne Erguß und ohne Pleuraverdickung und mit einer erheblichen zirkulatorischen Verlangsamung, daß die intrathorakale Luft eine Kohlensäurespannung hatte, die 2,5 mm Hg höher war als die Kohlensäurespannung des venösen Blutes und 14 mm Hg höher als die der Alveolarluft. Das beweist, daß unter gewissen Verhältnissen wenigstens das Säure-Basengleichgewicht an verschiedenen Teilen des Körpers verschieden sein kann. Die Form der Dissoziationskurve der Kohlensäure variiert auch, je nach der Art der Säfte. Die des Liquors (PARSONS und SCHEARER 1917) sowie die des Ascites und der Galle (DAUTREBANDE) verläuft flacher als die des Blutes.

10. Kompensation und Dekompensation.

Zusammenfassung.

Was versteht man in der Physiologie unter diesen beiden Ausdrücken? Aus dem Vorhergegangenen ersieht man, daß die verschiedenen Puffer und regulatorischen Funktionen nur die Acidosis bekämpfen.

Man sagt jedoch, eine Acidosis ist kompensiert, wenn das Atemzentrum und die Nieren voll reagieren, das heißt, wenn durch Überventilation der Lungen und durch Urinsekretion das Verhältnis $\frac{\text{N}_2\text{CO}_3}{\text{NaHCO}_3}$ der Norm so nahe wie möglich erhalten wird.

In gewissen chronischen Krankheiten kann diese Kompensation vollkommen sein; aber streng genommen, ist eine Acidosis niemals kompensiert, solange sie noch existiert, solange der Organismus noch dagegen ankämpft. Das, was also der Ausdruck „kompensiert“ sagt, ist, daß der Organismus im Kampf gegen die Erniedrigung des p_{H} siegreich ist, und daß es ihm gelingt, soweit es notwendig ist, sich der überschüssigen Kohlensäure zu entledigen.

Im Moment, wo das Atemzentrum nicht mehr genügend reagiert, vermindert sich die Lungenventilation; die freie Kohlensäure wird nicht mehr in genügendem Maße ausgeschieden, sie häuft sich im arteriellen Blut und in den Alveolen an: die Acidosis ist unkompensiert. In diesem Sinne ist der Ausdruck aufzufassen. Was für die Acidosis gilt, trifft natürlich auch für die Alkalose zu.

Um den Gegenstand klarer zu machen, werden wir hier kurz die *hauptsächlichen Prinzipien des Säure-Basengleichgewichtes* zusammenfassen.

Letzten Endes ist das Gleichgewicht durch das Verhältnis $\frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{NaHCO}_3}$ geregelt. Unter normalen Bedingungen bei einem gesunden und in Ruhe befindlichen Menschen ist diese Gleichung sehr konstant. Sie kann jedoch im Experiment oder unter pathologischen Verhältnissen verändert werden. Wird der Nenner im Verhältnis zum Zähler größer, so handelt es sich um eine Alkalose. Man unterscheidet flüchtige und fixierte Acidosen und Alkalosen, je nach der Art der Störung. Aber eine Erhöhung oder Verminderung des sauren Radikals ist unmittelbar von einer Erhöhung oder Verminderung des Nenners gefolgt, so daß das Verhältnis immer gleich bleibt.

Diese verschiedenen Reaktionen hängen von den Puffern des Organismus ab.

Bei einer *Erhöhung des sauren Radikals* bildet das Blut mittels alkalischer Salze Bicarbonate, dies geschieht durch die Proteine und besonders das Hämoglobin, durch die Phosphate und den Austausch der Elektrolyte zwischen Plasma und roten Blutkörperchen. Das Blut kann also durch seine eigenen Mittel die Acidosis bis zu einem gewissen Grad einschränken.

Dann werden durch die Tätigkeit des Atemzentrums und der Nieren die überschüssigen Säuren ausgeschieden, wahrscheinlich auch durch die Gewebe ein Überschuß an Alkali in das Blut abgegeben, und so das Verhältnis von $\frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{NaHCO}_3}$ wieder normal gestaltet; einerlei, welche Menge an Bicarbonat dann im Blut sein mag.

Gelingt es dem Organismus nicht, wirksam gegen die Acidosis anzukämpfen, so sagt man, sie ist unkompensiert.

Bei der *Alkalose* tritt das umgekehrt ein. Die Puffer des Blutes liefern Säuren, das Cl tritt in das Plasma, das Atemzentrum verlangsamt die Atmung, die Nieren scheiden die Basen aus, die Leber läßt keinen Ammoniak mehr passieren und die Gewebe speichern Alkali auf. Bei einer fixierten Alkalose kann der Gehalt des arteriellen Blutes an Kohlensäure, der einer gewissen alveolären Spannung entspricht, vor der Kompensation oberhalb der „in vitro“ konstruierten Dissoziationskurve liegen. Bei einer gasförmigen Alkalose wird der Gehalt an CO_2 bei einer bestimmten alveolären Spannung unterhalb der Kurve liegen. Erst wenn die Kompensation erfolgt ist, fallen die beiden Werte: Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes und Kohlensäurekapazität in vitro bei einem bestimmten alveolären Druck wieder zusammen. Das Umgekehrte findet natürlich bei der Acidose statt.

Bei konstantem p_{H} und physiologischen Kohlensäurespannungen stellt das im Blute vorhandene Bicarbonat den Überschuß an Basen dar, der bleibt, nachdem durch das Eingreifen der Organe (Atemzentrum, Nieren) ein Überschuß an Säure oder Base kompensiert worden ist. Man gibt ihm den Namen Alkalireserve. Diese Alkalireserve wird bei normalen Kohlensäurespannungen durch die Dissoziationskurve der Kohlensäure dargestellt. Um diese Kurve genau festzustellen, muß man wegen dem Austausch der Elektrolyte zwischen Plasma und roten Blutkörperchen entweder das Gesamtblut oder das Plasma „vrai“ benutzen.

11. Die zirkulatorische Acidosis.

Ist dies die ganze Physiopathologie des Säure-Basengleichgewichtes? Um vollständig zu sein, muß man noch eine andere Art von Acidose erwähnen, die seit 1922 bekannt ist und die DAUTREBANDE die „zirkulatorische Acidosis“ genannt hat. Sie ist charakterisiert durch das gleichzeitig an verschiedenen Stellen des Körpers auftretende Vorhandensein einer Acidose und einer Alkalose. Sie findet sich in allen Zuständen von klinischer oder experimenteller Stase, die untersucht worden sind.

Aus der Kohlensäurearmut der Alveolarluft, aus der Dyspnoe, der Bestimmung des p_{H} im Urin und der Alkalireserve des venösen Blutes, haben die meisten Autoren auf eine *Acidose bei kardialen Erkrankungen* geschlossen. Beschränkt man sich auf das venöse Blut, so ist dies auch der Fall. *Das arterielle Blut ist jedoch stark alkalisch* (FRASER, ROSS und DREYER 1923, MEAKINS,

DAUTREBANDE und FETTER 1923, DAUTREBANDE 1924). Wie erklärt sich dieses Paradoxma?

Man weiß, daß unter der Einwirkung von Kohlensäure auf das Gesamtblut der Gehalt des Plasmas an Bicarbonat zunimmt, und zwar hauptsächlich durch die sekundäre Pufferfähigkeit der roten Blutkörperchen. Das heißt mittels der Verschiebung der Cl aus dem Plasma in die roten Blutkörperchen. Dadurch bleibt Na zurück, welches Bicarbonat bildet. Es ist andererseits auch bekannt, daß das Plasma unter physiologischem Druck mehr Bicarbonat enthält als die Blutkörperchen. Wenn man nämlich von einem unter Paraffin zentrifugierten Blut etwas Plasma wegnimmt und dann den Rest (die gesamten festen Elemente und den Rest des Plasmas) einer gewissen Kohlensäurespannung aussetzt, so ist die Alkalireserve dieses Restes vermindert. Sie wird um so mehr vermindert sein, je mehr Plasma man weggenommen hat, und je mehr Bicarbonate im Plasma sind. Der Gehalt an Bicarbonaten hängt zum großen Teil ab von der Kohlensäurespannung, der das Blut ausgesetzt ist und daraus folgend von der Menge der in die Blutkörperchen hinüberfundierten Cl.

Diese Bedingungen sind in vivo durch die *experimentelle Stase* geschaffen (DAUTREBANDE, DAVIES und MEAKINS 1923). Macht man an einem Arm eine längere Zeit dauernde feste Stauung, so bemerkt man, daß das venöse Blut dieses Armes reich an Hämoglobin ist, und daß seine Dissoziationskurve und sein p_H stark erniedrigt sind.

Da dieses Blut sehr arm an Sauerstoff war, und da nach FLETCHER und HOPKINS (1907) eine Sauerstoffverarmung die *Bildung von Milchsäure* begünstigt, entstand die Frage, ob nicht der Sturz der Alkalireserve einfach auf Milchsäurebildung zurückzuführen sei. Das war nicht der Fall: Das Blut aus diesem gestauten Arm enthielt nicht mehr Milchsäure als gewöhnliches venöses Blut. Der Grund der Acidose ist also ein anderer.

Unter dem Einfluß der verlangsamten Zirkulation häuft sich das Bicarbonat im Blut an, daraus folgt eine Verschiebung der Cl in die Blutkörperchen. Das Blut kann mehr als 20% seiner Flüssigkeit verlieren und das Plasma verliert dann dreimal mehr als die Blutkörperchen. Aber der Flüssigkeitsverlust des Plasmas gegenüber dem Gewebe ist begleitet von einem *Verlust der Salze*, Cl und Bicarbonat, die in derselben Richtung hinüberdiffundieren, *daher der Sturz der Alkalireserve*. Daraus folgt, daß die Alkalireserve um so niedriger wird, je mehr Bicarbonat sich im Plasma befand, und je höher die Kohlensäurespannung im Augenblick der Stase war.

Diese Tatsachen sind inzwischen von PETERS, BUGER, EISENMANN und LEE (1926) bestätigt worden.

Zusammenfassend geht aus diesen Beobachtungen hervor: 1. Vermehrung des Hämoglobins, 2. eine lokale Steigerung der Kohlensäurespannung, 3. eine Erniedrigung der Alkalireserve, 4. eine Passage von Wasser, Salz und Bicarbonaten nach dem Gewebe.

Mit diesem Mechanismus muß man die „Acidose“ bei kardialen Erkrankungen erklären, und es ist auch verständlich, warum verschiedene Autoren daraus auf eine allgemeine erhöhte Acidität geschlossen haben.

Diese Beobachtungen stimmen für alles Blut, das aus Teilen des Körpers kommt, wo die Zirkulation relativ verlangsamt war.

Das arterielle Blut zeigt dagegen eine Alkalose. Im Verlauf einer Dekompensation ist das kardiale Debit vermindert. An Stelle von 7 Litern, wie normalerweise, verarbeitet das Herz nur noch 5,4 oder sogar 2—3 Liter. Der Organismus leidet also an einer *Verlangsamung der Zirkulation* und das Atemzentrum wird durch eine Kohlensäureanhäufung, also durch eine Acidose gereizt, wie wir es schon oben beschrieben haben. Es folgt daraus eine *Überventilation der Lungen*, damit wird wieder eine *Erniedrigung der alveolaren Kohlensäure* bedingt, und daraus folgend eine Verminderung des Zählers in der Gleichung $\frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{NaHCO}_3}$.

Das bedeutet eine arterielle Alkalose.

Die Charakteristika einer Störung durch verlangsamte Zirkulation sind also folgende: Anhäufung von Hämoglobin im Blut, Vermehrung der Kohlensäure im venösen Blut, Verarmung des arteriellen Blutes an CO_2 , starker Unterschied zwischen p_{H} des arteriellen und venösen Blutes.

Im zweiten Teil dieses Buches werden wir auf diese Fragen zurückkommen. Um das Kapitel der Atmung jenseits der Lungen zu beenden, werden wir uns nun mit den Verbindungen und der Dissoziation des Sauerstoffs im Blut befassen.

12. Die Dissoziationskurve des Sauerstoffs im Blut.

In Gegenwart von Sauerstoff bildet das Hämoglobin Oxyhämoglobin. Ebenso wie das Bicarbonat, besitzt dieses die Eigenschaft, sich bei niederem Sauerstoffdruck zu zersetzen und bei höherem wiederzubilden. Das Oxyhämoglobin kann jedoch nicht direkt Sauerstoff an die Gewebe abgeben, das Gas muß erst in das Plasma abgegeben werden, wo es leicht löslich und schlecht diffusibel ist. Das arterielle Plasma enthält im allgemeinen nur 0,3 Vol.-%, und diese Menge würde schnell erschöpft sein, wenn nicht der geringste Sturz der Sauerstoffspannung im Gewebe direkt auf das Oxyhämoglobin einwirkte. Das Oxyhämoglobin spielt im Organismus die Rolle eines Reservoirs, das den Sauerstoff abgibt in einem besonders in Abb. 12 dargestellten Verhältnis.

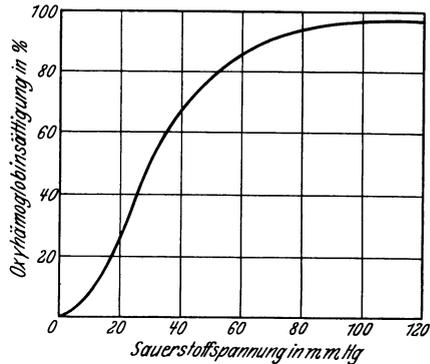


Abb. 12. Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins. (BARCROFT.)

Die Abszisse stellt die Sauerstoffspannung, welche auf das Blut einwirkt, dar, die Ordinate die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins, das heißt, das Verhältnis zwischen Oxyhämoglobin und Hämoglobin bei einer bestimmten Spannung dieses Gases. Es handelt sich hier nicht um die absolute Menge des im Blut vorhandenen Hämoglobins, sondern darum, welche Menge Sauerstoff dieses Hämoglobin unter bestimmten Bedingungen aufnimmt, einerlei welches seine Konzentration sein mag. Mit anderen Worten: Die Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins eines gesunden Menschen mit 100% Hämoglobin oder eines Anämischen mit nur 50%, oder eines Plethorikers mit 150% ist theoretisch fast gleich. (Die absolute Menge an Hämoglobin spielt jedoch eine Rolle, wie

man im Kapitel über die Sauerstoffverarmung sehen wird. Sie variiert mit dem Alter, wie man auf Abb. 13 sieht, aber man muß sagen, daß sie zwischen 16 und 65 Jahren praktisch gleich bleibt.)

Unterhalb von 85 mm Hg fällt die Kurve schnell ab, einem schwachen Sturz der Sauerstoffspannung entspricht eine beträchtliche Verminderung des Oxyhämoglobins, so daß in den Geweben, wo diese schwachen Spannungen bestehen, der Sauerstoff sich leicht aus seiner Verbindung löst, um in das Plasma und in

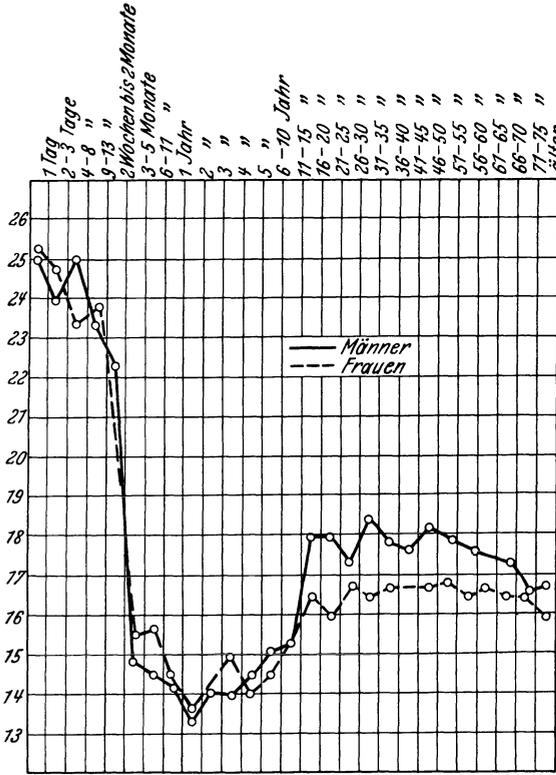


Abb. 13. Veränderung des Hämoglobinspiegels im Alter. (WILLIAMSON.)

die Zellen einzudringen. Das Hämoglobin ist besonders geeignet, um die Sauerstoffspannung im Plasma bei der Passage durch die Capillaren konstant zu halten. Oberhalb von 85 mm Hg verläuft die Kurve fast horizontal und bei 100 mm Hg (die normale Sauerstoffspannung in den Alveolen) ist das arterielle Blut zu ungefähr 96% gesättigt. Diese Eigentümlichkeit erklärt eine Tatsache, auf die wir später noch zurückkommen werden, nämlich die Unmöglichkeit, daß über ventilierete Zonen in den Lungen das Defizit der schlecht ventilierten ausgleichen. Bei einer Überventilation kann die alveolare Sauerstoffspannung der gut durchlüfteten Zonen auf 130 und 140 mm Hg steigen, ohne daß das Blut mehr Sauerstoff aufnimmt, als wenn die Spannung 100 mm Hg geblieben wäre.

In den schlecht ventilierten Zonen dagegen wird die Sauerstoffspannung konstant abnehmen, so daß das gemischte arterielle Blut eine Sauerstoffsättigung hat, die unter der normalen liegt. Die normale Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes ist 96%.

Um diese Sättigung zu berechnen, genügt es einerseits den Sauerstoffgehalt eines Blutes zu kennen, bevor es mit Luft in Berührung kam, und andererseits die Menge, die es nach Durchschütteln mit Luft enthält. Nennen wir X die Kapazität und Y den Gehalt an Sauerstoff, so wird die Sättigung in Prozent gleich sein: $\frac{Y}{X} \times 100$. Man kann dasselbe Blut für beide Bestimmungen benutzen, es genügt zu wissen, wieviel Sauerstoff es nach Entnahme unter Paraffin enthält und dann den Gesamtsauerstoff nach vollständiger Sättigung. Sättigung pro 100 = $\frac{\text{Sauerstoffkapazität} - \text{O}_2 \text{ absorbiert}}{\text{Sauerstoffkapazität}} \times 100$. Die Dissoziationskurve des Sauerstoffs ist von HUFNER (1890) entdeckt worden, von BOHR (1914), LEOWY und ZUNTZ (1904) ausgearbeitet worden und von BARCROFT (1904) konstruiert worden.

Ebenso wie die der Kohlensäure, ist sie veränderlich. Unter dem Einfluß der Temperatur, der Konzentration des Blutes an anorganischen Salzen und besonders der Reaktion des Blutes kann sie sich ändern (s. Abb. 14).

Sie verläuft links höher bei Alkalosen, da das Blut dann mehr Sauerstoff in den Lungen absorbiert (die Sättigung kann dann bis 100% steigen), aber es gibt ihn dann in den Geweben schwerer ab, wodurch eine Sauerstoffarmut in den Geweben entstehen kann, obwohl im Blut eine große Menge Oxyhämoglobin vorhanden ist. Man darf nicht vergessen, daß für die Gewebe nicht der kombinierte Sauerstoff in Betracht kommt, sondern nur der im Plasma gelöste.

Sie ist links erniedrigt bei Acidosis, d. h. die Sättigung des arteriellen Blutes an Oxyhämoglobin ist niedriger als normal, aber der Sauerstoff wird auch leichter abgegeben

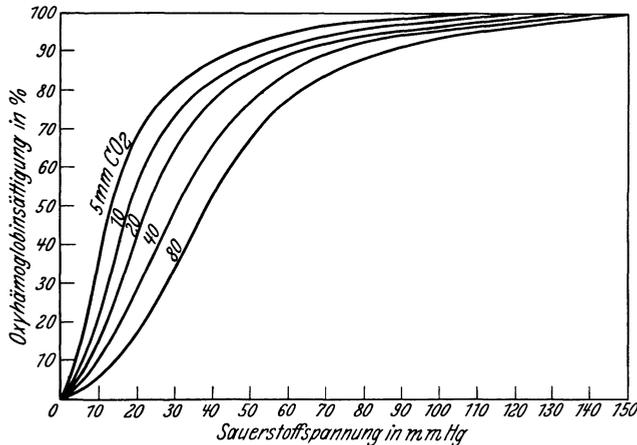


Abb. 14. Veränderung der Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins je nach den verschiedenen Kohlensäurespannungen, denen das Blut ausgesetzt wird.

Dieses sind die Hauptgesetze des Kohlensäure- und des Sauerstofftransportes durch das Blut. In den vorhergegangenen Kapiteln wurde schon auf eine enge Beziehung dieser beiden Gase hingewiesen. Die Reduktion des Oxyhämoglobins begünstigt die Kohlensäureabsorption und allein durch diese Tatsache hat sie eine große Pufferfähigkeit in bezug auf das p_{H} . Die Sauerstoffaufnahme des venösen Blutes in den Lungen unterstützt die Kohlensäureabgabe, die Anhäufung der Kohlensäure in den Geweben verschiebt die Kurve des Oxyhämoglobins nach rechts und begünstigt dadurch den Übertritt des Sauerstoffs in das Plasma. In der Tat verschieben sich die beiden Dissoziationskurven im menschlichen Organismus dauernd, wechseln dauernd ihre Lage und ermöglichen so ein respiratorisches Optimum in den verschiedenen Gebieten des Kreislaufs.

X. Der respiratorische Quotient.

Der respiratorische Quotient stellt das Verhältnis der ausgestoßenen Menge Kohlensäure und der absorbierten Menge Sauerstoff in den Lungen und in dem Blut dar. $\text{CO}_2 : \text{O}_2$.

Es spielen so viele Faktoren bei diesem Verhältnis eine Rolle, daß es schwierig ist, sich mit ihm näher zu befassen, ohne daß man die hauptsächlichsten Gesetze des Gasaustausches in den Lungen und im Blut kennt.

Wie man weiß, erlaubt der respiratorische Quotient Schlüsse auf die Art der Nahrung, die verbrannt wird. Den Kohlehydraten entspricht ein respiratorischer Quotient von 1,00 ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 6 \text{O}_2 = 6 \text{CO}_2 + 6 \text{H}_2\text{O} \times \frac{6 \text{CO}_2}{6 \text{O}_2} = 1,00$).

Der respiratorische Quotient der Fette variiert je nach ihrer Zusammensetzung. Aber diese Variationen sind gering und der mittlere respiratorische Quotient ist 0,707 (Dipalmitine, $2 C_{61}H_{98}O_6 + 145 O_2 = 98 H_2O + 102 CO_2 = \frac{102 CO_2}{145 O_2} = 0,707$).

Auch für die Proteine bestehen kleine Variationen von 0,78 bis 0,82. Der allgemein angenommene mittlere Wert ist 0,80 (LUSK 1917). Der respiratorische Quotient eines gesunden in Ruhe befindlichen Menschen ist bei gemischter Kost 0,82—0,85 (KROGH 1923), meine Zahlen auf Tabelle 3 geben als Mittel 0,78. Die Bestimmung des respiratorischen Quotienten ist an einige Besonderheiten gebunden, die man kennen muß. Die ausgestoßene Menge Kohlensäure ist durch Analyse der Expirationsluft leicht zu bestimmen, aber die absorbierte Menge Sauerstoff bedeutend schwerer, denn das Volumen der trockenen Einatemungsluft hat sich in den Lungen vermindert, da die Mengen des absorbierten Sauerstoffs größer ist als die der ausgeschiedenen Kohlensäure. Nehmen wir zum Beispiel an, eine bestimmte Menge Atmungsluft enthielte 3,18% CO_2 und 16,97% Sauerstoff. Bestimmen wir die Menge Stickstoff die in dieser Luft enthalten ist, so finden wir, $100 - 20,15 = 79,85$ ($20,15 = 16,97 + 3,18$) während die Einatemungsluft nur 79,04 enthielt.

Der Stickstoff, ein neutrales Gas, ist weder absorbiert noch ausgeschieden worden bei der Passage durch die Lungen, es ist daher klar, daß das ursprüngliche Volumen von 79,85% Stickstoff jetzt $= \frac{X}{79,85} = \frac{100}{79,04}$ ist. X ist dabei = 101,02. In 101,02 Volumen Luft ist $101,02 - 79,85 = 21,17$ ($O_2 + CO_2$). Die atmosphärische Luft enthält im allgemeinen 0,03% CO_2 , es ist also 21,14 Sauerstoff darin enthalten.

Der verschwundene Sauerstoff entspricht also $\frac{21,14 - 16,97}{100} = 4,17\%$.

Der respiratorische Quotient muß demnach sein: $\frac{3,15 CO_2}{4,17 O_2}$. ($3,15 = 3,18 - 0,03$ befindet sich normalerweise in der atmosphärischen Luft) = 0,76. Würde man den respiratorischen Quotienten einfach als das Verhältnis von elimierter Kohlensäure und der Differenz des atmosphärischen und des ausgeatmeten Sauerstoffes errechnen, das heißt $\frac{3,18 - 0,03}{20,93 - 16,97}$ so hatte man 0,79 erhalten an Stelle von 0,76.

Bei den respiratorischen Quotienten der ausgeatmeten Luft nimmt man keine Rücksicht auf die Eiweißkörper, die an der Verbrennung teilnehmen. Um den genauen respiratorischen Quotienten zu kennen, muß man die durch die Nieren ausgeschiedene Menge Stickstoff im Urin bestimmen. Jedes Gramm Stickstoff verbraucht für seine Verbrennung 5,91 Liter Sauerstoff und scheidet 4,76 Liter CO_2 aus (der respiratorische Quotient $\frac{4,76}{5,91} = 0,80$).

Die Menge des ausgeschiedenen N im Urin ist jedoch im allgemeinen so gering, daß man sie beiseite lassen kann und als mittleren respiratorischen Quotient den der Ausatemungsluft annimmt. Außerdem, wenn man wirklich die Verbrennung der Eiweißkörper in Betracht zieht und ebenfalls die der Fette und Kohlehydrate, so findet man auch hierfür einen respiratorischen Quotienten, der dem der Ausatemungsluft sehr nahe liegt.

Einige Zahlen aus der Tabelle 3 demonstrieren das. Es handelt sich hier um normale Individuen. Die Ausatemungsluft ist während 6, 8 oder 10 Minuten aufgefangen worden, wobei der Patient unter den üblichen Bedingungen gehalten wurde, das heißt 16 Stunden nach einer Mahlzeit, in vollkommener Ruhe und bei vollkommen erschlafften Muskeln. Der Urin von genau einer Stunde wurde untersucht, die Versuchsperson blieb unter denselben Bedingungen nach Entfernung der Maske wie vorher. Ich führe *ein Beispiel* an, wie die Bestimmung gemacht worden ist.

Versuchsperson 1.

CO ₂	3,64%
O ₂	16,48%
O ₂ absorbiert	4,68%
R. Q.	0,77
CO ₂ pro Stunde	12,54 Liter
O ₂ pro Stunde	16,25 Liter
Urin von 8—9 Uhr	51 cm ³
Gesamtstickstoff pro 1000	12,6
Gesamt-N pro Stunde	0,642 g
CO ₂ ohne Proteine = 12,54 (4,76 × 0,642)	9,50
O ₂ ohne Proteine = 16,25 (5,91 × 0,642)	12,46
R. Q. der Fette und Kohlehydrate allein = $\frac{9,50}{12,46}$	0,762

Zwischen beiden respiratorischen Quotienten besteht also nur ein Unterschied von 0,009.

Dieses Übereinstimmen findet sich bei den meisten gesunden Individuen. Wir werden sehen, ob sie ebenso für pathologische Fälle gilt.

Tabelle 3. Der respiratorische Quotient mit und ohne Eiweißstoffwechsel bei Normalen.

Ausatemungsluft			Urin in 60 Minuten			CO ₂ ohne Eiweiß Liter pro Stunde	O ₂ ohne Eiweiß	R. Q. der Fette und Kohle- hydrate	Diffe- renz der beiden R. Q.	Ver- hältnis N pro Stunde O ₂ pro Stunde
CO ₂ pro Liter in Stunden	O ₂ absor- biert Liter pro Stunde	R. Q.	Menge in cm ³	Gesamt-N pro 1000	Gesamt-N pro Stunde					
12,54	16,25	0,771	51	12,6	0,647	9,50	12,46	0,762	0,009	3,9
9,77	12,1	0,808	55	2,6	0,143	9,09	11,26	0,807	0,001	1,1
7,17	9,10	0,781	45	10,02	0,451	4,98	6,44	0,773	0,008	5,0
7,90	10,93	0,722	50	5,5	0,275	6,60	9,31	0,709	0,013	2,5
11,59	14,48	0,800	65	3,8	0,247	10,42	13,02	0,801	0,001	1,7
11,50	15,21	0,756	106	3,7	0,342	9,87	13,19	0,748	0,008	2,2
9,78	12,43	0,787	34	11,5	0,391	7,92	10,12	0,783	0,004	3,1
11,08	13,52	0,820	155	2,65	0,41	9,13	11,10	0,822	0,002	3,0
10,53	13,83	0,761	90	7,85	0,706	7,17	9,66	0,742	0,019	5,1

Tabelle 4 zeigt, daß auch bei Hyperthyreoidismus die Übereinstimmung vollkommen ist.

Betrachtet man dagegen auf Tabelle 5 wie diese Dinge bei Fällen von *schweren Diabetes mit Störungen auch im Eiweißstoffwechsel* liegen, so sieht man, daß bei diesen Kranken ein recht beträchtlicher Unterschied zwischen dem respiratorischen Quotienten der ausgeatmeten Luft und dem errechneten liegt. Bei den anderen Fällen ist der Unterschied im Mittel 0,007, bei den Diabetikern erreicht er 0,064.

Tabelle 4. Der respiratorische Quotient mit und ohne die Eiweißkörper bei Fällen von Hyperthyreoidismus.

Ausgeatmete Luft			Grundumsatz	Urin in 60 Minuten			CO ₂ ohne Eiweiß in Liter	CO ₂ ohne Eiweiß in Liter pro Stunde	R. Q. der Fette und Kohlehydrate allein	Differenz der beiden R. Q.	N pro Stunde · 100 O ₂ pro Stunde
CO ₂ pro Stunde in Liter	O ₂ absorbiert pro Stunde in Liter	R. Q.		Menge in cm ³	Gesamt-N pro 1000	Gesamt-N pro Stunde in g					
13,68	17,80	0,768	+44	85	5,9	0,501	11,30	14,84	0,763	0,005	2,8
13,44	18,71	0,718	50	83	6,4	0,531	10,92	15,58	0,701	0,017	2,8
13,22	18,39	0,718	47	50	8,0	0,400	11,32	16,03	0,706	0,012	2,5
14,49	18,87	0,768	45	53	10,3	0,546	11,89	15,64	0,760	0,008	2,8
13,60	18,54	0,733	44	103	2,3	0,237	12,48	17,14	0,728	0,005	1,2
19,35	25,46	0,759	75	82	8,6	0,705	16,00	21,30	0,751	0,008	2,7
13,97	18,15	0,770	65	45	4,5	0,202	13,01	16,96	0,767	0,003	1,1
13,47	17,68	0,761	62	76	4,6	0,349	11,81	15,62	0,756	0,005	1,9
13,57	17,98	0,752	64	61	6,5	0,396	11,69	15,64	0,747	0,005	2,2

Man kann also eine Analyse des Urins auf seinen N-Gehalt doch nicht vernachlässigen, um so weniger als sie uns ein Bild des Eiweißstoffwechsels gibt.

Betrachtet man die Beziehungen der ausgeschiedenen Mengen an Stickstoff und des pro Stunde absorbierten Sauerstoffs, so erhält man eine Gleichung $N \frac{\text{pro Stunde}}{O_2 \text{ pro Stunde}} \times 100$, die ich vorgeschlagen habe, den „Quotienten des Proteinstoffwechsels“ zu nennen. Bei den Fällen der Tabelle 3 und 4 ist dieser Quotient im Mittel 3,0, bei denen der Tabelle 5: 6,6, was bedeutet, daß die letzteren bei einer bestimmten Calorienzahl mehr Stickstoff ausscheiden als die ersten. Auch sieht man hier, daß die Hyperthyreoidosen dieselbe Menge Stickstoff pro Liter verbrauchen als Gesunde.

Tabelle 5. Der respiratorische Quotient mit und ohne Eiweißstoffwechsel bei dem schweren Diabetes.

Ausgeatmete Luft			Urin in 60 Minuten			CO ₂ pro Stunde ohne Eiweiß	O ₂ pro Stunde ohne Eiweiß	R. Q. der Fette und Kohlehydrate allein	Differenz der beiden R. Q.	N-Stunde · 100 O ₂ -Stunde
CO ₂ pro Stunde in Liter	O ₂ absorbiert pro Stunde in Liter	R. Q.	Menge in cm ³	Gesamt-N pro 1000	Gesamt-N pro Stunde in g					
10,18	13,67	0,744	170	8,9	1,51	3,00	4,75	0,631	0,113	11,0
8,35	11,45	0,728	181	3,08	0,560	5,69	8,14	0,699	0,029	4,8
9,50	12,76	0,744	164	6,15	1,009	4,70	6,80	0,691	0,053	7,9
9,47	14,09	0,671	90	6,5	0,585	6,68	11,44	0,585	0,086	4,1
7,01	10,0	0,700	125	4,0	0,500	4,70	7,05	0,666	0,034	5,0
6,05	9,10	0,664	128	3,55	0,454	3,89	6,47	0,605	0,059	5,0
6,32	8,95	0,706	120	4,60	0,552	3,61	5,69	0,648	0,058	6,1
7,17	10,35	0,692	90	7,84	0,685	3,91	6,30	0,620	0,072	6,6
10,7	15,9	0,672	75	10,6	0,795	6,92	11,21	0,617	0,055	5,0
7,43	10,3	0,720	165	5,13	0,846	3,41	5,3	0,643	0,077	8,2
8,49	12,5	0,673	71	5,93	0,421	6,49	10,1	0,642	0,036	3,3

Die Tabelle 5 weist auch darauf hin, daß der *respiratorische Quotient der Diabetiker ein sehr niedriger* ist. Es ist unnötig, auf dieses Phänomen näher einzugehen,

das zum Teil auf der Schwierigkeit bei Diabetikern, die Kohlehydrate zu verbrennen, beruht. Um sich von dieser Insuffizienz ein Bild zu machen, genügt es, ihnen Glykose zu geben. Während bei einem Gesunden der Quotient sich 1 nähert, bleibt er beim Diabetiker tief, er kann sogar noch unter den ursprünglichen Wert sinken. Der Wert des respiratorischen Quotienten bei Hyperthyreoidose liegt in der Mitte zwischen dem der Normalen und der Diabetiker. Die Höhe des Grundumsatzes und des respiratorischen Quotienten stehen oft in umgekehrtem Verhältnis bei demselben Individuum (DAUTREBANDE 1924).

Man beobachtet auch, daß der respiratorische Quotient der Diabetiker unter 0,70 sinken kann. Abgesehen von einigen weiter erwähnten Gründen, kann dieser Sturz durch die Oxydation verschiedener beim Gesunden nicht vorhandenen Körper bedingt sein, die beim Verbrennen Sauerstoff absorbieren, ohne Kohlensäure auszuschleiden (Umwandlung der Oxybuttersäure in Acetessigsäure) oder aber durch die Umwandlung der Fette in Kohlehydrate.

Olein, $2 \text{ C}_3\text{H}_8 (\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2)_3 + 64 \text{ O}_2 = 16 \text{ C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 18 \text{ CO}_2 + 8 \text{ H}_2\text{O} = \text{R. Q. } \frac{18}{64} = 0,281.$

Diese Theorie ist jedoch durchaus nicht bewiesen; außerdem können so viele Faktoren bei den Diabetikern den Respirationsquotienten beeinflussen, daß man sich fragen kann, ob dieser Reaktion mit Recht ein so großer Wert beizulegen ist.

Es scheint nun, daß man bisher zu großen Wert auf den respiratorischen Quotienten der Ausatemungsluft, als dem Zeichen der verbrannten Nährstoffe gelegt hat. Dieser Irrtum ist darauf begründet, daß man den Lungen oft lediglich die Rolle eines „Reinigungskanals“ zuschreibt (DAUTREBANDE 1926). Der Mechanismus des Gasaustausches in den Lungen ist an sehr zahlreiche sekundäre Faktoren gebunden, die unabhängig vom Grundumsatz auf den respiratorischen Quotienten wirken können. Sehen wir von den einfachen Gewebsverbrennungen ab, so steht die Menge der ausgeschiedenen Kohlensäure unter dem dreifachen Einfluß von Lungen, Blut und Atemzentrum. Dieser dreifache Einfluß macht sich in den verschiedensten physiopathologischen Zuständen, von denen wir die wichtigsten hier anführen werden, geltend. Es wird aber nicht immer möglich sein, zu sagen, was von dem nervösen Einfluß oder dem der Lungen oder des Blutes herrührt. Wir werden uns darauf beschränken, die zwei Faktoren des Bruches $\frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{NaHCO}_3}$ zu verfolgen, die die Ausscheidung der Kohlensäure beeinflussen können. Dieses Verhältnis gibt ein Bild von dem Gleichgewicht, das zwischen gelöster und gebundener Kohlensäure im Blut besteht. Sein absoluter Wert erhöht sich bei der Acidose und wird niedriger in der Alkalose. Um die Beziehungen zwischen ihm und dem respiratorischen Quotienten zu verstehen, muß man sich erinnern, daß die Veränderung eines Teiles dieses Bruches auf die Dauer immer zu einer Veränderung des anderen Teiles in derselben Richtung führt und daß eine Störung meist so kompensiert wird.

1. *Veränderungen der Kohlensäure.* Der Zähler dieses Bruches kann sich vergrößern (flüchtige Acidose) oder sich vermindern (flüchtige Alkalose). Bei einer willkürlichen Überventilation von kurzer Dauer stellt man fest, daß die während der Hyperpnoe aufgefangene Ausatemungsluft einen sehr erhöhten respiratorischen

Quotienten hat. Einerseits beruht das darauf, daß die Kohlensäure sehr diffusibel ist, so daß sie durch den vermehrten Luftstrom in den Lungen leicht ausgeschieden wird und andererseits verbindet sich der Sauerstoff mit dem Hämoglobin bei hoher Sauerstoffspannung in den Alveolen nicht in höherem Maße als bei niedriger. Daraus folgt, daß viel mehr Kohlensäure ausgeschieden wird als Sauerstoff absorbiert, was einen niedrigen respiratorischen Quotienten bedingt.

Nach dem Ende der auf die Überventilation folgenden Apnoe nimmt die Atmung ihren Rhythmus wieder an. Das durch den Sturz des Bruches $\frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{NaHCO}_3}$ alkalischer gewordene arterielle Blut hält Kohlensäure zurück und so wird sein p_{H} wieder normal. Da der Grundumsatz, wenn die Überventilation beendet ist, derselbe bleibt, wird der respiratorische Quotient sehr sinken, um schließlich, wenn jede Spur von der Gleichgewichtsstörung verschwunden ist, wieder normal zu werden.

Die Tabelle 6 stellt die Veränderungen des respiratorischen Quotienten im Verlauf der verschiedenen Respirationsarten dar.

Ein ganz beträchtlicher Sturz des respiratorischen Quotienten ist in einigen Fällen von periodischer Atmung und besonders bei im Winterschlaf befindlichen Tieren beobachtet worden (MOSSO-LANGENDORFF).

Man hat aus dieser Beobachtung sogar geschlossen, daß die Fette sich in Kohlehydrate umwandeln können. Es scheint jedoch, daß man eine so wichtige Folgerung nicht aus der alleinigen Untersuchung des respiratorischen Quotienten ziehen kann, man müßte zuerst untersuchen, ob der Sturz der Gleichung $\frac{\text{CO}_2}{\text{O}_2}$ bei den Tieren nicht durch die CHEYNE-STOKESSche Atmung kommt. Durch einen ähnlichen Mechanismus steigt der Respirationsquotient im Verlauf der künstlichen Atmung (HALDANE, MEAKINS und PRIESTLEY 1919) oder in pathologischen Fällen an (MEAKINS 1920).

Tabelle 6. Der Einfluß der willkürlichen Überventilation auf den respiratorischen Quotienten.

Zeit	Bedingung	Ausgeatmete Luft in Liter pro Minute bei 0° und 760 mm Hg	Atmung pro Minute	CO ₂ %	O ₂ %	O ₂ absor- biert %	R. Q.	Calorien pro Minute
2 ⁰⁰ bis 2 ¹⁰	Normale	8,85	18	3,17	17,47	3,54	0,887	1,53
2 ⁰⁰ „ 2 ¹⁴	Willkürliche Über- ventilation . .	53,0	31	1,90	19,66	1,11	1,68	—
2 ¹⁴ „ 2 ¹⁵	Apnoe	—	—	—	—	—	—	—
2 ¹⁵ „ 2 ²⁵	Cheyne-Stokes .	6,55	13	3,40	15,69	5,71	0,65	1,79
2 ²⁵ „ 2 ³⁵	Normale Atmung	7,95	16	3,47	16,76	4,37	0,78	1,65
2 ³⁵ „ 2 ⁴⁵	Normale	8,63	18	3,04	17,64	3,37	0,893	1,42

Beschäftigen wir uns jetzt mit der entgegengesetzten Möglichkeit, *der flüchtigen Acidose durch Erhöhung der Kohlensäure*. Läßt man einen gesunden Menschen eine an Kohlensäure reiche Luft einatmen, so wird eine bestimmte Menge dieser im Überschuß vorhandenen Säure sich mit den alkalischen Salzen

des Blutes verbinden um das p_H konstant zu erhalten. Aus diesem Grunde wird die in der Ausatemungsluft gefundene Menge Kohlensäure geringer sein, als die Summe der normalerweise ausgeatmeten Menge Kohlensäure und der experimentell mehr hinzugefügten. Der respiratorische Quotient wird sich senken, wie auf Tabelle 7 an einem Beispiel dargestellt ist. Ein ähnliches Phänomen kommt in der Pathologie vor. Wenn ein Tuberkulöser, um einen konkreten Fall zu nehmen (DAUTREBANDE 1923) in die Periode der Agonie kommt, wenn sein Atemzentrum nicht mehr genau auf die gewöhnlichen Reize anspricht und seine Bronchien sich immer mehr mit Schleim füllen, so existieren in den Lungen Partien, wo auch eine vermehrte Atmung nicht mehr zur Ventilation führt. Unter diesen Bedingungen sieht man im arteriellen Blut sich die Kohlensäure anhäufen, während langsam eine Verarmung an Sauerstoff eintritt. Der respiratorische Quotient wird niedriger, er kann wie man auf Tabelle 8 sieht, sogar unter 0,70 fallen.

Tabelle 7. Einfluß der Einatmung einer an Kohlensäure reichen Luft auf den respiratorischen Quotienten.

Bedingungen	Ausatemungsluft				
	Liter pro Minute	CO ₂ %	O ₂ %	O ₂ absorbiert %	R. Q.
Normale	6,65	3,83	16,40	4,73	0,80
Die eingeatmete Luft enthält 3,06% CO ₂ , 20% O ₂ , 76,94% N ₂ . . .	11,2	4,96	17,52	3,41	0,56

Tabelle 8. Sturz des respiratorischen Quotienten in der Dekompensation des Atemzentrums.

Arteriell Blut					Ausgeatmete Luft				
Datum		CO ₂ %	O ₂ -Kapazität Vol.-%	Oxyhämoglobinsättigung %	Liter pro Stunde	CO ₂ %	O ₂ %	O ₂ absorbiert %	R. Q.
10. 2. 22	—	1,20	9,75	87,6	867	1,71	18,72	2,35	0,71
11. 2. 22	50,0	1,48	9,34	84,1	821	1,64	18,73	2,35	0,68
13. 2. 22	52,0	1,84	10,25	82,4	920	1,57	18,77	2,32	0,66
14. 2. 22	56,0	2,05	9,96	79,4	860	1,69	18,59	2,52	0,65

Diese Tatsachen sind demonstrativ genug; ein letztes Beispiel soll aber noch besonders auf ihre Wichtigkeit hinweisen.

Es ist bekannt, daß, wenn man einem gesunden Menschen einen schwachen respiratorischen Widerstand entgegensetzt, die Thoraxbewegungen sich vertiefen bei normaler Frequenz; daraus folgt eine Überventilation und die Kohlensäure häuft sich in den kleinen Alveolen an (DAUTREBANDE 1924). Da jedoch auch die Sauerstoffabsorption ansteigt, so bleibt der respiratorische Quotient derselbe wie zuvor.

In anderen Fällen dagegen, wenn das Atemzentrum geschwächt ist, kann sich die Kohlensäure im Blut anhäufen, der Grundumsatz gesteigert sein, ohne daß Überventilation eintritt und der respiratorische Quotient wird dadurch niedriger. Das ist der Fall beim Emphysem, wo große Mengen von Kohlensäure

in der Einatemungsluft vertragen werden (SCOTT 1920). Dieselbe Erschlaffung des Atemzentrums fand ich bei Fällen von Hypothyreoidismus. Die drei ersten Beispiele auf Tafel 9 bezeichnen Gesunde, das vierte einen Fall von schweren Emphysem.

Man sieht daraus, welche Vorsicht man bei Berechnung des respiratorischen Quotienten anwenden muß, und wie sehr man darauf zu achten hat, daß die Maske keinerlei Widerstand für die Atmung bietet.

2. *Veränderungen der NaHCO_3 .* Die Veränderungen des respiratorischen Quotienten können ebenfalls durch plötzliche Veränderungen des basischen Nenners der Gleichung $\frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{NaHCO}_3}$ bedingt sein. Steigt der Nenner an, so kann die p_H nur dadurch gleich bleiben, daß auch der Zähler ansteigt. Man sieht dann eine Verminderung der Atmung und eine sekundäre Kohlensäureanhäufung in den Lungenalveolen. Da der Grundumsatz derselbe bleibt, so äußert sich diese Kohlensäureretention in einem Sturz des respiratorischen Quotienten. Tabelle 10 stellt die verschiedenen Reaktionen des Organismus bei einer fixierten Alkalose dar: Es wurden 20 g Na_2HPO_4 gegeben, im arteriellen Blut häuft sich Bicarbonat an und das p_H steigt momentan, dann verringert sich die Atmung, die Alveolarluft häuft Kohlensäure an, der respiratorische Quotient wird kleiner.

Tabelle 9. Der Einfluß eines kleinen Widerstandes auf den respiratorischen Quotienten und den Grundumsatz.

Fall	Zeit	Atemzüge pro Minute	Ausatmungsluft in 5 Minuten Zeit	CO_2 %	O_2 %	O_2 absorbiert %	R. Q.	Calorien pro Stunde	Bedingungen
Normal	9 ⁴⁸ bis 9 ⁵⁴	13,5	39,0	3,44	16,49	4,72	0,722	86,5	normale
	10 ²⁴ „ 10 ³⁰	14,2	45,5	3,67	16,28	4,93	0,738	105,8	schwacher Widerstand
Normal	10 ³⁶ „ 10 ⁴²	13,0	24,65	3,65	16,35	4,84	0,748	56,5	normale
	10 ⁵⁹ „ 11 ⁰⁵	14,4	32,85	3,61	16,38	4,81	0,744	74,8	kleiner Widerstand
Normal	9 ⁰⁷ „ 9 ¹³	15,6	35,25	3,72	16,36	4,81	0,767	80,7	normale
	10 ⁰³ „ 10 ⁰⁹	15,6	39,25	3,72	16,37	4,79	0,770	89,5	kleiner Widerstand
Emphysem . .	8 ⁵⁸ „ 9 ⁰⁴	13,5	29,5	3,73	16,53	4,56	0,811	64,7	normale
	9 ³⁸ „ 9 ⁴⁴	13,0	30,0	3,79	16,14	5,07	0,741	71,9	kleiner Widerstand
	9 ⁵⁵ „ 10 ⁰¹	13,5	28,25	4,08	15,51	5,79	0,699	76,5	stärkerer Widerstand
	10 ⁴⁶ „ 10 ⁵²	14,4	29,4	3,70	16,48	4,66	0,792	65,7	normale

Eine andere Methode, eine *fixierte Alkalose* hervorzurufen, besteht in der *Verabreichung von 1 mg Histamin unter die Haut*. Man sieht dann in den meisten Fällen die Magensekretion und die Salzsäuresekretion ansteigen (CARNOT). Die Entziehung einer Säure aus dem Blut ruft natürlich eine sekundäre Erhöhung des basischen Radikals hervor und als Kompensation eine Kohlensäureretention in den Lungenalveolen. In bezug auf die Atmung

Tabelle 10. Einfluß von Alkaliverabreichung auf den respiratorischen Quotienten, die alveoläre CO₂ und das arterielle Blut.

Bedingungen	CO ₂ aveoläre		Arterielles Blut			Ausgeatmete Luft					Urin	
	%	mm Hg	CO ₂ Vol.-%	Oxyhämoglobin-sättigung %	PH	Liter pro Stunde	CO ₂ %	O ₂ %	O ₂ absorbiert %	R. Q.	Atemzüge pro Minute	Reaktion CO ₂ Vol.-%
Normale . . .	4,87	34,0	47,6	95	7,40	540	3,05	17,51	3,53	0,85	17	s 0
10 Minuten nach Aufnahme von 20 g alkalischem Na-Phosphat	5,07	35,5	52,75	100	7,42	460	3,49	16,85	4,25	0,81	11	a 40

äußert sich das in einem Sturz des respiratorischen Quotienten (s. Tabelle 11). Die ersten Arbeiten der Schule von Toronto über die *Wirkung von Insulininjektionen auf den Kohlehydratstoffwechsel* haben gezeigt, daß der respiratorische Quotient direkt nach der Injektion ansteigt. MEAKINS, D. M. LYON und ihre Mitarbeiter wiesen jedoch nach, daß bei azidotischen Diabetikern der Respirationsquotient unmittelbar nach einer Injektion stark sinken kann. Diese Autoren geben als Erklärung an, daß das Insulin durch Verschwinden der Acetonkörper im Blut das Bicarbonat ansteigen läßt, danach erfolgt wieder eine kompensatorische Retention von Kohlensäure und Sturz des respiratorischen Quotienten trotz besserer Verbrennung der Kohlehydrate.

Tabelle 11. Einfluß einer Injektion von 1 mg Histamin auf die alveoläre Kohlensäure und den respiratorischen Quotienten.

Zeit	Bedingungen	CO ₂ absorbiert %	Q. R.	Magensaft		
				Menge in cm ³	Freie HCl in g	Gesamt HCl in g
10 ⁴⁵	Nüchtern	6,15	0,822	—	—	—
10 ⁵⁰		—	—	14	1,32	2,37
11 ⁰²	1 mg Histamin	—	—	—	—	—
11 ⁰⁶		—	—	25	2,37	2,98
11 ¹⁵		—	—	25	3,12	3,59
11 ²⁸		—	—	43	4,07	4,48
11 ³⁰		6,35	0,727	—	—	—
11 ⁴⁰		—	—	37	4,54	5,09
11 ⁵⁰		—	—	28	4,27	4,75
12 ⁰⁰		—	—	19	4,34	4,75
12 ⁰⁴		6,77	0,719	—	—	—

Durch dieselbe Ursache kann also der respiratorische Quotient die verschiedensten Veränderungen erleiden. Wir werden dieselben Reaktionen im Verlauf der „fixierten Acidose“ wiederfinden. Eine *heftige Muskelanstrengung* ruft Milchsäurebildung hervor, deren Ausmaß von dem Grad des Sauerstoffbedürfnisses der Muskeln abhängt (FLETSCHER und HOPKINS). Diese Milchsäure greift das Bicarbonat an und macht Kohlensäure frei, die sofort durch

die Atmung ausgeschieden wird. Die Bildung und Ausscheidung der Kohlensäure unter diesen Bedingungen übertrifft jedoch die Sauerstoffabsorption und der respiratorische Quotient wird erhöht (LOEWY).

Tabelle 12. Einfluß einer Muskelarbeit auf den respiratorischen Quotienten.

Bedingungen	Aus- atmungs- luft pro Minute	CO ₂ aus- geatmet pro Minute in cm ³	O ₂ ab- sorbiert pro Minute	R. Q.	Calorien pro Minute
Ruhe	5,7	226	259	0,873	1,26
Marsch in 6 km Stundengeschwindig- keit	23,0	1020	1125	0,907	5,54
Marsch in 7,5 km Stundengeschwindig- keit	29,9	1441	1503	0,956	7,53
Marsch in 8,2 km Stundengeschwindig- keit	46,7	2237	2205	1,014	11,24

Tabelle 12 stellt ein Beispiel dar. Ist die Muskelanstrengung nur klein und innerhalb der gewöhnlichen Leistungsfähigkeit des Patienten, so wird keine Milchsäure gebildet. Der Überschuß der ausgeschiedenen Kohlensäure entspricht dann dem absorbierten Sauerstoff und der respiratorische Quotient bleibt unverändert (DOUGLAS und HALDANE 1909). Nach einer besonders starken Anstrengung sinkt der Respirationsquotient dagegen unter den ursprünglichen Wert. Die Milchsäure wird dann nach und nach ausgeschieden und durch frisches Bicarbonat ersetzt, die freie Kohlensäure häuft sich im Blut wieder an, und wenn das Bicarbonat seinen ursprünglichen Wert wieder erreicht hat, wird der respiratorische Quotient wieder normal.

Dauert die Muskelarbeit lange genug, oder wird sie rhythmisch ausgeführt, so daß Kohlensäure zwischen den Versuchen ausgeschieden werden kann, so fällt der respiratorische Quotient schon während der Arbeit (DAUTREBANDE).

Tabelle 13 illustriert diese Beobachtung. Man sieht zunächst ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten, dann sinkt er, um schließlich in der dritten Periode unter den Ausgangswert zu fallen. Man sieht auch, daß während dieser Arbeit der Kohlensäuregehalt der ausgeatmeten Luft progressiv abnimmt, wie GREFFERT und ZUNTZ schon 1888 gezeigt haben. Der Sturz des respiratorischen Quotienten kann in diesem Falle durch mehrere Ursachen bedingt sein: relative Dekompensation des Atemzentrums, geringere Bildung oder schnellere Ausscheidung der Milchsäure nach einer beendeten Anstrengung, Verminderung des Kohlensäuregehaltes der Ausatemungsluft unter sonst gleichen Bedingungen durch Sturz der Alkalireserve.

Diese theoretischen Betrachtungen haben auch in der Praxis eine recht große Bedeutung. Wenn die Klappe eines zur Aufnahme der Ausatemungsluft bestimmten Apparates sich nicht richtig öffnet und schließt, so atmet die Versuchsperson einen Teil der expirierten Luft wieder zurück. Es entsteht dann bald ein hoher Kohlensäuregehalt der eingeatmeten Luft und der respiratorische Quotient sinkt. Nach 20—30 Untersuchungen von je 8—10 Min. schließt eine Kautschukklappe im allgemeinen nicht mehr dicht. Achtet man nicht darauf, so sind alle respiratorischen Quotienten plötzlich zu niedrig und können selbst unter 0,70 sinken.

Ersetzt man die Klappe durch eine neue, so wird der respiratorische Quotient wieder normal. Allein aus diesem Sturz des Respirationsquotienten sieht ein erfahrener Experimentator oft, wann die Klappe zu erneuern ist.

Tabelle 13. Einfluß einer intermittierenden Muskelarbeit auf den respiratorischen Quotienten.

Es wurden 30 Kniebeugen pro Minute 2 Minuten lang gemacht, die Ausatemluft während der 2. Minute aufgefangen. 10 Minuten Ruhe nach jeder Übung.

Bedingungen	Ausgeatmete Luft in Liter pro Minute	CO ₂ %	O ₂ %	O ₂ absorbiert %	R. Q.	CO ₂ pro Minute ausgeatmet	O ₂ absorbiert pro Minute	Calorien pro Minute	Alkalreserve bei 40 mm Hg	CO ₂ -Spannung
Ruhe	7,66	3,91	16,57	4,49	0,864	0,263	0,305	1,49	51,0	—
1. Übung	52,5	4,71	16,70	4,10	1,14	2,180	1,913	9,90	—	—
2. Übung	46,75	4,33	16,13	4,94	0,870	1,786	2,053	10,0	—	—
3. Übung	45,25	4,15	16,00	5,15	0,800	1,656	2,071	9,94	—	—
Blutprobe 10 Minuten nach Beendigung der 3. Übung entnommen .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	43,5

Dasselbe Phänomen kann auftreten, wenn man eine Maske verwendet, die einen zu großen „toten Raum“ hat. Auch hier ist der Sturz durch ein „rebreathing“ zu erklären.

Besitzt die Klappe aber andererseits einen zu starken Widerstand, und ist gleichzeitig das Atemzentrum durch Sauerstoffbedürfnis oder Zirkulationsstörungen oder Intoxikation ermüdet, so sieht man den respiratorischen Quotienten niedriger werden. Daß liegt daran, daß diese Patienten trotz der Anhäufung der Kohlensäure in ihren Lungenalveolen ihre Lungenventilation nicht in genügendem Maße verstärken, um die so geschaffene Hyperpnoe zu bekämpfen. Bei ganz besonders geschwächten Patienten genügt schon das Auflegen der Maske, um den respiratorischen Quotienten zum Sinken zu bringen.

Die Art, eine Maske einem Gesicht anzupassen, kann den respiratorischen Quotienten beeinflussen. Zieht man die Bänder des Halses oder Nackens zu sehr an, so sieht man die Atmung progressiv zunehmen, genau so als ob ein Widerstand oder ein besonders großer toter Raum vorgelegt wäre. Das starke Zuziehen steigert den Tonus einiger Muskeln und verhindert die notwendige Muskeler schlaffung. Der Grundumsatz kann stark ansteigen und ungewöhnlich viel CO₂ gebildet werden; und da andererseits die meisten Patienten in diesem Fall ihren Atem anhalten, so sind alle Umstände dieselben wie bei Einatmen einer an Kohlensäure reichen Luft, und der respiratorische Quotient sinkt.

Andere Personen haben besonders beim ersten Versuch die Tendenz, zu überventilieren, wodurch ihr respiratorischer Quotient erhöht wird. So hatten wir kürzlich Gelegenheit, einen Patienten mit renalem Diabetes zu untersuchen und wollten den Respirationsquotienten nach Glykoseaufnahme bestimmen. Wir verabreichten ihm eine Glykoselösung von 50 g und sein Respirationsquotient, der vor dem Versuch höher als 1 war, fiel nach einer halben Stunde bis 0,79.

Dies sind nicht die einzigen Fehlerquellen, auf die man bei der Bestimmung des respiratorischen Quotienten achten muß. Hat der Patient während der

Untersuchung Hunger, so kann sein respiratorischer Quotient ebenfalls sinken. Der Sturz wird durch die Sekretion von Salzsäure im Magen und eine konsekutive Erhöhung der Alkalireserve im Blut bedingt sein.

Hat die Versuchsperson andererseits vor der Bestimmung einen langen Marsch gemacht und ist dadurch Milchsäurebildung hervorgerufen, so kann nach einer Stunde Ruhe der respiratorische Quotient auf Grund der Kohlensäureretention, die mit der Wiedererhöhung der Alkalireserve einhergeht, unter 0,70 fallen. Schließlich findet man noch häufig einen niedrigen respiratorischen Quotienten bei Hyperthyreoidosen, besonders bei kaltem Wetter, wenn die Versuchsperson morgens nüchtern zu einer Grundumsatzbestimmung in das Krankenhaus kommt. Es handelt sich wahrscheinlich um dasselbe Phänomen wie bei längerem Hungern, das hier begünstigt durch die niedere Temperatur schon nach 12—14 Stunden aufgetreten ist.

Der Respirationsquotient ist im allgemeinen abhängig von der Art der im Organismus verbrannten Nahrung. Die Umwandlung der Kohlehydrate in Fette nähert den Respirationsquotienten 1 und durch den Gebrauch von sehr viel Fetten wird er erniedrigt. Aber aus dem vorher Gesagten geht hervor, daß es sehr schwierig ist, systematisch die Veränderungen des respiratorischen Quotienten mit der Nahrung zu verfolgen. Ich will hier nur die Resultate anführen, die ich bei Fettsucht erhalten habe. Man sieht auf Tabelle 14, daß der Respirationsquotient im allgemeinen normal ist, aber daß auch Fälle vorkommen, wo er sehr erniedrigt ist und andere, wo er ungefähr 1 ist. Es ist wenig wahrscheinlich, daß das den Vorgängen in den Geweben entspricht, um so weniger, als diese Kranken, die häufig an Zirkulationsstörungen leiden, die Maske im allgemeinen schlecht vertragen. Und es scheint uns mit CATHCART (1922) wahrscheinlich, daß der Respirationsquotient bei gewissen Menschen von 0,60 bis 1,00 wechseln kann, ohne daß das ein Bild der Vorgänge im Gewebe ist.

Einige Autoren (GOVAERTS, LEMERT und Frl. VAN DEN EECKHOUDT) haben kürzlich Patienten, bei denen sie einen realen Diabetes vermuteten, eine starke Muskelanstrengung machen lassen. Danach stieg der respiratorische Quotient an und sie glaubten daraus schließen zu können, daß diese Kranken normalerweise ihre Glykoside verbrannten. Wenn man nicht annimmt, daß bei den wirklichen Diabetikern sich keine Milchsäure nach Muskelanstrengung bildet, oder wenigstens, daß die Milchsäure bei diesen Kranken nicht so schnell ausgeschieden werden kann, so versteht man die physiologische Basis dieses Versuches nicht.

Allgemein ist es klar, daß die Milchsäure in das Blut übertreten wird, daß sie sich dort mit den Bicarbonaten verbindet und daß die Lungen überschüssige Kohlensäure ausscheiden werden. Daraus folgt dann notwendigerweise eine Erhöhung des respiratorischen Quotienten, einerlei ob der Kranke einen Diabetes hat oder nicht.

Wir haben hier die wichtigsten Faktoren angegeben, die unabhängig von der Nahrung den respiratorischen Quotienten beeinflussen können. Ohne die Wichtigkeit der Grundumsatzbestimmungen einschränken zu wollen, scheint es uns doch notwendig, darauf hinzuweisen, wie wichtig es ist, daß man alle Fehlerquellen sorgfältig beseitigt, ehe man aus diesen Resultaten Schlüsse zieht.

Tabelle 14. Der respiratorische Quotient und der Grundumsatz bei Fettsucht.

Fall	Geschlecht	Alter in Jahren	Gewicht	Größe	Grundumsatz %	R. Q.
1	m.	42	91,3	1,62	+ 3	0,88
2	m.	37	111,2	1,75	+ 11	0,89
3	w.	23	81,0	1,59	- 4	0,89
4	w.	30	81,0	1,61	+ 6	0,70
5	w.	39	82,6	1,58	- 3	0,86
6	w.	30	83,0	1,54	- 12	0,74
7	w.	56	81,0	1,56	+ 10	1,00
8	w.	32	80,8	1,62	0	0,71
9	w.	25	78,3	1,53	- 8	0,60
10	w.	46	75,5	1,54	+ 1	0,74
11	w.	23	89,1	1,59	+ 2	0,70
12	w.	32	81,5	1,69	- 3	0,71
13	w.	25	94,1	1,78	- 9	0,81
14	w.	43	76,4	1,51	- 6	0,69
15	w.	20	82,3	1,43	+ 13	0,79
16	w.	29	106,7	1,56	+ 6	0,74
17	w.	24	108,6	1,63	- 5	0,75
18	w.	55	81,6	1,58	+ 2	0,67
19	w.	56	133,0	1,62	- 14	0,84
	im Mittel	35	90,0	1,60	- 1	0,78

XI. Der Austausch in den Lungen.

Es liegt nicht im Rahmen dieser Abhandlung, sich mit dem Grundumsatz zu befassen. Trotzdem ist es notwendig, einige Worte über die Beziehungen der Verbrennungen im Innern und den Austausch in den Lungen zu sagen.

Es ist bekannt, daß jedem Liter verbrauchten Sauerstoffes eine gewisse Anzahl Calorien entspricht. Man muß jedoch daran denken, daß auch der calorische Wert des Sauerstoffs mit dem respiratorischen Quotienten variiert, wie das Tabelle 15 darstellt.

Die Einheit, die lange zum Maß des Sauerstoffverbrauches durch den Organismus gedient hat, ist die Kilogrammstunde. Die neueren amerikanischen Forschungen, hauptsächlich von DUBOIS, haben gezeigt, daß es besser sei, einen anderen Maßstab zu benutzen und haben die *Oberfläche des Körpers* in Betracht gezogen. E. und D. DUBOIS haben ein Diagramm herausgegeben, das in Abb. 15 dargestellt ist und das heute allgemein anerkannt ist. Es ermöglicht mit Hilfe von Gewicht und Größe die Oberfläche des Körpers zu bestimmen. Der Sauerstoffverbrauch des Körpers errechnet sich also seit einigen Jahren in Quadratmeterstunden. Es ist unnötig, auf die *Veränderungen der Verbrennung im Laufe einer Muskelanstrengung* hinzuweisen. Die beträchtlichen Erhöhungen sind auf Tabelle 12 und 13 angegeben. Dasselbe gilt für die *Mahlzeiten*.

Die verschiedenen Nahrungsstoffe besitzen eine spezifisch-dynamische Wirkung (RUBNER 1902). Eine Nahrung, die so viel Eiweiß enthält als 10 g Stickstoff entsprechen, erhöht den Grundumsatz in den folgenden 6 Stunden um 12%, während 100 g Dextrose unter denselben Bedingungen nur eine Erhöhung von 9% hervorrufen (LUSK 1917). Eine sehr leichte Mahlzeit von 222 Calorien (4,7 g Eiweiß, 9 g Fett und 29 g Kohlehydrate) erhöht die Wärmeproduktion in der folgenden Stunde um 7% und in den 2 nächsten um 2% (DUBOIS 1918).

Dagegen adaptiert sich der Körper mit bemerkenswerter Leichtigkeit dem nüchternen Zustand.

Ein Mensch mit einer sehr calorienarmen Kost adaptiert seine Verbrennungen an diese Verhältnisse und der Grundumsatz folgt den Veränderungen der Nahrung (BENEDIKT 1915), so lange der Organismus nicht zuviel Körpereweiß verbraucht.

Der Grundumsatz verändert sich auch mit dem Alter. Er steigt an sofort nach der Geburt, erreicht mit dem Alter von 5 Jahren ein Maximum und dann, abgesehen von einer leichten zweiten Erhebung in der Pubertät, bis zum Alter stetig abzusinken (AUB und DUBOIS 1916).

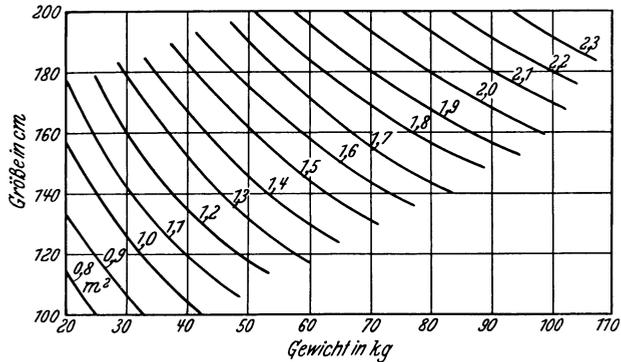


Abb. 15. Diagramm nach DU BOIS zur Bestimmung der Körperoberfläche.

Der Schlaf vermindert die Verbrennung um 8—10% (nach BENEDIKT und CARPENTER 1910). Die täglichen Schwankungen der Temperatur sind dagegen ohne großen Einfluß, was jedoch nicht für das Fieber gilt. BARR und DUBOIS haben bei Malariakranken Studien gemacht über den Sauerstoffverbrauch im Fieber und sie fanden, abgesehen vom Schüttelfrost, die Wärmeproduktion des Körpers proportional der Temperaturerhöhung. DAUTREBANDE und LEMORT haben diese Beobachtung nicht bestätigen können.

Tabelle 15. Die verschiedenen calorigen Werte eines Liters Sauerstoff.

Respiratorischer Quotient	Calorienzahl pro Liter Sauerstoff	Respiratorischer Quotient	Calorienzahl pro Liter Sauerstoff
0,707	4,686	0,86	4,875
0,71	4,690	0,87	4,887
0,72	4,702	0,88	4,900
0,73	4,714	0,89	4,912
0,74	4,727	0,90	4,924
0,75	4,739	0,91	4,936
0,76	4,752	0,92	4,948
0,77	4,764	0,93	4,960
0,78	4,776	0,94	4,973
0,79	4,789	0,95	4,985
0,80	4,801	0,96	4,997
0,81	4,813	0,97	5,010
0,82	4,825	0,98	5,022
0,83	4,838	0,99	5,034
0,84	4,850	1,00	5,047 (LUSK)
0,85	4,863		

Der *Menstrualzyklus* bei der Frau scheint ohne Einfluß auf den Grundumsatz zu sein. Während der Schwangerschaft dagegen nimmt er zu. Auch *gewisse Medikamente* haben einen deutlichen Einfluß: Coffein in kleinen Dosen beeinflusst ihn nicht (BOOTHBY und ROWNTREE 1923), während größere Dosen ihn steigern (MEANS, AUB und DUBOIS 1917). *Morphium* in solchen Dosen, daß es Schlaf

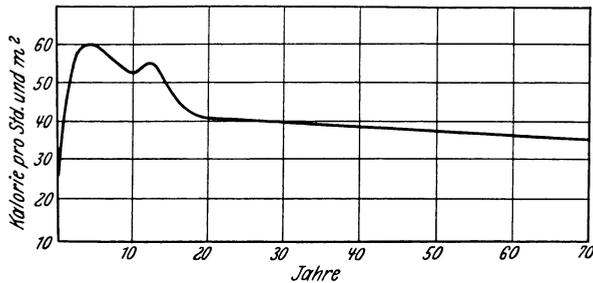


Abb. 16. Veränderung des Grundumsatzes im Alter (AUB und DUBOIS).

hervorrufen, vermindert ihn (LUSK 1922). Auch *Adrenalin* hat eine Caloriensteigernde Wirkung (BOOTHBY und SANDIFORD 1—20), (MURRAY LYON 1923). Das Insulin wirkt umgekehrt (HEYMANS 1924, NOYONS 1924, CASTEX und SCHEINGART 1925), außer wenn es in einer hypoglykämischen Phase gegeben wird (BOOTHBY und WILDER 1923). Die steigernde Wirkung des Thyroxins ist genau bekannt und im einzelnen untersucht (PLUMMER 1921).

XII. Die Veränderung der Ventilation nach Einatmung von wechselnder Menge Kohlensäure.

Es erscheint uns notwendig, auf eine gute und in der letzten Zeit sehr vernachlässigte Methode hinzuweisen, nämlich das Studium der Atmung während der Einatmung wechselnder Mengen von Kohlensäure.

Mehr noch als die Untersuchungen über die Dauer einer willkürlichen Apnoe (DAUTREBANDE 1923) kann uns diese Methode ein Bild vom Allgemeinzustand eines Kranken mit respiratorischen Störungen geben.

Die Reaktion auf einen gewissen Kohlensäuregehalt der eingeatmeten Luft hängt ebenso sehr von der Vitalkapazität ab, als auch von dem Gehalt des Blutes an roten Blutkörperchen, von der Sensibilität des Atemzentrums ebenso wie von der Kraft der Thoraxmuskeln, vom Zustand des bulbären Kreislaufs, als auch von dem Puffergehalt des Blutes.

Wie ein Blick auf Abb. 17 zeigt, ist die Technik des Versuches einfach.

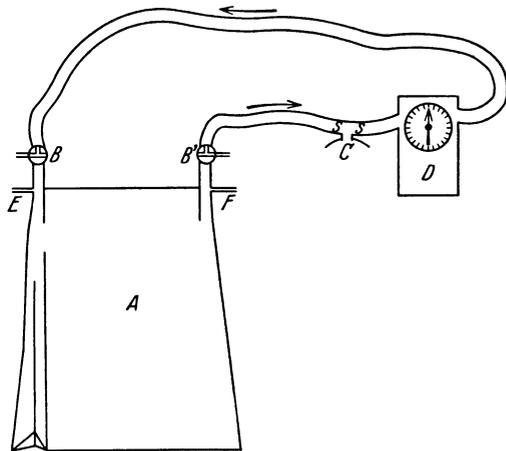


Abb. 17. Versuchsanordnung zum Studium der Atmung bei Einatmung wechselnder Mengen Kohlensäure.

Man läßt eine Reihe von „rebreathing“ in einen DOUGLASSchen Sack machen. Dieser soll ungefähr eine Kapazität von 100 Litern haben, er steht mit zwei Rohren in Verbindung, an die die Versuchsperson mittels eines Mundstücks angeschlossen ist. Dieses Mundstück hat eine inspiratorische und eine expiratorische Klappe, dann folgt der Zähler D, der möglichst wenig Widerstand haben soll.

B und B' sind große Dreiwegehähne. Die Pfeile geben die Richtung an, die der Luftstrom in dem System nimmt. E ist ein dünnes Rohr, das mit einer Sauerstoffbombe und einem Zähler in Verbindung steht. Diese Sauerstoffbombe soll einen gleichmäßigen Strom von etwas weniger als einem Liter pro Minute liefern. F ist ein ähnliches Rohr wie E.

E das zur Entnahme von kleinen Proben von Einatemungsluft zur Analyse dient. Die Hähne B und B' gestatten der Versuchsperson, sei es Luft aus dem DOUGLASSchen Sack, sei es gewöhnliche Luft, einzuatmen. Der Zähler D ist in beiden Fällen eingeschaltet.

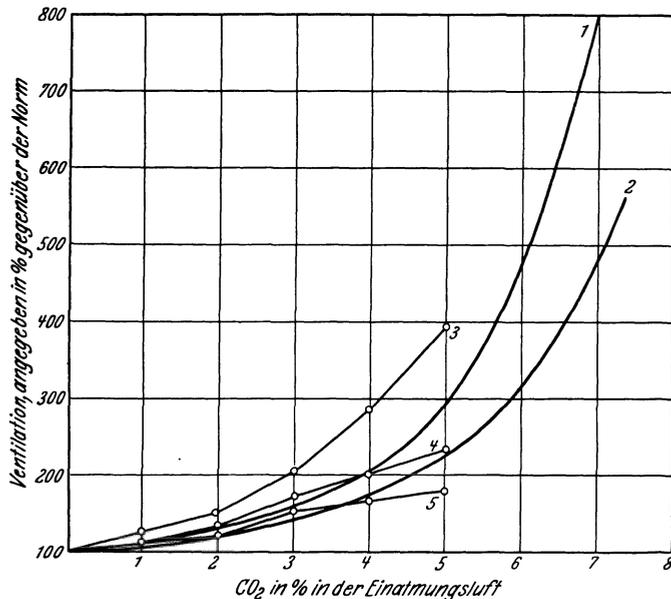


Abb. 18. Kurve 1: Reaktion auf wechselnden CO Gehalt bei einem Normalen. Kurve 2: Derselbe Fall ermüdet. Kurve 3, 4 und 5: Derselbe Versuch bei normalen und pneumonischen Hunden. (DAVIES, BROW und BINGER, NEWBURG, MEANS und PORTER.)

Außerdem kann man seitlich durch B' die Versuchsperson in eine Verbindung mit einem Spirometer oder einem anderen Sack setzen, und dadurch ein beliebiges Gas einatmen lassen. Dann geschieht die Ausatmung durch den Zähler und durch den Hahn B nach außen.

Der Zähler D ist in Liter und in Deziliter eingeteilt. Er gestattet ein Ablesen mit einer Genauigkeit von ± 25 cm³. Es ist also leicht festzustellen, wieviel Luft pro Minute eingeatmet wird, wieviel pro Inspiration und welche Frequenz pro Minute besteht. Im Verlauf eines Versuches bestimmt man diese drei Werte während drei aufeinanderfolgender Minuten. In der Mitte eines Versuches, also etwa nach 1½ Minuten, entnimmt man eine Probe zur Analyse, man schaltet nach jedem Versuch eine Pause von 2 Minuten ein. Bevor man das System gegen den Sack abschließt, macht man 4—5 Versuche von je 3 Minuten mit gewöhnlicher Luft. Die mittleren Werte dieser Versuche nimmt man als normal und als Basis zur Errechnung des Ventilationskoeffizienten. PEABODY (1915) gibt diesen ersten Resultaten den Wert 100 und den folgenden diejenige Zahl, die der Vermehrung in Prozent im Verhältnis zum Ausgangswert entspricht. Ist die Ventilation die doppelte, so ist der Koeffizient 200. Ein Koeffizient von 400 zeigt an, daß die Ventilation sich vervierfacht hat.

In Abb. 18 sind die Resultate, die DAVIES, BROW und BINGER bei einem Gesunden gefunden haben angegeben (Kurve 1). Man sieht, daß etwa 4% CO₂ notwendig waren, um die Ausatemungsluft der allerdings in ausgezeichneter

körperlicher Verfassung gewesenen Versuchsperson zu verdoppeln. Die Kurven PEABODYs von zahlreichen normalen Fällen, ähneln dieser Kurve 1. Jedes gesunde Individuum hat übrigens seine eigene Kurve, die sehr abhängig ist von dem augenblicklichen Zustand des Atemzentrums, der Menge an Hämoglobin, der Dissoziationskurve der Kohlensäure unter physiologischen Spannungen, momentanen Variationen des Grundumsatzes, mit einem Wort von der gesamten Pufferfähigkeit des Organismus im Augenblick des Versuches.

Ein wichtiger Faktor, den man bei allen diesen Versuchen berücksichtigen muß, ist die *Ermüdung*. Macht man mehrere Versuche hintereinander, so sieht man, daß die Kurve sich nach rechts verschiebt, mit anderen Worten, daß das Atemzentrum weniger schnell auf die Kohlensäureanhäufung reagiert. Die Kurve 2 stellt die Resultate dar, die DAVIES, BROW und BINGER bei einer dritten Versuchsreihe gefunden haben, die nach nur 15 Minuten Pause nach jeder Serie vorgenommen wurde. Diese Autoren schreiben die Rechtsverschiebung der Kurve der Ermüdung zu. Man kann diese Tatsache aber auch auf eine andere Weise erklären. Sie kann durch die Erhöhung der Alkalireserve bedingt sein, die eintritt, wenn man während zu langer Zeit eine kohlenensäurereiche Luft einatmet. SCOTT (1917, 1920) hat das im Verlauf desselben Versuches festgestellt. Es ist jedoch wahrscheinlicher, daß die von DAVIES und seinen Mitarbeitern gegebene Erklärung richtig ist. Läßt man eine Versuchsperson während längerer Zeit durch einen toten Raum von 300—350 cm³ atmen, so wird der Organismus seine Alkalireserve erhöhen, als Reaktion auf einen gewissen Kohlensäuregehalt der Einatemungsluft, die durch die Vergrößerung des toten Raumes bedingt ist. Unter diesen Umständen (DAUTREBANDE und DELCOURT 1928) sieht man mehr oder weniger bald, je nach der Versuchsperson eine CHEYNE-STOKESSche Atmung auftreten, die durch Sauerstoffinhalation nicht verschwindet. Dieses Phänomen ist zweifellos ein Zeichen der Ermüdung des Atemzentrums. Das stimmt auch mit den Beobachtungen von DAVIES, BROW und BINGER überein, die von der dritten Versuchsserie ab ein Unregelmäßigwerden der Atmung beobachtet haben.

Bis heute ist dieses Verfahren, wie wir schon sagten, wenig in der Klinik angewandt worden. Immerhin hat SCOTT 1920 gezeigt, daß beim Emphysem die Kurve stark nach rechts verschoben ist. Unabhängig vom Atemzentrum ist das wahrscheinlich an die gesteigerte Puffermenge des Blutes bei diesen Kranken gebunden. Sind jedoch alle Puffer mit Kohlensäure gesättigt, so wird die Kurve plötzlich fast vertikal und die Beengung der Kranken ist sehr groß. Dieses zweite Phänomen ist wahrscheinlich durch die Rigidität des Thorax bedingt und durch die Unmöglichkeit, ihre Lungenventilation stark zu steigern (s. das Kapitel über die kardiale Dekompensation der Emphysematiker).

Aus unseren Kenntnissen über die Atmung bei dekompensiertem Kreislauf kann man schließen, daß die Kurve der Ventilation nach links verschoben sein wird, bis zu dem Augenblick, wo das Atemzentrum selbst dekompensiert werden wird.

Mit Hilfe dieser Methode haben NEWBURG, MEANS und PORTER Experimente gemacht, die zeigten, daß bei der *experimentellen Pneumonie beim Hund* eine fortschreitende Erschlaffung des Atemzentrums parallel zum Fortschreiten der Krankheit bestand. Die Kurve 3 der Abb. 89 ist die eines normalen Hundes, 4 und 5 die von leichten oder schwereren Pneumoniefällen. Man sieht deutlich die Erschlaffung des Atemzentrums auftreten, wenn

dieser Sturz nicht an eine kompensierte Hyperkapnoe gebunden ist, die einige Autoren als die gewöhnliche Reaktion der Pneumonie ansehen. Auf jeden Fall ist das Absinken der Kurve keine toxische Erscheinung, denn die Hunde, die an einer Septicämie durch Pneumokokken litten, zeigten sie nicht. Andererseits ist es NEWBURG, MEANS und PORTER nicht gelungen, sie bei Tieren hervorzurufen, die mit Kohlenoxyd vergiftet waren. Trotzdem glaubt MEANS (1924), daß die Anoxämie bei diesem Phänomen eine Rolle spielt. Vielleicht beruht es lediglich auf der Ermüdung des Atemzentrums, auf der dauernden Reizung der zentripetalen Fasern des Vagus (PORTER und NEWBURG 1916).

XIII. Die alveoläre Kohlensäure nach Muskelanstrengung.

Es gibt noch eine andere funktionelle Methode, die ich 1924 beschrieben habe, und die beim Studium des Kreislaufs einer Versuchsperson von Nutzen sein kann. Sie erfordert jedoch eine solch genaue Technik, daß sie nur in speziellen Laboratorien angewandt werden kann!

Der Nachweis einer Anstrengung hat in den Händen der Kliniker so verschiedene und wenig übereinstimmende Resultate ergeben, daß ich es nötig fand, die Kontrolle einer Anstrengung auf ein anderes Zeichen zu basieren, als die Zeit, die der Puls benötigt, um zur Norm zurückzukehren.

Ich habe nach 20 Kniebeugen mit einem Intervall von $1\frac{1}{2}$ Min. die Dauer der Rückkehr der alveolären Spannung der Kohlensäure zum Ausgangswert studiert.

Vor dem Versuch wurde die Versuchsperson angelehrt, ihre Alveolarluft korrekt auszustößen, und zwar nach der Methode von HALDANE-PRIESTLEY, zuerst am Ende einer Inspiration, dann am Ende einer Expiration.

Gelingt es der Versuchsperson, ihre Alveolarluft richtig auszustößen, was man leicht an dem gleichen Kohlensäuregehalt der In- und Expirationsluft feststellen kann, so werden 4—6 Proben vom Ende einer Expiration entnommen und der mittlere Wert gesucht. Die Versuchsperson macht dann die oben angegebenen Übungen in dem angegebenen Intervall. Sofort nach den Übungen setzt sich die Versuchsperson und die Alveolarluft wird am Ende einer Expiration bestimmt und zwar zunächst 30 Sekunden nach der Anstrengung, dann nach 2 zu 2 und 3 zu 3 Minuten. Damit es schneller geht, wird das HALDANESCHE Rohr in direkte Verbindung mit dem Apparat zur Analyse gebracht.

Man bestimmt den Moment, wo die CO_2 zum Ausgangswert zurückgekommen ist, wenn ein Mittel aus 6 Proben denselben Wert ergibt, wie er vor der Anstrengung bestanden hat (zu $\pm 0,05\%$ genau) und man nimmt dann als Moment der Rückkehr zum Normalen die letzte der 6 Bestimmungen.

Die Schwankungen der alveolären Kohlensäure nach Anstrengungen können verschieden erklärt werden.

1. Ist die Versuchsperson gesund und die Anstrengung nicht zu groß, noch von zu langer Dauer, so genügt die Lungenventilation, die durch das p_{H} des arteriellen Blutes im Bulbus geregelt wird, um die alveoläre Kohlensäure normal oder leicht höher als normal zu erhalten. „Es besteht aller Grund, anzunehmen, daß die Hyperpnoe nach einer solchen Anstrengung durch die leichte Schwankung der arteriellen Kohlensäure bedingt ist.“ (DOUGLAS und HALDANE 1909.)

2. Wenn die Kontraktionskraft des Herzens und die Zirkulation in den arbeitenden Muskeln nachläßt, wenn die Sauerstoffsättigung des Blutes mangelhaft wird, so leiden die Muskeln an Sauerstoffmangel und es tritt Milchsäure in das Blut über (FLETSCHER, HOPKINS, RYFFEL) und zwar um so schneller und um so mehr, je schwächer die Zirkulation ist. Diese Milchsäure verbindet sich mit Bicarbonat und dadurch wird Kohlensäure ausgeschieden. Daher stammt die oft beträchtliche Erhöhung der alveolären Kohlensäure.

3. Wenn es der Lungenventilation gelungen ist, sich von der im Blut befindlichen freien Kohlensäure zu befreien, so ist die Gesamtmenge der Kohlensäure vermindert (CO_2 und NaHCO_3), daher tritt ein Sturz der alveolären Kohlensäure auf. Wenn nach einigen Minuten die Hyperpnoe verschwindet, so ist das arterielle p_{H} zur Norm zurückgekehrt und die alveoläre Kohlensäurespannung kann als Index dienen für die Menge der sich im arteriellen Blut befindenden Bicarbonate. Bei gleichem p_{H} besteht immer ein bestimmtes Verhältnis zwischen alveolärer Kohlensäure und arteriellem Bicarbonat. Der Organismus wird stets eine gewisse Zeit brauchen um sich von der gebundenen Milchsäure wieder zu befreien, und um wieder neues Bicarbonat herzustellen, so daß das normale Verhältnis von $\frac{\text{N}_2\text{CO}_3}{\text{NaHCO}_3}$ wieder hergestellt ist. Die Milchsäureausscheidung geschieht entweder durch den Urin oder durch Oxydation oder durch Zurückverwandlung in Glykogen (A. V. HILL 1922).

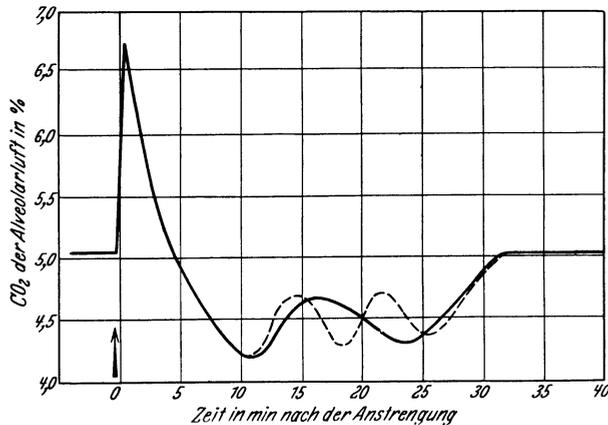


Abb. 19. Veränderungen der alveolären Kohlensäure nach einer bestimmten Anstrengung.

Da bei gesunden Individuen und auch bei Zirkulationsstörungen, falls keine Stase besteht, das arterielle Blut vollkommen mit Sauerstoff gesättigt ist (DAUTREBANDE), und da die Geschwindigkeit des oxydativen Prozesses der Milchsäure von der mehr oder weniger großen Diffusionsgeschwindigkeit des Sauerstoffes abhängt (A. V. HILL), so hängt die Dauer dieser Periode von der Blutzirkulation ab. Daher gibt der Moment des Wiedernormalwerdens der alveolären Kohlensäure nach einer bestimmten Anstrengung ein Bild von der Tätigkeit der Herzens und des Kreislaufs. Das ist die Voraussetzung, auf die ich meinen Versuch aufgebaut habe.

In Abb. 19 ist die schematische Kurve dargestellt, die die alveoläre Kohlensäure bei Patienten mit deutlichen Zirkulationsstörungen, aber ohne Klappenfehler beschreibt, bis zur Rückkehr zur Norm. Man sieht, daß dem Anstieg der Kohlensäure direkt nach der Arbeit ein Sturz folgt, dann eine Erhebung und schließlich ein zweiter Sturz vor der Rückkehr zur Norm. In zahlreichen anderen Fällen ist die zweite Zacke von einem tiefen Sturz gefolgt. Schließlich können die beiden Zacken auch durch eine Serie von 4 Oszillationen ersetzt sein, die dann in ein Plateau auslaufen.

Es ist anzunehmen, daß die Ursache dieser Fluktuationen der alveolären Kohlensäure durch die verschiedene Zirkulation in verschiedenen Körperteilen bedingt ist.

C. LUNSGAARD und MÖLLER (1923) haben gefunden, daß in den ersten Minuten nach einer Arbeit der Beine auch die Sauerstoffsättigung eines Armes Veränderungen erleidet. BARR und HIMWICH (1923) beobachteten dagegen, daß nach einer Arbeit der Beine die Kohlensäurespannung im Blut aus einer Armvene während einiger Minuten höher als normal war, während die arterielle Kohlensäure schon deutlich vermindert war. Unter denselben Verhältnissen war die Dissoziationskurve der Kohlensäure im venösen Blut höher als im arteriellen.

Die Zirkulation des Armes scheint also nach Anstrengungen sehr von der der arbeitenden Partien zu differieren. Heiße Armäder gestatten die entgegengesetzte Beobachtung zu machen. Man weiß, daß ein Bad des Vorderarmes von 45° das kardiale Debit steigert, bei Kranken mit einer leichten Zirkulationsstörung oft bis aufs Doppelte und auch, daß durch diesen Prozeß die Zirkulation des anderen Armes stark zunimmt.

Es war wahrscheinlich, daß, wenn die Zacken in der Kurve der alveolären Kohlensäure von dem Rückfluß des Blutes aus Teilen, die nicht an der Anstrengung beteiligt waren, kamen, z. B. aus den Armen, dann ein Bad dieser Teile die Zacken unterdrücken müßte. Die folgenden Untersuchungen haben uns gezeigt, daß das zutrifft.

Wir haben zuerst festgestellt, daß die Beschleunigung der Zirkulation des Abdomens durch Auflegen eines heißen Sandsackes nicht genügte, um die Zacken zu unterdrücken. Im Gegenteil, die Rückkehr zur Norm wird dadurch noch verzögert. Ganz anders aber ist die Wirkung eines heißen Bades eines Vorderarmes von 45°. Um stärkere Vergleichsmöglichkeiten zu haben, bestand die Arbeit in 30 Kniebeugen in 45 Sekunden bei ausgestreckten Armen und die alveoläre Kohlensäure wurde alle 2 Minuten bestimmt.

Die Versuchsperson blieb nach dieser Übung während anderthalb Stunden in sitzender Ruhestellung, dabei wurde ein Vorderarm in ein Bad von 45° gelegt und 15—20 Minuten darin gelassen. Außerdem wurde ein heißer Sandsack auf dem Abdomen so befestigt, daß er die Atmung nicht behinderte. Nach Verlauf dieser Zeit wurde die Alveolarluft 3—4mal aufgefangen. Dann wiederholt die Versuchsperson die Übungen in derselben Zeit und im selben Rhythmus wie vorher; wenn die Arbeit beendet ist, wird der Arm wieder in das Bad getaucht und der heiße Sack auf das Abdomen gelegt, dann wird die Alveolarluft 30 Sekunden nach Beendigung bestimmt und schließlich alle 2 zu 2 Minuten.

Alle Untersuchungen stimmten miteinander überein. Ein *Beispiel* wird das Gesagte erläutern. Bei einem Patienten mit verlangsamter Zirkulation war die alveoläre Kohlensäure 56 Minuten nach der oben beschriebenen Anstrengung noch nicht wieder zur Norm zurückgekehrt. Man beobachtete eine Zacke 26 und 36 Minuten nach Beendigung. Die Übung wurde dann wiederholt, der Patient war in den oben angegebenen Bedingungen (Vorderarm in einem heißen Bad und Sandsack auf dem Abdomen): die Alveolarluft ist nach 10 Minuten wieder normal und es ist keine Zacke aufgetreten. Die Alveolarluft sinkt auch weniger tief als ohne das Bad. Schließlich ergab derselbe Versuch 5 Tage später ohne Anwendung des Sandsackes dieselben Werte.

Diese Beobachtung führte zu *folgendem Schluß*: durch die größere Beschleunigung des Kreislaufs im ganzen Organismus, durch das heiße Armbad, wird die Milchsäure schneller abgebaut. Andererseits steigert das Bad die Temperatur des ganzen Körpers oft um 0,7 oder 0,9° und dadurch wird die Oxydation der Milchsäure begünstigt (A. V. HILL) und schließlich ist die relative Verlangsamung des Blutstromes in Teilen, die nicht an der Übung beteiligt waren, nicht mehr möglich und daher treten keine Zacken mehr auf.

Im allgemeinen ist die *Rückkehr zur Norm um so länger, je tiefer der Sturz der alveolären Kohlensäure war, und je länger die Rückkehr zur Norm dauert, um so später tritt die erste Zacke auf*. Die Erklärung des ersten Phänomens liegt in der Physiologie nach Anstrengung bedingt und hängt mit der Bildung der

Milchsäure zusammen. Das zweite dagegen ist der Versuch des Organismus, sich möglichst von der größten Menge Milchsäure zu befreien, bevor der Rückfluß aus den Teilen, die nicht an der Arbeit beteiligt waren, vorherrscht.

Wir haben an 7 Patienten das kardiale Debit im Zusammenhang mit dieser Arbeit untersucht. Bei jeder Bestimmung war der Patient vorher in Ruhe, dann wurde das kardiale Debit gemessen, und schließlich der Versuch mit den Übungen gemacht.

Bei allen 7 Patienten besteht ein bestimmtes Verhältnis zwischen diesen beiden Faktoren. Je verlangsamer das kardiale Debit in der Ruhe war, um so größer

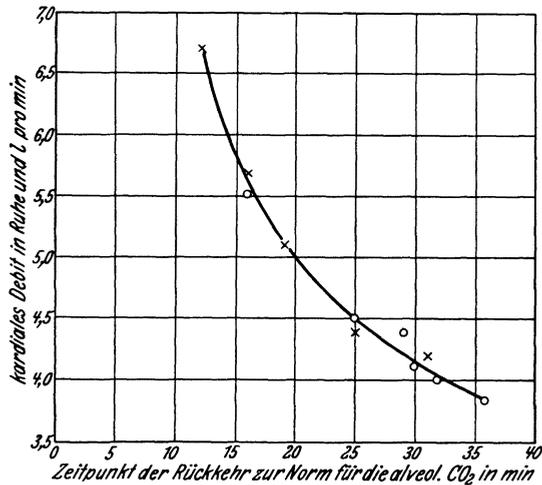


Abb. 20. Beziehungen zwischen dem kardialen Debit und dem Zeitpunkt, wo die alveolare CO₂ zur Norm zurückkehrt; die Kreuze beziehen sich auf denselben Fall bei einer anderen Untersuchung.

ist die Zeitspanne, bis die alveoläre Kohlensäure wieder zum Ausgangswert zurückgekehrt ist, und zwar nicht nur bei verschiedenen Personen, sondern auch bei einen und derselben an verschiedenen Tagen. In Abb. 20 ist das eben Gesagte dargestellt. Bei dem Patienten 10 der Abb. 20 entspricht jeder Verminderung des Debits in der Ruhe eine proportionale Verlängerung der Dauer der alveolären Kohlensäure, um zum Ausgangswert zurückzukommen. Es erscheint also wahrscheinlich, daß der Mechanismus der Milchsäureausscheidung, welcher Art er auch sein mag, von den Zirkulationsverhältnissen abhängt. Das beschriebene Experiment legt diese Auffassung nahe.

Zweiter Teil.

Physiopathologie des respiratorischen Austausches.

Es ist sehr schwierig, die Physiopathologie der Atmung in Kapitel einzuteilen, denn mehr noch als die physiologischen Phänomene sind die pathologischen Erscheinungen komplex und ineinander übergehend. Ob man die Frage vom Standpunkt der Kohlensäure oder des Sauerstoffes aus betrachtet, man kann nicht von den Veränderungen eines dieser Gase sprechen ohne von dem zweiten zu reden. Wir werden uns zuerst mit den Veränderungen der Kohlensäure

beschäftigen, um so mehr, als die Kapitel über die Akapnoe uns Gelegenheit geben werden, auf das Sauerstoffbedürfnis einzugehen.

Wir werden diesen ganzen Abschnitt in *fünf Kapitel* einteilen.

1. Die flüchtigen Acidosen.
2. Die fixierten Acidosen.
3. Die zirkulatorischen Acidosen.
4. Die fixierten Alkalosen.
5. Die flüchtigen Alkalosen.

I. Flüchtige Acidosen.

Sie sind, wie man weiß, durch das relative Vorherrschen des sauren Teiles in der Gleichung $\frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{NaHCO}_3}$ charakterisiert, d. h. ein Anhäufen von Kohlensäure in den Lungenalveolen und im arteriellen Blut. Im Experiment ist dieser Zustand leicht durch Einatmen einer 6—7% Kohlensäure enthaltenden Luft hervorzurufen. HENDERSON hat ihn Hyperkapnoe genannt.

In der Pathologie unterscheiden wir zwei Gruppen von flüchtiger Acidose, die chronische und die akute. Die erste ist im allgemeinen schon kompensiert, die zweite nicht. Beide sind durch ein Hindernis der Luftzirkulation in den tiefen Alveolen bedingt, sei es eine Veränderung der Lungenstruktur oder ein mechanisches Hindernis. In die Kategorie der chronischen Acidosen gehören: das Emphysem und die Tuberkulose; in die der akuten Acidosen: die bronchiale Obstruktion, die Bronchopneumonie und der offene bilaterale Pneumothorax.

A. Chronische Affektionen.

1. Das *Lungenemphysem* — es gehört dem Typ der sich langsam entwickelnden und kompensierten Acidose an. Die Kohlensäureretention ist bedingt durch die Starrheit des Thorax, die Dilatation der Lungenlappen, die Zerstörung einer großen Anzahl von Alveolen, und schließlich durch die Verdickung der noch bestehenden Alveolenwände. Diese Alveolenwände umgeben eine stagnierende Luft, deren Kohlensäure durch die an sich schon behinderte Atmung nicht ausgeschieden werden kann. Außerdem besteht noch eine Verdickung der Lungengefäße, so daß auch die Sauerstoffaufnahme behindert ist. Aus all dem folgt dann eine Reduktion des Sauerstoffgehaltes der Alveolarluft und eine Steigerung der Kohlensäurespannung. Das arterielle Blut verläßt die Lungen reich an Kohlensäure und arm an Sauerstoff.

Kurz zusammengefaßt sind dies die anatomischen Ursachen, die den Gasaustausch im Emphysem beeinflussen können. Nach den Untersuchungen von DAUTREBANDE sind sie von verschiedener Wichtigkeit, und mehr als alle anderen scheint die Starrheit des Thorax ungünstig zu wirken.

Beschäftigen wir uns zunächst einmal mit diesen Kranken im Zustande kardialer Kompensation. SCOTT hat 1920 als erster den außerordentlichen Bicarbonatgehalt des Plasmas hervorgehoben. Da er das p_{H} dieses Plasmas normal fand, schloß er, daß sowohl die gelöste Kohlensäure im Blut, als auch die alveoläre erhöht sein müsse. Diese Tatsachen wurden dann später von MEAKINS bestätigt.

Beschäftigt man sich mit dem Säure-Basengleichgewicht bei Emphysematikern, so muß man vor allem auf die Kohlensäure und Sauerstoff in den Alveolen, auf die Dissoziationskurve und die Kohlensäure sowie den Sauerstoff des arteriellen Blutes achten. Es ist zu empfehlen, diese Kranken in zwei Gruppen einzuteilen: erstens die ohne kardiale Störungen und zweitens die mit solchen einhergehenden (DAUTREBANDE 1926).

Tabelle 16. Gas des arteriellen Blutes und der Alveolarluft bei Emphysematikern.

Alveolarluft				CO ₂ Gesamt- blut Vol.-%	CO ₂ Plasma Vol.-%	Arteriell Blut			p _H - Plasma
CO ₂		O ₂				O ₂ Kapa- zität Vol.-%	Oxyhä- moglobin- sättigung %	Alkalire- serve bei 40 mm Hg CO ₂	
%	%	%	%						
8,97	62,3	9,51	66,6	68,5	92,4	23,92	82,3	61,0	7,39
8,91	62,8	10,45	73,7	69,5	90,0	24,68	88,7	61,0	7,38
8,26	58,2	11,51	81,1	69,7	88,0	22,44	84,1	61,0	7,40

Aus Tabelle 16, die sich auf drei Patienten in voller kardialer Kompensation bezieht, geht hervor, daß die *Alveolarluft bei diesen Patienten reicher an Kohlensäure und ärmer an Sauerstoff ist als normalerweise* (61,0 mm Hg und 74 mm Hg), daß außerdem das arterielle Blut 69 Volumen-% CO₂ enthält und daß es nicht mit Sauerstoff gesättigt ist. Dieser chronischen Kohlensäureerhöhung der Alveolarluft gegenüber reagiert der Organismus mit Vermehrung der Basen im Blut und Erhöhung der Dissoziationskurve (Abb. 8). Dadurch wird das p_H normal gehalten. Außerdem bemerkt man die beträchtliche Erhöhung des Hämoglobinspiegels, die das wirksamste Mittel gegen einen Sturz des p_H bildet (VAN SLYKE 1921).

Aber was geschieht, wenn diese Patienten, wie es die Regel ist, kardial dekompensiert werden?

Die kardiale Dekompensation bei den Emphysematikern bietet ein ganz besonderes Interesse. Wir haben in einem der vorhergegangenen Kapitel gesehen, daß der Organismus bei einer Verlangsamung der Zirkulation zunächst mit einem Sinken der Dissoziationskurve durch Bicarbonatpassage aus dem Blut in die Gewebe reagiert, dann mit einer Hyperalkalität des Blutes durch vermehrte Ausscheidung von freier Kohlensäure, die ihrerseits wiederum durch die Reaktion des Atemzentrums auf die verlangsamte Zirkulation auch im Bulbus bedingt ist.

Bei den dekompensierten Emphysematikern treten dieselben Erscheinungen auf, nur mit einer sehr wichtigen Besonderheit. DAUTREBANDE hat 1925 die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, daß diese Dekompensation bei den Emphysematikern zwei verschiedene Formen annehmen kann, je nach dem Bau des Thorax und nicht nach dem Grad der Überventilation. Er teilt sie ein in eine Gruppe mit starrem Thorax und eine mit verhältnismäßig elastischem ohne Rücksicht auf andere klinische oder radiologische Zeichen, die in beiden Fällen gleich sein können. Die Thoraxexpansion im ersten Fall überschreitet nicht 1,5 cm und die Vitalkapazität 1,80 cm³, während die anderen immer eine Vitalkapazität von nicht mehr als 3 Litern haben und ihre Thoraxexpansion auch unter 3,5 liegt. Die Emphysematiker mit elastischem Thorax können im Zustand kardialer Dekompensation noch überventilieren, während die mit starrem Thorax das

nicht mehr können, trotz progressiver Anhäufung der Kohlensäure und Sturz der Sauerstoffspannung. Aus diesem Grunde gelingt es den Emphysematikern mit starrem Thorax auch nur sehr langsam, ihre alveoläre Kohlensäure zu vermindern. Daraus folgt, daß die Verschiebung ihres arteriellen Blutes nach der hyperalkalischen Seite zu viel schwächer ist als bei solchen mit elastischem Thorax. Es besteht ein dauernder Unterschied zwischen arteriellem und venösem p_H .

Aus demselben Grund bleibt auch die Sauerstoffsättigung während der Dekompensation bei Kranken mit starrem Thorax weit hinter der von Kranken mit elastischem zurück; die Cyanose an der Peripherie ist viel stärker. Beide Gruppen haben aber einen Punkt gemeinsam: Da die chronische Retention von Kohlensäure in den Alveolen ihre Alkalireserve erhöht hat, so kann die Dissoziationskurve der Kohlensäure im Beginn einer Dekompensation absolut höher sein als die Norm, trotzdem der Anfangspunkt relativ niedriger liegt. Dies bestätigt die Theorie des Autors (1925) und zeigt, daß es notwendig ist, alle Funktionen, die zu einer Gleichgewichtsstörung der Ionen führen können, zu untersuchen, ehe man irgendeine Folgerung zieht.

2. *Die Lungentuberkulose.* Dieselbe chronische Hyperkapnoe besteht bei Tuberkulösen mit ausgedehnten Läsionen. DAUTREBANDE hat 1923 gefunden, daß die alveoläre Kohlensäurespannung, die arterielle Kohlensäure und die Dissoziationskurve bei Kranken mit lediglich Spitzenläsion normal ist. Bei Tuberkulösen mit ausgedehnten Läsionen dagegen ist die Alveolarluft und das arterielle Blut reich an Kohlensäure und die Dissoziationskurve ist bei 40 mm Hg ungefähr 57 Volumen-%. Durch das Auftreten von kompensatorischen Mechanismen ist das p_H noch normal (s. Tabelle 17). Diese Tatsachen sind von CORDIER und DELORE bestätigt worden (1925).

Tabelle 17. Kompensierte gasförmige Acidose bei Tuberkulösen mit ausgedehnten Läsionen.

CO ₂ alveolär		Arteriell Blut			p_H
%	mm Hg	Oxyhämoglobinsättigung CO ₂ Vol.-%		Alkalireserve bei 40 mm Hg	
6,31	45,3	50,0	90,9	55,0	7,33
6,38	45,9	59,2	90,9	57,0	7,36
6,51	45,2	59,0	84,1	57,0	7,36

Der Grund für diese flüchtige Acidose bei ausgedehnten Läsionen liegt wie beim Emphysem in den Veränderungen des Lungengewebes und derselbe Zustand kann auch bei allen anderen nicht tuberkulösen Erkrankungen der Lungen eintreten. Bei Kranken mit Spitzenaffektionen hat das Blut eine Oxyhämoglobinsättigung von 97%, bei den anderen ist sie deutlich kleiner (90%).

Das sind die häufigsten Erscheinungen bei der Tuberkulose; interessant ist, daß kurz vor der Agonie diese abgedämpfte flüchtige Acidose sich dekompenzieren kann, dann gelingt es dem Organismus nicht mehr, bei der zunehmenden Ausdehnung der Läsionen und der durch die Sekretion hervorgerufenen bronchialen Schädigungen alle Kohlensäure auszustoßen; diese häuft sich im arteriellen Blut an, ohne daß die Alkalireserve sich schnell genug erhöhen kann. Man findet dann dieselben Verhältnisse wie bei der akuten Bronchopneumonie.

Abb. 21 stellt diese Verhältnisse deutlich dar. Es handelt sich um einen Fall von Lungentuberkulose der in den letzten vier Tagen vor dem Exitus untersucht wurde. Alle Analysen sind im arteriellen Blut gemacht worden. Die Dissoziationskurve ist höher als normalerweise und bleibt bis zum Tod gleich, trotz einer progressiven und beträchtlichen Kohlensäureanhäufung im arteriellen Blut. Dieses Beispiel zeigt: 1. die Unmöglichkeit des Atemzentrums, die überschüssige Kohlensäure auszuschleiden, 2. die Intaktheit der Puffer im arteriellen Blut, die bis zuletzt Basen liefern und so die Acidose vermindern, 3. die Unmöglichkeit der Nieren und der Gewebe, genügende Basen zu liefern um diese Acidose zu kompensieren.

Die Störung des Gleichgewichts ist eingetreten; es wirken lediglich die Puffer des Blutes noch. Die Oxyhämoglobinsättigung kann in diesen Fällen Werte von 40% erreichen.

Eine andere Eigentümlichkeit der Lungentuberkulose ist noch zu erwähnen. Beobachtet man einen Tuberkulösen während seiner ganzen Entwicklung, so sieht man oft, daß die alveoläre Kohlensäure sinkt und das arterielle Blut nicht mehr nach einer Hyperkapnoe, sondern nach einer Apanoe hinneigt. Da andererseits das arterielle Blut dieser Kranken unter diesen Bedingungen ebenso mit Sauerstoff gesättigt ist als während der Periode der kompensierten Acidose, so kann man eine eventuelle Sauerstoffverarmung für die Überventilation und die Alkalose der zweiten Periode nicht verantwortlich machen.

Die Hyperalkalität des arteriellen Blutes verursacht keine Änderungen des Gaswechsels, aber Störungen der Zirkulation (DAUTREBANDE 1925). Man findet ein sehr vermindertes kardiales Debit bei diesen Kranken. Der Autor hat selbst Gelegenheit gehabt, in einem der Fälle die Entwicklung von der Hyperkapnoe zur flüchtigen Acidose parallel mit dem Sturz des kardialen Debits zu verfolgen. Auf Tabelle 18 sind die Beziehungen zwischen kardialem Debit, Alveolarluft und arteriellem Blut in diesem Falle dargestellt.

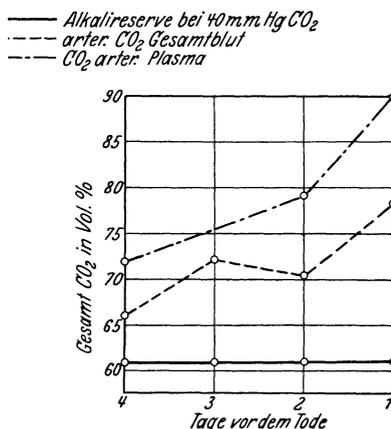


Abb. 21. Dekompensation bei einem Fall von Lungentuberkulose.

Tabelle 18. Die Entwicklung von der flüchtigen Acidose zur flüchtigen Alkalose, parallel zum Sturz des kardialen Debits bei einem Tuberkulösen.

CO ₂ alveolär		Arteriell Blut			
%	mm Hg	CO ₂ Vol.-%	Oxyhämoglobinsättigung %	p _H	Kardiales Debit Liter pro Minute
6,54	46,1	56,5	88,5	7,33	—
5,70	40,7	—	—	—	5,60
5,75	39,8	53,1	—	7,38	—
5,46	38,2	52,0	97,0	7,39	4,40
5,42	38,3	—	—	—	4,25
5,39	38,4	—	—	—	4,40
5,13	35,9	51,0	91,0	7,40	3,75

Es folgt also daraus, daß bei ausgedehnten Läsionen im Verlauf der Krankheit das Säure-Basengleichgewicht, das zuerst von dem Zustand der Lungen abhing, sich im umgekehrten Sinne einer Zirkulationsstörung anpassen kann. Aus Mangel an Zeit sind diese Untersuchungen niemals mit allen Einzelheiten veröffentlicht worden. Man findet eine Zusammenfassung über diese Frage in dem Kapitel „Tuberculose pulmonaire“ das von uns für das Werk von MEAKINS-DAVIES geschrieben worden ist.

OLIVIER hat kürzlich über die respiratorische Funktion bei der Lungentuberkulose gearbeitet. Er scheint jedoch einige wichtige Faktoren der Physiologie der Atmung vernachlässigt oder falsch interpretiert zu haben. POMPLUN (1918) hat die unvollständige Oxyhämoglobinsättigung des arteriellen Blutes bei ausgedehnten Läsionen bestätigt, unglücklicherweise hat er jedoch seine Untersuchungen an sehr kranken, zum Teil anämischen und febrilen Patienten gemacht. Dann treten Faktoren auf, die man vermeiden sollte, wenn man nur den Einfluß der Lungentuberkulose auf die Atmung untersuchen will. Außerdem ist seine Technik nicht einwandfrei. Bei einem Patienten fand er 28,6 Volumen-% arterielle CO_2 und 51,7 Volumen-% im venösen Blut, während er einen Unterschied von nur 2,1 Volumen-% zwischen arteriellem und venösem Sauerstoff fand; das ergäbe einen respiratorischen Quotienten von 2.

B. Akute Affektionen.

1. Es ist unnötig, näher auf den Glottisspasmus einzugehen, der eine plötzliche Asphyxie mit Kohlensäureretention hervorruft und daher eine nicht kompensierte gasförmige Acidose; ebenso wirken die Obstruktionen des Larynx und der großen Bronchien (DAVIES, HALDANE und PRIESTLEY 1919). Ist die Obstruktion jedoch progressiv, so findet man ähnliche Verhältnisse wie beim Emphysem.

2. *Asthma bronchiale*. — Das Asthma bronchiale weist einige interessante Eigenheiten auf, ergreift es die ganze Lungenoberfläche, so entsteht eine akute Retention der Kohlensäure in den ungenügend ventilerten Alveolen mit flüchtiger Acidose und Ausscheidung eines sauren Urines (J. C. MEAKINS). Mit dem bronchialen Spasmus und dem Sturz des alveolären Sauerstoffs tritt eine unvollständige Oxyhämoglobinsättigung des arteriellen Blutes auf. Ist das Asthma aber nicht über die ganzen Lungen ausgebreitet und arbeiten einige Alveolen noch normal, so ist das Bild ein ganz anderes. Die unvollständige Oxyhämoglobinsättigung des arteriellen Blutes ist viel weniger ausgesprochen, es findet sich eine arterielle gasförmige Alkalose und der Urin ist neutral oder alkalisch (MEAKINS und DAVIES).

Wie kann sich das arterielle Blut trotz der Retention von Kohlensäure in einigen Teilen im Zustand einer Akapnoe und einer gasförmigen Alkalose befinden? Das arterielle Blut ist in diesem Fall ein Gemisch aus gut und schlecht ventilerten und oxydierten Lungenteilen. Die Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins (Abb. 12) besitzt eine Eigenheit, auf die schon hingewiesen worden ist, sie verläuft oberhalb 85 mm Hg praktisch horizontal; das bedeutet, daß das arterielle Blut aus einer Überventilation keinen Nutzen mehr zieht, wenn die alveolare Sauerstoffspannung 85 mm Hg ist. Unterhalb 85 mm Hg fällt sie steil ab, so daß ein schwacher Sturz des alveolären Sauerstoffs sehr schnell sich in

einen nachteiligen Einfluß auf die Sauerstoffsättigung des Blutes auswirkt. Die Lungenteile, in denen ein bronchialer Spasmus herrscht, geben ein Blut, das bei weitem nicht sauerstoffgesättigt ist und das Blut aus den anderen Teilen kann dieses Defizit nicht decken. So resultiert eine Sauerstoffsättigung, die unter der Norm liegt. Das Atemzentrum ist für den geringsten Sauerstoffmangel sehr empfindlich und reagiert sofort mit einer Steigerung der Lungenventilation. Außerdem weiß man, daß die Dissoziationskurve der Kohlensäure bei physiologischen Spannungen gleichmäßig absteigt. Daraus folgt, daß trotz der Kohlensäureanhäufung in einigen Teilen der Lungen die Überventilation diese Kohlensäureanhäufung bald kompensiert und sogar so viel Kohlensäure ausgeschieden wird, daß das arterielle Blut sich bald im Zustand einer Akapnoe und einer fächtigen Alkalose befindet. Der Grad der Überventilation und der Akapnoe wird natürlich durch die Höhe der ungenügenden Oxyhämoglobinsättigung und durch die Empfindlichkeit des Atemzentrums bedingt sein. Bei Asthmatikern im Zustand der Akapnoe ist die Cyanose nicht mehr dunkelrot sondern schiefergrau.

Diese Klassifikation von MEAKINS erscheint uns zu eng. Es kommen asthmatische Krisen vor, die von einer Alkalose des Blutes und des Urins begleitet sind. Man muß vorläufig annehmen, daß in diesen Fällen die Verlängerung der Expiration genügt um eine überschüssige Kohlensäureausscheidung der freien Kohlensäure hervorzurufen, trotz des bronchialen Spasmus.

3. Die *Bronchopneumonie*. — Die ausgebreitete Bronchopneumonie ist der Typ einer akuten, ungenügend kompensierten gasförmigen Acidose. Durch die Krankheit sind Verhältnisse geschaffen, die eine genügende Ventilation der respiratorischen Oberfläche verhindern, und wenn das ergriffene Gebiet so groß ist, daß die Hyperkapnoe nicht durch eine Überventilation der gesunden Gebiete bekämpft werden kann, so tritt eine akute Retention der Kohlensäure im arteriellen Blut auf. MEAKINS und DAVIES (1924) wiesen als die ersten darauf hin, konnten jedoch, da sie keine Alveolarluftbestimmungen hatten, ihre Diagnose nicht genügend stützen.

Das folgende Beispiel zeigt zum erstenmal alle verschiedenen Reaktionen des Organismus auf eine akute und progressive Kohlensäureretention in den Lungen durch bilaterale bronchopneumonische Läsionen. Dabei können wir auch auf einige wichtige physiologische Grundsätze hinweisen, die bisher in diesem Werk noch nicht erwähnt worden sind.

Abb. 19. Die Alveolarluft und die Gase des Blutes bei der Bronchopneumonie.

Alveolarluft		Arteriellcs Blut				
CO ₂ , mmHg	O ₂ , mmHg	Gesamt CO ₂ Vol.-%	CO ₂ Plasma Vol.-%	Oxyhämoglobinsättigung	Alkalireserve bei alveolärer Spannung	p _H - Plasma
48,7	92,7	69,2	77,8	79,3	64,5	7,43
53,4	85,3	69,9	78,7	65,3	—	7,39
54,7	91,5	71,6	—	76,0	68,0	—
54,8	79,6	71,5	80,7	63,5	68,0	7,39
60,5	68,0	77,2	89,7	53,9	73,5	7,39

Es sind alle wichtigen Puffer, die gegen einen Sturz des p_H durch Kohlensäureretention ankämpfen können, wirksam geworden: 1. Zunächst bindet das

Blut diese überschüssige Kohlensäure durch Bicarbonat. Die Gesamtkohlensäure des arteriellen Blutes steigt von 69,2 auf 77,2 Volumen-%. 2. Gleichzeitig treten die Chlorionen aus dem Plasma in die Blutkörperchen über und hinterlassen so einen Überschuß an Bicarbonat. Dadurch steigt der Alkaligehalt des Blutes progressiv von 78—90 Volumen-%. 3. Um die Pufferfähigkeit des Blutes zu unterstützen, steigt die Alkalireserve an.

Dieser letzte kompensatorische Mechanismus verursacht eine brüske Hyperkapnoe. Die Kohlensäuredissoziationskurve, gemessen bei der aktuellen Alveolarspannung (Abb. 22), erreicht niemals die Höhe der arteriellen Kohlensäure. Sie erhebt sich nicht schnell genug und die Puffer, obgleich sie noch von der Erhebung der Kurve unterstützt werden, spielen für die Erhaltung des p_H noch eine große Rolle.

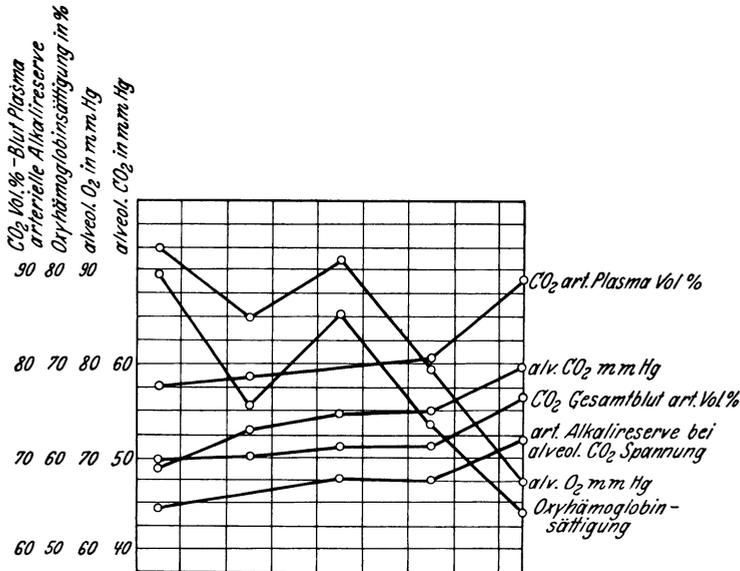


Abb. 22. Alveolarluft und Gase des arteriellen Blutes bei der Bronchopneumonie.

Achtet man auf das p_H , so sieht man, daß trotz der beträchtlichen Erhöhung der alveolären Kohlensäure die Wasserstoffionenkonzentration des arteriellen Blutes sich wenig verändert. Das p_H sinkt nur von 7,43 auf 7,39 und bleibt dann unverändert.

Wenn die Puffer in diesem Falle solch durchgreifende Wirksamkeit hatten, so lag das zum Teil auch daran, daß das Blut bei diesem Patienten sehr reich an Hämoglobin war (105—110%). Nach VAN SLYKE werden 75% der zur Bindung der Kohlensäure verbrauchten Alkalisalze von den basischen Salzen des Hämoglobins geliefert.

Sehr instruktiv sind bei diesem Beispiel auch die Einzelheiten über die Sauerstoffsättigung des Blutes. Betrachten wir zunächst die Verhältnisse in der Alveolarluft, so finden wir, daß die Sauerstoffspannung um so kleiner wird, je mehr die Kohlensäurespannung zunimmt. Dieser Verminderung des Sauerstoffs entspricht eine graduelle Abnahme der Oxyhämoglobinsättigung im arteriellen Blut, so daß Werte wie 53,9% erreicht werden können. Der

Organismus befindet sich also im Zustand eines Sauerstoffmangels, denn die Sauerstoffspannung im Plasma ist sehr schwach, und das einzige, was auf das Gewebe wirkt, ist die Sauerstoffmenge, die ihm vom Plasma angeboten wird.

Dieses Beispiel zeigt deutlich den *Kampf des Organismus beim Versagen der Lungen*.

Der Ursprung der verschiedenen Läsionen bedeutet wenig. Die Wirkung mancher Kampfgase ist dieselbe wie die einer durch Mikroben erzeugten Bronchopneumonie.

4. *Der offene Pneumothorax*. — Eine akute Acidose existiert ebenfalls bei einem offenen bilateralen Pneumothorax (DAUTREBANDE und SPEHL). Wenn die Tiere unter diesen Bedingungen mittels Sauerstoffinhalationen am Leben gehalten werden, so häufen sich erst in den Lungen und dann im arteriellen Blut beträchtliche Mengen von Kohlensäure an. Die Eröffnung der Pleuren gestattet eine so intensive Hyperkapnoe, daß das Bicarbonat des Blutes sich verdoppeln kann, obgleich das Blut zu ungefähr 90% sauerstoffgesättigt bleibt.

Tabelle 20. Gas des arteriellen Blutes bei offenem bilateralem Pneumothorax eines Kaninchens, das mittels Sauerstoffinhalationen am Leben erhalten wurde. (DAUTREBANDE und SPEHL.)

Bedingungen	CO ₂ Vol.-%	O ₂ absorbiert Vol.-%	O ₂ Kapazität Vol.-%	Oxyhämoglobinsättigung %
Normale	44,3	0,94	18,03	94,7
5 Minuten nach offenem bilateralem Pneumothorax	62,6	1,80	15,38	88,7
60 Minuten später	75,6	1,07	15,38	93,0
90 Minuten später	85,9	1,60	15,13	89,4
120 Minuten später	83,6	1,61	14,27	88,7

5. *Morphium*. — Die Verabreichung von Morphium, das stark auf das Atemzentrum wirkt (HASSELBACH 1912), verursacht eine Kohlensäureansammlung in den Alveolen und eine gasförmige Acidose im arteriellen Blut. Diese versucht sich zu kompensieren durch eine sekundäre Erhöhung der Dissoziationskurve (Y. HENDERSON und HAGGARD 1918). ATKINSON und ETS fanden dieselbe Erhöhung der Alkalireserve des Plasmas, aber mit einer gleichzeitigen Senkung der Dissoziationskurve des Sauerstoffs. Schließlich hat ENDERS 1922 das Sinken des p_H des Urins nach Morphiuminjektionen festgestellt. Es ist also sicher festgestellt, daß das Morphium zu einer flüchtigen Acidose führt. Diese Acidosen, die durch Erschlaffung des Atemzentrums bedingt sind, unterscheiden sich von den experimentellen Hyperkapnoen dadurch, daß sie mit einer Verminderung der Lungenventilation einhergehen. In diesem Punkte sind sie mit den Acidosen vergleichbar, die im Moment der Dekompensation des Atemzentrums auftreten.

II. Fixierte Acidosen.

In diese Gruppe gehören alle Acidosen, die durch eine Verminderung des basischen Teiles der Gleichung $\frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{NaHCO}_3}$ bedingt sind. Dabei handelt es sich meist um die Wirkung von Säuren, die stärker sind als die Kohlensäure und die

sich mit den Bicarbonaten verbinden. Die Acidose des Diabetes gehört hierher, die gewisser Nephritiden, der Enteritis der Kinder, der Schwangerschaft, des Schwangerschaftserbrechens und des cyclischen Erbrechens der Kinder. Bis jetzt hat man auch die Acidose des Shocks oder ähnlicher Zustände hierher gerechnet. Der Übersichtlichkeit wegen haben wir es bei dieser Einteilung gelassen.

1. *Der Diabetes*. — Die Acidose des Diabetes ist die am längsten bekannte. Die Literatur über dieses Gebiet ist so umfangreich, daß wir uns auf die neuesten Veröffentlichungen beschränken müssen; wir werden die Arbeiten der älteren Autoren nur kurz erwähnen.

STADELMANN (1885), der die Oxybuttersäure entdeckte, war der erste, der erkannte, daß das Koma des Diabetikers die Wirkung dieser Säurebildung ist. Er sah auch sofort den engen Zusammenhang der klinischen Erscheinungen des Komats mit denen bei Vergiftung durch mineralische Säuren. Diese Vergiftung wurde von WALTER 1877 als erstem am Tier experimentell durchgeführt.

NAUNYN hat 1906 den Namen Acidose eingeführt, den wir heute besser durch *Ketose* ersetzen.

KUSSMAUL beschrieb die Überventilation der Diabetiker, eine große und tiefe Atmung, ähnlich wie sie auch bei Einatmung von kohlenstoffreicher Luft auftritt. MAGNUS-LÉVY wies 1901 auf den Reichtum an ammoniakalischen Salzen im Urin hin und CAMERER stellte fest, daß das NH_3 35% des Gesamtstickstoffes des Urins erreichen kann. MINKOWSKI (1888), KRAUS (1895), BEDDARD, PEMBREY und SPRIGGS (1903) beobachteten als erste den Bicarbonatsturz im Blut.

Aber erst die Schule von VAN SLYKE hat wirklich Licht in diese Frage gebracht. STILLMANN, VAN SLYKE, CULLEN und FITZ benutzten eine Technik mit einer Präzision, die den älteren Autoren noch unbekannt war und stellten fest, daß die alveoläre Kohlendioxidspannung und die Alkalireserve erniedrigt sind, während die Ammoniakausscheidung im Urin sowie die der titrierbaren Säuren beträchtlich vermehrt sind.

a) *Die alveoläre CO_2* . — VAN SLYKE, STILLMAN und CULLEN haben gezeigt, daß beim normalen Menschen eine enge Beziehung zwischen alveolärer Kohlendioxidspannung und dem Bicarbonat des Plasmas bei 40 mm Hg Kohlendioxid besteht. Das Verhältnis $\frac{\text{Bicarbonat des Plasmas in Volumen-\%}}{\text{CO}_2 \text{ alveolär in mm Hg}}$ ist im allgemeinen 1,5. Es genügt also die alveoläre Kohlendioxid mit 1,5 zu multiplizieren um den annähernden Wert der Kohlendioxid des Plasmas zu erhalten oder umgekehrt.

Bei acidotischen Diabetikern ist die alveoläre Kohlendioxid erniedrigt (STILLMANN, VAN SLYKE, CULLEN und FITZ). Es konnte auch nicht bei allen Diabetikern ein konstantes Verhältnis von alveolärer Kohlendioxidspannung und Bicarbonat des Plasmas gefunden werden. In einigen schweren Fällen blieb dieses Verhältnis zwar gleich, aber in einem Drittel der Fälle (meist weniger schwere Acidosen) war es verschoben. Nach der alveolären Kohlendioxid zu urteilen, bestünde ein Bicarbonatdefizit, während in Wirklichkeit keines oder wenigstens kein so großes vorhanden ist. Es trifft zwar im allgemeinen zu, daß ein Sturz der alveolären Kohlendioxid eine Acidose bedeutet, aber es gibt auch einige Substanzen, die nach POULTON (1918) das Atemzentrum reizen und eine Überventilation hervorrufen können. In diesem Fall sinkt dann die alveoläre Kohlendioxidspannung ohne daß die Alkalireserve sich nennenswert verändert. Das erklärt die von einigen amerikanischen Autoren beschriebene Diskordanz zwischen Alveolarluft und Plasma. Die Autoren selbst geben noch eine andere Erklärung: es sei möglich, daß bei einer kalorienarmen Nahrung, wie sie ihre Patienten

hatten, das Atemzentrum anormal reizbar sei, daher dann die Überventilation und Sturz der alveolären CO_2 . Das Kapitel über die zirkulatorischen Acidosen wird diese Hypothese stärken.

Jedenfalls ist es deutlich, daß die alleinige Bestimmung der Kohlensäure der Alveolarluft nicht genügt.

b) *Die Alkalireserve.* — Dieselben Autoren haben das *progressive Ansteigen der Alkalireserve im Verlauf der Behandlung, sei es mit Bicarbonat oder mit einer Diät* beobachtet.

DAVIES, LAMBIE, LYON, MEAKINS und ROBSON (1923) haben in 4 Fällen die Alkalireserve nach Insulininjektion verfolgt. Sie sahen die Dissoziationskurve ansteigen, während die Acetonämie verschwand. Auch CULLEN und JONAS sahen parallel mit dem Ansteigen der Alkalireserve das p_{H} von 6,98 bis zum normalen Wert sich erhöhen nach Insulinanwendung. BANTING und BEST (1922), BLUM, CARLIER und SCHMID (1923) hatten schon die Vermehrung der Alkalireserve nach einer Insulinkur beobachtet. BOCK, FIELD und ADAIR (1923) haben kürzlich diesem Kapitel sehr eingehende Untersuchungen gewidmet. Es muß auch erwähnt werden, daß einige Diabetiker kurz vor dem Koma eine niedrige Alkalireserve haben bei sehr erhöhtem p_{H} (HASSELBACH und CULLEN). Es handelt sich in diesen Fällen wahrscheinlich um eine Überventilation, die durch andere Säuren bedingt ist, ähnlich wie in den Fällen von POULTON. Ich selbst habe nach Insulinanwendung häufig eine arterielle Alkalose gefunden, ähnlich der Alkalose, die bei der Anämie beschrieben werden wird. Es besteht eine Erhöhung der Dissoziationskurve weit über die Norm gleichzeitig mit einer Erniedrigung der alveolären Kohlensäure. Ich habe diesen Zustand die „Alcalose paradoxale“ genannt. Vielleicht ist sie durch eine Verdünnung des Blutes bedingt und durch eine so rasche Passage des Alkali aus dem Gewebe in das Blut, daß die alveoläre Kohlensäure sich nicht in der kurzen Zeit entsprechend anhäufen kann.

Es ist mir übrigens häufig bei schweren Diabetesfällen vorgekommen, daß die Dissoziationskurve am zweiten oder dritten Tag einer Insulinkur um einige Volumenprozent Kohlensäure höher war als die Alkalireserve nach 8 oder 10 Tagen. Wir machen noch kurz auf eine weitere Eigentümlichkeit des schweren Diabetes aufmerksam, nämlich die Diskordanz, die zwischen HASSELBACHSchem p_{H} und dem colorimetrischen bestehen kann. Nach meinen Angaben kann das HASSELBACHSche p_{H} 0,08 höher sein als das von CULLEN.

c) *Der Urin.* — FITZ und VAN SLYKE (1917) haben beobachtet, daß bei gesunden Menschen eine Beziehung zwischen dem Bicarbonat des Plasmas bei 40 mm Hg CO_2 und der Ausscheidung von Ammoniak und titrierbaren Säuren in 24 Stunden besteht. Stellt man mit AMBARD die Ausscheidung durch $\sqrt{\frac{D}{P}}\sqrt{c}$ dar (wobei D die Ausscheidung in 24 Stunden von NH_3 und n/10-Säuren darstellt, P das Gewicht des Körpers in Kilogramm und C die Konzentration der Säuren und des Ammoniak pro Liter), so kann man mit einer Genauigkeit von 10 Volumen-% die Bicarbonatmenge des Plasmas errechnen. Kapazität des Plasmas für $\text{CO}_2 = 80 \cdot \sqrt{\frac{D}{P}}\sqrt{c}$. VAN SLYKE und DE BARNETT haben diese Formel dann modifiziert: Kapazität des Plasmas für $\text{CO}_2 = 80 - 5$

$$\sqrt{\frac{\text{O,IN Säure} + \text{NH}_3 \text{ in 24 Stunden}}{\text{kg}}}$$

Mittels vergleichender Messungen haben STILLMANN, VAN SLYKE, CULLEN und FITZ (1917) gezeigt, daß man mittels der ersten Formel die Menge des Bicarbonats im Plasma bei Diabetikern ziemlich genau ausrechnen kann. Bei diesen Kranken geht die Ausscheidung mit dem Bicarbonatsturz so genau parallel, daß man auf diese Weise sich die Alkalireserve ausrechnen kann. In schweren Fällen dagegen kann sich diese Beziehung ändern und die alveoläre Kohlensäure ist dann ein besseres Maß. Die Untersuchungen über diese Beziehungen sollten wieder aufgenommen werden, und zwar für das Gesamtblut. Es ist anzunehmen, daß man zu noch genaueren Werten kommt.

In Bezug auf die Acetonkörper können wir nur die Feststellung von VAN SLYKE wiederholen: Ihre Abwesenheit im Urin läßt zwar eine normale Alkalireserve vermuten, aber aus ihrem Vorhandensein kann man keinerlei Schlüsse ziehen. Die Alkalireserve kann normal sein trotz Ausscheidung einer großen Menge dieser Stoffe.

Kurz zusammenfassend läßt sich nur sagen, daß man sich ein Bild über das Säure-Basengleichgewicht der Diabetiker einerseits durch indirekte Bestimmungen machen kann, wie die der alveolären Kohlensäure, die Ausscheidung von Ammoniak und Säuren im Urin und dem Retentionskoeffizienten von Bicarbonat, daß es aber immer vorzuziehen ist, die Dissoziationskurve der Kohlensäure im Blut oder im Plasma direkt zu bestimmen. Als allgemeine Regel kann man annehmen, daß ein Koma nahe ist, wenn das Plasma bei 40 mm Hg weniger als 30 Vol.-% Kohlensäure enthält (STILLMANN, VAN SLYKE, CULLEN und FITZ 1917).

2. *Die Nephritis.* Man findet in gewissen Nephritiden dasselbe Alkalidefizit, der Entstehungsmechanismus dieser Acidose ist jedoch ein ganz anderer. Im Verlauf einer Nephritis entstehen keine Acetonkörper und unsere Kenntnisse über diese Acidose sind viel weniger genau als die über den Diabetes. Im allgemeinen schreibt man sie der Unfähigkeit der Nieren zu, die mineralischen Säuren auszuschleiden (PALMER und HENDERSON 1913) oder aber der Kochsalzretention im Blut (L. BLUM 1925).

VON JAKSH war der erste der zeigte, daß es sich bei der Urämie um eine Acidose handelt. Man wird sehen, daß es trotz aller angewendeten Vorsicht in vielen Fällen unmöglich ist, Näheres auszusagen. STRAUB und SCHLEYER fanden bei 8 Urämischen eine Alveolarluft, die arm an Kohlensäure war. War keine Urämie vorhanden, so waren die Kohlensäurewerte normal. PORGES und LEIMDORFER (1913) berichteten von ähnlichen Resultaten. Bei 4 Fällen von Urämie, die von POULTON und RYFFEL (1913) auf ihre Dissoziationskurve des Sauerstoffes und ihre Alveolarluft untersucht worden waren, fand sich eine deutliche Acidose.

KREIBLICH (1911), ROLLY (1912) geben ähnliche Resultate an: Die Reaktion des Blutes ohne Urämie normal, während der Urämie dagegen saurer als normalerweise. DELORE (1924—25) kommt durch das Studium der Kohlensäure des venösen Blutes zu denselben Resultaten. Wir geben in Tabelle 21 seine Resultate wieder.

Tabelle 21. Die Bicarbonate des Plasmas in der Urämie.

Stickstoff des Blutes	CO ₂ Vol.-% des venösen Plasmas	Stickstoff des Blutes	CO ₂ Vol.-% des venösen Plasmas
0,21	55	2,24	31
0,59	61	2,63	19
1,12	51	2,85	32
1,28	37	2,98	34
1,56	36	3,58	30
1,70	38	4,30	26

PEABODY hat dieser Frage eine sehr interessante Arbeit gewidmet, die auf der Untersuchung der alveolären Kohlensäure, des arteriellen p_H und des p_H im Urin beruhte und die die Resultate der älteren Autoren bestätigte. Auch für diesen Autor steht das Vorhandensein einer Acidose in der Urämie fest, obgleich er nicht wie STRAUB und SCHLEYER annimmt, daß die Acidose das ursächliche Moment der Urämie sei. PEABODY fand bei einigen Patienten starke urämische Erscheinungen ohne einen Sturz der alveolären Kohlen-säurespannung, er fand auch keinerlei Beziehung zwischen der Ausscheidung von Phenol-sulfonphthalein und der Acidose.

Eine Arbeit von LEWYS, RYFFEL, WOLF, COTTON und BARCROFT (1913) über dieselbe Frage gibt ähnliche Resultate, leider sind ihre Werte jedoch nicht zu gebrauchen, da es sich nicht um reine Nephritisfälle handelt, sondern um gleichzeitige kardiale Störungen.

Das tiefste p_H wurde in einem Fall von Nephritis gefunden, nämlich 6,95 nach der CULLENSCHEN Methode, einige Stunden vor dem Exitus.

PALMER (1913) gibt an, daß im allgemeinen das p_H bei Nephritis erniedrigt ist und der Retentionskoeffizient für Bicarbonat war in allen von PALMER und HENDERSON (1915) untersuchten Fällen erhöht, was auch auf eine Acidose hinweist.

Aber das Studium der Nephritis erhebt noch andere Probleme, die wir nur kurz erwähnen wollen, da die Technik noch nicht vollkommen ist.

Bei gesunden Menschen ist das Verhältnis von titrierbaren Säuren zu Ammoniak gewöhnlich konstant oder variiert sehr wenig. PALMER und HENDERSON haben dieser Frage zahlreiche Arbeiten gewidmet und festgestellt, daß das Verhältnis um 0,85% schwankt. Diese Autoren fanden, daß in einigen Fällen von Nephritis dieser Wert sehr erhöht oder aber auch abnorm niedrig war was auf Störungen in der Ausscheidung der Säuren und des Ammoniaks hinwies. J. B. S. HALDANE glaubte, daß der Sturz des Wertes $\frac{\text{Säure}}{\text{NH}_3}$ bis zu einem gewissen Grad durch die Erschöpfung der Phosphatreserve bedingt sein könne.

Auf Grund der klinischen Beobachtungen von PALMER und HENDERSON könnte man das Ansteigen dieses Wertes damit erklären, daß die Nieren kein Ammoniak mehr bilden oder es nicht mehr ausscheiden können. Es ist jedoch klar, daß man zur Beurteilung einer Acidose bei renalen Erkrankungen sich nicht auf die Untersuchung des ausgeschiedenen Ammoniaks oder der Säuren beschränken darf. HALDANE hat beobachtet, daß bei einer Acidose durch Aufnahme großer Mengen von NH_4Cl , die mit Hypophosphaturie einherging, eine enge Beziehung zwischen dem Sturz der alveolären Kohlensäure und der Ausscheidung von Säuren und Ammoniak in 24 Stunden bestand; dagegen war keine Beziehung festzustellen zwischen dem Grade der Acidose und der Ausscheidung der Säuren oder des Ammoniaks allein.

Man sieht also, daß es unter gewissen Bedingungen nicht unmöglich ist, daß eine Acidose des Blutes besteht mit gleichzeitiger schwacher Säurekonzentration im Urin. PEABODY gab bei einem Nephritiker ein p_H im Urin von 7,4 an, mit einem gleichzeitigen p_H des Blutes von 7,10—7,27 und einer alveolären Kohlen-säurespannung von 24,4—26,1 mm. Sowohl die Unfähigkeit Ammoniak auszuschcheiden oder zu bilden als auch die Unfähigkeit Phosphate auszuschcheiden, kann gleichzeitig bestehen.

Man versteht auch, warum in allen diesen Fällen das Blut saurer ist als normalerweise. Die *Stoffwechselendprodukte werden nicht rasch ausgeschieden, bleiben im Organismus und greifen die Alkalireserve an*. Unter die sauren Produkte ist vor allem die Salzsäure zu rechnen, wenn Cl-Retention besteht.

Wir wollen uns nun mit einem anderen Problem beschäftigen, nämlich dem *Gehalt des Blutes an Phosphaten bei Nephritis*. MARRIOT und HAESLER (1917) fanden im Serum solcher Patienten eine starke Vermehrung von anorganischen Phosphaten. FETTER hat die Frage wieder aufgenommen und vertieft, indem er nicht nur die anorganischen, sondern auch die gesamten Phosphate bestimmt. Wir wollen zunächst jede dieser Gruppen für sich und dann ihr Verhältnis zueinander ansehen.

1. *Die gesamten Phosphate*. Bei gesunden Menschen finden sich im allgemeinen 125 mg Gesamtphosphate in 100 ccm Blut. Dieser Phosphatspiegel verändert sich nur, wenn eine Acidose eintritt.

Besteht diese nicht, so sind der Gesamtstickstoff und die Alkalireserve normal und das Blut enthält im Mittel 124 mg Phosphate in 100 cm³. Tritt eine Acidose ein, so sinkt die Alkalireserve, der Gesamtstickstoff erhöht sich und die Phosphate sind entweder im Überschuß vorhanden oder stark vermindert. Bei Patienten ohne Acidose ist die Konzentration des Urins an Ammoniak in 24 Stunden normal, im zweiten Fall ist sie dagegen sehr vermindert, einerlei ob die Menge der Phosphate im Blut erhöht oder vermindert ist.

FETTER hat versucht diese Tatsachen auf folgende Art und Weise zu erklären: Entweder sind die Nieren außerstande, die Phosphate auszuschcheiden, dann findet sich im Blut eine Hyperphosphatämie oder die Säureproduktion dauert fort und die Phosphate werden zur Ausscheidung der Säuren benötigt, bis die Alkalireserve des Blutes erschöpft ist. In diesem Fall wäre dann die Menge der Gesamtphosphate im Blut erniedrigt. Aber in beiden Fällen wird die Konzentration der Phosphate im Urin eine sehr schwache sein.

Den beiden ersten Möglichkeiten einer Acidose bei Nephritis, Mangel der Ammoniakausscheidung und Armut des Organismus an Phosphaten, fügt FETTER noch eine dritte Möglichkeit hinzu, nämlich die Unfähigkeit der Nieren, die Phosphate in genügender Menge auszuschcheiden.

2. *Die anorganischen Phosphate*. Das Blut eines gesunden Menschen enthält im Durchschnitt 14 mg anorganischer Phosphate, das eines Nephritikers ohne Acidose 16 mg, während bei Acidose Werte bis 28 mg gefunden werden, einerlei, ob die Menge der gesamten Phosphate erhöht oder erniedrigt ist.

3. *Das Verhältnis von Gesamtphosphaten und anorganischen*. Normalerweise ist das Verhältnis dieser beiden ungefähr 9. Solange keine Acidose besteht, bleibt dieses Verhältnis auch bei Nephritikern bestehen. Tritt jedoch eine Acidose auf, so wird der Wert bedeutend niedriger (4 im allgemeinen), einerlei, ob die Gesamtmenge der Phosphate erhöht oder vermindert ist. Das erlaubt den Schluß, daß die anorganischen Phosphate zum Kampf gegen die Acidose mobilisiert sind.

Die wichtigste Tatsache aller dieser Untersuchungen ist, daß *die Phosphatreserve des Organismus bei Nephritis nur angegriffen wird, wenn eine Acidose besteht*.

MEANS und ROGERS (1917) veröffentlichten einen Fall *von besonders intensiver Acidose bei einem Patienten mit bilateralen Cystennieren*. Der Patient atmete 55 Liter pro Minute, also das zehnfach Normale, und das Volumen jeder Atmung war 2,440 (6mal die Norm). Die alveoläre Kohlensäurespannung betrug nur 6,4 mm Hg.

Die Kohlensäurekapazität des Plasmas betrug 1 Volumen-% und nach Aufnahme von 180 g Bicarbonat stieg sie nur bis 20 Volumen-% an. Die Ausscheidung von Phenolsulphthalein war nach drei Stunden gleich Null. Die Menge des Ammoniaks im Urin erreicht

nur 20 cg in 24 Stunden (normalerweise 60 cg). Das Verhältnis $\frac{\text{Säuren}}{\text{NH}_3}$ war erhöht, was sich durch die Unfähigkeit der Ammoniakausscheidung erklären läßt. Der Reststickstoff des Blutes betrug 189 mg pro 100 cm³. Es bestand ein Überschuß an anorganischen Phosphaten. Bei der Autopsie hatten die Nieren praktisch kein gesundes Gewebe mehr.

Am Schluß dieses Abschnittes möchte ich noch auf die Feststellung von FIEGL, DENIS und HOBSON, SALVESEN und LINDER, RATHERY, BIERRY und SIGWALD, L. BLUM, M. P. WEILL und GUILLAUMIN hinweisen, die fanden, daß die *Alkalireserve nicht in allen Fällen von Nephritis vermindert* sein muß. Ebenso wie man allein aus dem Vorhandensein von viel Stickstoff im Blut nicht auf eine Acidose schließen kann (PEABODY). Der Bicarbonatspiegel kann normal oder sogar höher als normal sein trotz einer beträchtlichen Urämie.

Der wahre Grund der Acidose bei Nephritis ist noch sehr unklar. Es scheinen viele Dinge hier mit zu sprechen und die oben erwähnten Hypothesen sind von anderen Autoren nicht anerkannt worden. L. BLUM betrachtet die Acidose als eine Salzsäurevergiftung. Für BULGER, PETERS, EISENMANN und LEE ist die Acidose der Nephritiker und der renalen Sklerose an das Vorhandensein noch unbekannter Säuren gebunden. Dies ist auch die Ansicht von MARRACK. Nach ihnen spielen die Phosphate nur eine unwesentliche Rolle, während der Grad der Acidose durch die Veränderungen der Cl im Plasma beeinflusst wird. Häufiger ist der Chlorspiegel sehr niedrig, vor allem, wenn Erbrechen besteht.

L. BLUM hat außer der renalen Azotämie noch eine andere beschrieben, in deren Verlauf keine Acidose auftritt und wo sogar eine Alkalose (in diesem Fall Erhöhung der Bicarbonate) häufig ist. Das ist die Azotämie, die ihren Ursprung in einem Mangel an Salz hat, z. B. bei lang anhaltendem Erbrechen, und die in jedem Fall durch Aufnahme von Kochsalz wieder zurückgeht. BLUM hält es daher immer für notwendig, neben dem Stickstoff des Blutes auch das Kochsalz zu bestimmen. Der Chlorspiegel gibt dann schnell über den Ursprung der Azotämie Aufschluß. Ist jedoch die Verminderung des Cl im Plasma nur wenig ausgesprochen, so ist der Ursprung nicht klar, es kann sich in diesem Fall auch um eine Kombination beider Möglichkeiten handeln.

In diesem Fall muß man nach anderen Hilfsmitteln suchen, und es ist vor allem die Alkalireserve, die über das Verhalten von Cl und Na-Ionen Aufschluß geben kann. Diese Azotämie durch Salz-mangel kann auch bei der BRIGHTSchen Krankheit auftreten, und einer leichten Nephritis den Anschein einer wahren Azotämie geben. Leider sind die Verhältnisse nicht immer so einfach und L. BLUM sagt selbst, daß eine Verbindung beider Möglichkeiten vorkommen kann. Die einzige Folgerung, die man aus dem Vorhergesagten ziehen kann, ist nur, daß unsere Kenntnisse über die Acidose der Nephritis noch zu unklar sind, als daß man mit Sicherheit etwas über den Mechanismus sagen konnte.

Die Behandlung der Acidose besteht natürlich in der Verabreichung von Alkali, sei es als Medikament oder als Diät (MEANS, BOCK und WOODWELL). Doch ist es wahrscheinlich, daß günstiger als Bicarbonat in diesem Fall noch die Anwendung von alkalischen Phosphaten wirken wird. Unter ihrem Einfluß hebt sich die Alkalireserve, und FETTER beschreibt einen Fall, wo auch der Stickstoff des Blutes, ebenso wie die Menge des Urins und der Phosphate zur Norm zurückkehrten.

3. *Die Enteritiden.* Gewisse Diarrhöen können Veränderungen des Säurebasengleichgewichtes hervorrufen. Der Sturz des Bicarbonates ist in diesem Fall entweder die Folge einer vermehrten Ausscheidung der Salze oder einer sauren Fermentbildung im Darm.

Die Diarrhoe der Kinder ist die charakteristischste, HOWLAND und MARRIOT fanden hier eine Kohlensäureverarmung der Alveolarluft, gleichzeitig mit einer Erhöhung des Bicarbonatkoeffizienten. SCHLOSS und HARRINGTON stellten eine Senkung der Alkalireserve fest und ein p_H im Urin, das unter 5,3 lag. Diese Tatsachen genügen schon, um die Diagnose einer fixierten Acidose zu stellen. Es muß jedoch erwähnt werden, daß in einigen Fällen von kindlichem Marasmus eine Erniedrigung der Alkalireserve mit einem erhöhten p_H des Urins vorkommen kann (SCHLOSS), was für eine flüchtige Alkalose durch Überventilation charakteristisch ist. Außerdem darf man nicht vergessen, daß gewisse Kinder eine wenig erhöhte Alkalireserve haben, und daß es wohl besser ist, neuere Untersuchungen über diese Frage abzuwarten, ehe man definitive Schlüsse zieht.

4. *Die Rachitis.* Die kindliche Rachitis ist ebenfalls durch eine nicht gasförmige Acidose gekennzeichnet. BLUM, DELAVILLE und VAN CAULAERT fanden bei ihren Patienten 39—46 Volumen-% Kohlensäuregehalt des venösen Blutes, während der Normalwert bei einem Säugling 52—56 Volumen-% ist. Diese Tatsachen wurden dann von LEENHARDT und CHAPTAL bestätigt.

Außer einem Sturz der Alkalireserve stellten diese Autoren noch vermehrte Albuminurie fest. Bei jungen rachitischen Hunden beobachtete LIÈGEAIS (1928) durchschnittlich 45 Volumen-% Kohlensäure im venösen Blut und ein p_H von 7,37 (die normalen Werte sind 53 bzw. 7,40). Bei rachitischen Schweinen fand er ein p_H von 7,36 (normal 7,45) und 37 Volumen-% CO_2 (normal 53).

Diese Acidose geht mit einer Behandlung mit Lebertran und bestrahltem Ergosterin schnell zurück. Auch bei den Kindern tritt eine Besserung mit der Therapie ein (LEENHARDT und CHAPTAL).

5. *Cyclisches Erbrechen der Kinder.* Bei dieser Krankheit, deren Ursache noch durchaus unklar ist, entsteht die Acidose durch Bildung und Ansammlung von Acetonkörpern im Blut. Leider bestehen bei dieser Krankheit keine Untersuchungen über das Säurebasengleichgewicht. Die Acetonkörper können in ebensolchem Maße wie beim Diabetes auftreten, und die Krankheit kann ebenfalls mit einem Koma enden. VAN SLYKE beobachtete 1924 bei einem solchen Fall eine Ausscheidung von Ammoniak und titrierbaren Säuren von mehr als 100 cm³ n/10 pro Kilogramm, was beim Diabetes auf die Nähe des Komats hinweist; gleichzeitig war auch der Retentionskoeffizient des Bicarbonats gesteigert.

Die Diagnose der Acidose ist also entweder durch das Aufsuchen der Acetonkörper im Urin, oder durch die Bestimmung der Alkalireserve im Blut zu stellen. Die Behandlung besteht nach MARFAN in einer glykosereichen Diät. Trotz des Erbrechens soll man die Kinder immer weiter ernähren. Die Bicarbonatverabreichung kann die erste Hilfe sein, während eines Anfalls vermindert sie die Dyspnoe; wenn sie zu Beginn rechtzeitig gegeben wird, kann sie sogar einen Anfall verhindern.

6. *Schwangerschaft und unstillbares Schwangerschaftserbrechen.* Die unkomplizierte Schwangerschaft ebenso wie das Schwangerschaftserbrechen können eine Acidose hervorrufen. Während der Schwangerschaft wird die alveoläre

Kohlensäure vermindert, aber das p_H des arteriellen Blutes bleibt normal und zeigt die Kompensation der vorhandenen Acidose. Nach der Geburt wird der Wert der alveolären CO_2 wieder normal. HASSELBACH und GAMMELTOFT, BOCKELMANS und ROTTER stellten fest, daß die Alkalireserve in den ersten Monaten der Schwangerschaft meist normal ist. Gegen Ende und während der Geburt fällt sie dagegen deutlich. WILLIAMSON glaubt, daß die Acidose, nach der Alkalireserve zu urteilen, während der ganzen Schwangerschaft progressiv zunimmt bis zum Augenblick der Geburt. WEISSMANN-NETTER ist der Ansicht, daß die Acidose von Anbeginn an besteht. Auch LOSEE und VAN SLYKE fanden eine Verminderung des Bicarbonats im Plasma. Und schließlich fanden HASSELBACH und GAMMELTOFT parallel zum Sturz der Alkalireserve ein Ansteigen der Ammoniakausscheidung.

Der Ammoniakindex des Urins während der Schwangerschaft war im allgemeinen 5,9 und nach der Entbindung 4,9, was man als den normalen Wert betrachten kann. In einem Fall steigt der Ammoniakindex bis zum letzten Schwangerschaftsmonat an, um nach der Entbindung wieder normal zu werden. Nach PARNAS und HELLER steigt der Ammoniakspiegel des Blutes während der Schwangerschaft.

Man kennt also genug Anhaltspunkte, um sagen zu können, daß während der Schwangerschaft eine Acidose besteht, ohne daß es bisher gelungen ist, ihren Ursprung festzustellen.

Die *Ursache der Acidose bei Schwangerschaftserbrechen* ist besser bekannt. In zahlreichen Fällen findet man *Acetonurie* und es ist logisch, die Acetonkörper als Grund anzunehmen (UNDERHILL und RAND 1910, EWING und WOLF 1907, SELLARDS 1912, GILLIAT und KENNAWAY 1919). LOSEE und VAN SLYKE fanden in einem Fall einen beträchtlichen Bicarbonatsturz im Plasma, in zwei anderen dagegen war der Sturz des Bicarbonats weniger tief als im Verlauf einer normalen Schwangerschaft. In allen drei Fällen war jedoch der Ammoniakindex bedeutend höher als bei einer gewöhnlichen Schwangerschaft, wodurch man vermuten kann, daß die normale Alkalireserve einer großen Ammoniakbildung zuzuschreiben ist. Es ist in der Tat bekannt, daß sich bei Aufnahme von schwachen Säuremengen dasselbe Phänomen zeigt. Die Nieren lassen den stark sauren Urin mit erhöhtem Ammoniakindex passieren, aber die Alkalireserve bleibt praktisch unverändert (WALTER 1877).

Diese oft *bedeutende Erhöhung des Ammoniakindex* ist im Verlaufe des Schwangerschaftserbrechens von UNDERHILL und RAND, EWING und WOLF, W. WILLIAMS und GILLIAT und KENNAWAY beobachtet worden. Nach Beendigung des Erbrechens haben die verschiedenen Autoren einen schnellen Sturz beobachten können und GILLIAT und KENNAWAY schlagen die Unterbrechung der Schwangerschaft vor, wenn der Index höher als 30 ist.

Seine Erhebung ist oft plötzlich und unerwartet, weshalb man annehmen kann, daß die Acidose nicht allein dem Hungern zuzuschreiben ist. Es mag sein, daß, wie bei dem cyclischen Erbrechen der Kinder eine *plötzliche Ausschwemmung von Acetonkörpern* entsteht. Andererseits besteht ein anderer Faktor, der beim gewöhnlichen Hungern nicht in Betracht kommt, nämlich der *Wassermangel* und die *Schwierigkeit, die sauren Phosphate und die Acetonkörper zu transportieren*. Bei einigen Frauen mit Schwangerschaftserbrechen kann der Ammoniakindex

auch sehr niedrig, selbst tiefer als normal sein (EWING und WOLF 1,2, GILLIAT und KENNAWAY 0,5). Der zuletzt angegebene Fall enthielt Eiweiß im Urin, und es wäre interessant zu untersuchen, ob es sich in allen den Fällen mit wenig erhöhtem Index nicht um dasselbe Bild handelt wie bei einigen Nephritiden, wo die Ammoniakausscheidung nicht funktioniert.

In diesen Fällen muß man auch an eine Alkalose durch das Erbrechen an sich denken. Dadurch wird das Blut arm an Cl und nehmen die Basen zu. Eine Analyse der Cl im Blut kann zur Diagnose verhelfen.

Die Behandlung des Erbrechens besteht in leichten Fällen in einem Tropfeinlauf mit physiologischer Kochsalzlösung mit Bicarbonat und Glykosezusatz, bis das p_H des Urins wieder ansteigt. Besteht eine Hypochlorämie und ist der Ammoniakindex sehr niedrig, die Alkalireserve aber normal oder sogar erhöht, so hüte man sich vor der Anwendung von Bicarbonat.

7. *Längeres Hungern.* Das Hungern führt durch die Bildung von Acetonkörpern schnell zur Acidose. Obwohl die Konzentration dieser Stoffe weniger hoch ist als beim Diabetes, so hat ihre Entstehung doch denselben Grund, nämlich den Mangel an Kohlehydraten. STILLMANN, VAN SLYKE, CULLEN und FITZ sahen im Verlauf einer Diätkur parallel die Alkalireserve und die alveoläre Kohlensäure sinken; und es ist bekannt, daß bei Diabetikern die Acetonkörper häufig während einer Diätkur auftreten.

Bei gesunden Menschen, die hungerten, ist die Erhöhung des Ammoniakindex von BENEDIKT 1915, FOLIN und DENIES 1915, CATHCART 1906—07, BRUGSCH 1905, BONNINGER und MOHR 1906, KENNAWAY 1914 und kürzlich von LABBÈ, STEVEIN und NEPVEUX 1922 festgestellt worden. Die alveoläre Kohlensäure nimmt ab und die Acetonkörper erscheinen im Urin am zweiten Tag des Hungerns (BENEDIKT, KENNAWAY). Auch die Alkalireserve sinkt vom zweiten Tag an (ASADA 1919).

MAIGNON und KNITAKIS (1929) beobachteten, daß die Ketose bei hungernden Hunden weniger ausgesprochen ist als beim Menschen, außerdem ist sie nicht konstant und kann bei längerer Diät auch wieder verschwinden. WIGGLEWORTH hatte 1924 dasselbe Phänomen schon bei der weißen Ratte festgestellt. Übrigens tritt die gleiche Erscheinung auch bei längerem Hungern beim Menschen auf. Die Alkalireserve des Hundes bleibt in normalen Grenzen, selbst in der Periode der Kachexie. Dann tritt eine starke Ammoniakurie auf.

8. *Narkose.* Die Äthernarkose ruft ebenfalls einen Sturz der Alkalireserve beim Menschen hervor (CALDWELL und CLEVELAND 1917, MORRIS 1917 beim Menschen, CARTER 1920 beim Hund). Die Ursache dieses Sturzes ist noch sehr unklar.

HENDERSON und HAGGARD waren der Meinung, daß die Äthernarkose beim Hund eine flüchtige Alkalose hervorruft, und zwar durch gesteigerte Lungenventilation und vermehrte CO_2 -Ausscheidung. Diese Überventilation wäre durch die Wirkung des Äthers auf das Atemzentrum hervorgerufen. Wenn diese Überventilation sehr ausgesprochen sei, so könne sie zur Apnoe führen.

Ist die Kohlensäureausscheidung weniger stark, so tritt eine Kompensation ein und das Verhältnis $\frac{H_2CO_3}{NaHCO_3}$ bleibt konstant, wenn auch absolut niedriger als vorher. Es ist bekannt, daß die Akapnoe in einen Shockzustand ausgehen kann und HENDERSON, HAGGARD und COBURN (1920) empfehlen die Anwendung

von einem Gemisch mit 6⁰/₁₀ Kohlensäure in allen Fällen von Kollaps nach Ätheranästhesie.

Diese Beobachtungen stimmen mit denen von VAN SLYKE, AUSTIN und CULLEN nicht überein. Diese Autoren fanden nämlich ein niedriges p_H mit einer ebenfalls verminderten Alkalireserve bei geringer oder auch stärkerer Ätherwirkung. MENTEN und CRILE stellen dasselbe beim Kaninchen fest. HANZLIK, DE EDS und TAINTER (1923), C. LEAKE, E. LEAKE und KOEHLER machten ähnliche Beobachtungen. Auch RAYMUND bemerkte einen Sturz der Alkalireserve im Verlauf einer Äthernarkose beim Hund. SHORT notierte einen Sturz der Alkalireserve und das gleichzeitige Auftreten von Acetonkörpern, jedoch nicht in so starkem Maße, daß sie für den Abfall der Alkalireserve verantwortlich gemacht werden könnte. ATKINSON und ETS (1922) fanden einen erniedrigten Kohlen säuregehalt des Blutes und ein erniedrigtes p_H , während der Äthernarkose. Kurz nach Beendigung werden die Werte wieder normal. COLLIP ging von der Alveolarluft und dem arteriellen Blut aus, und kam zu denselben Resultaten.

MENTEN und CRILE fanden eine ähnliche Erniedrigung auch nach Chloroform und Strickoxydul. Dieser Sturz schon nach den ersten Minuten einer Narkose ist auch von CULLEN, AUSTIN, KORNBLUM und ROBINSON festgestellt worden.

Die beiden Faktoren, der Sturz der Alkalireserve und des p_H beweisen, daß es sich um einen Fall von nicht kompensierter Acidose gehandelt hat. Wodurch sie hervorgerufen wurde, ist bis heute noch nicht geklärt.

Selten waren zwei Erklärungen für dasselbe Phänomen so verschieden. Obgleich es wahrscheinlich schien, daß es sich um eine Acidose handelt, so konnte man doch keinen definitiven Schluß ziehen, ehe man nicht diese Versuche auch beim Menschen durchgeführt hatte. HASSELBACH und LUNDGAARD haben dann gezeigt, daß es genügt, ein Kaninchen auf den Rücken zu legen, um eine Erniedrigung des p_H hervorzurufen. Diese Beobachtung warnt vor allen Versuchen, die mit Tieren in anormalen Stellungen gemacht worden sind. Andererseits war es in Anbetracht der Phänomene bei zirkulatorischen Acidosen zu wünschen, daß p_H und Alkalireserve im arteriellen und venösen Blut gleichzeitig bestimmt werden und dabei auf die Hämoglobinkonzentration geachtet wird.

Es ist möglich, daß bei der Ätheranästhesie eine Acidose auf eine flüchtige Alkalose folgt in dem Moment, wo das Atemzentrum geschwächt wird. Im Verlaufe einer längeren oder tieferen Anästhesie erhebt sich die alveoläre Kohlensäure ebenso wie die Alkalireserve wieder (HENDERSON und HAGGARD), auch wenn man das „rebreathing“ durch die Maske (SCHWARTZ und SCHMID) vermeidet. Dies ist ein sicherer Beweis für die Schwächung des Atemzentrums durch die Anästhesie.

Um alle oben erwähnten Tatsachen zu vereinen, muß man annehmen, daß es theoretisch nicht unmöglich ist, in einem gegebenen Moment eine erniedrigte Alkalireserve zu finden, gleichzeitig mit einer gasförmigen Acidose und dies in dem Augenblick, wo die Übertventilation die zu Beginn bestand, ersetzt worden ist durch eine Hypoventilation auf Grund der Erschlaffung des Atemzentrums. Es ist schließlich auch möglich, daß die Anästhesie nur zu Beginn einen gewissen Grad einer zirkulatorischen Acidose hervorruft.

Wie dem auch sei, HENDERSON besteht seit langem darauf, das Kohlensäureanhydrid bei Patienten im postanästhetischen Kollaps anzuwenden. Das

erscheint logisch, denn der Patient kann sehr wohl auch bei erhöhter Alkalireserve auf Grund der angehäuften Kohlensäure in den Alveolen und der Erschlaffung des Atemzentrums aufhören zu atmen, sowie man ihm die Quelle des „rebreathings“ das heißt die Maske abnimmt, und nach einigen tiefen Atemzügen auf Grund der im Überschuß vorhandenen Kohlensäure in seinen Lungen, befindet er sich dann in dem gefährlichen Zustand der Apnoe. Die künstliche Atmung ist in diesem Moment unangebracht, da sie die Kohlensäureausscheidung veranlaßt und so die chemisch bedingte Apnoe verlängert.

Das Kohlensäureanhydrid würde auch sehr gut auf die zirkulatorische Verlangsamung wirken. In dem Kapitel über das Kohlenoxyd und den Sauerstoffmangel werden wir noch näher auf diese Frage eingehen.

Nach HENDERSON ist die Anwendung von Kohlensäureanhydrid in jedem Fall von Vorteil. Zu Beginn der Narkose, um die Spasmen des Larynx zu verhindern und schnell eine große Menge Äther oder Chloroform zur Absorption zu bringen, und am Ende, um den Organismus rasch von den Resten des Anästheticums zu befreien.

9. *Die lobäre Pneumonie.* Dieselben Schwierigkeiten bestehen für die lobäre Pneumonie. Aus den Analysen der ausgeatmeten Luft, dem respiratorischen Quotienten, den Werten der arteriellen Kohlensäure und der Alkalireserve schloß MEAKINS, daß es sich um eine gasförmige Alkalose handele. BARACH, MEANS und WOODWELL fanden dagegen ein arterielles und ein venöses p_{H} , das erniedrigt war, ebenso wie die Alkalireserve. Nach der Krise werden diese Werte wieder normal.

Diese Autoren schlagen sogar die Anwendung von Bicarbonat bei der lobären Pneumonie vor, MEANS, BOCK und WOODWELL hatten auf eine gasförmige Acidose geschlossen. Es ist jedoch hier zu bemerken, daß die Fälle dieser Autoren gleichzeitig an einer diffusen Bronchitis und einer bronchopneumonischen Aus-
saat litten.

HASTINGS, WEILL, MORGAN und BINGER glauben, daß BARACH, MEANS und WOODWELL einen ungenauen Korrektionsfaktor für die Temperatur der Patienten verwendet haben. Sie selbst schließen aus sehr zahlreichen Untersuchungen auf die Abwesenheit einer Acidose. PETERS, BULGER, EISENMAN und LEE bestätigen die Resultate von HASTINGS und seinen Mitarbeitern, für sie ist das p_{H} und die Alkalireserve in der Pneumonie normal. Sie fügen sogar hinzu, daß die Alkalireserve, die trotz des Einflusses der Temperatur normal sei, in Wirklichkeit demnach etwas erhöht sein müsse, und daß es sich eigentlich bei dieser Krankheit um eine Kohlensäureretention in den Alveolen handele.

Da die lobäre Pneumonie in unseren Gegenden sehr selten ist, hat sich der Autor nicht selbst ein Bild machen können. Ich habe nur ein einziges Mal Gelegenheit gehabt, einen Patienten mit massiver Pneumonie der Basis, ohne sonstige Erscheinungen auf den Lungen, zu untersuchen. Das venöse und arterielle p_{H} war, ebenso wie die Alkalireserve, normal. Die Alkalireserve des venösen Blutes war interessanterweise höher als die des arteriellen.

Schließlich ist noch zu bemerken, daß PALMER eine gesteigerte Ausscheidung von organischen Säuren bei einer großen Anzahl Pneumoniker festgestellt hat.

10. *Der traumatische und der infektiöse Shock.* Es gibt reichlich Literatur über den traumatischen Shock. Da ich hier nicht auf die Pathogenese des

Shocks eingehen kann, beschränke ich mich auf die Störungen des Säurebasengleichgewichtes. Ich werde hauptsächlich auf den Shock im Kriege in seinen verschiedenen Modifikationen eingehen. Man ist sich darüber einig, daß ein Sturz der Alkalireserve auftritt. Es wurde auch gezeigt, daß der Sturz der Alkalireserve in keinem ursächlichen Zusammenhang mit dem Auftreten des Shockes steht. Es kann ein Shock auch bei vollkommen normaler Alkalireserve auftreten (L. J. HENDERSON, Y. HENDERSON und seine Mitarbeiter, CRILE, CALDWELL und CLEVELAND, MC ELLROY, GESELL, ATTELL, GASSER, ERLANGER und MEEK, GASSER und ERLANGER, GUTHRIE).

CANNON, der uns eine sehr genaue Untersuchung über den Shock gegeben hat, stellte fest, daß ein Parallelismus zwischen der Spannung des Blutes und der Alkalireserve besteht. Man kann ganz allgemein sagen, daß der Abfall der Alkalireserve entsteht, wenn der Blutdruck unter 70 mm Hg sinkt. Einerlei, ob der Shock mit Hämorrhagie oder ohne Komplikationen eintritt, die Alkalireserve sinkt. Man muß jedoch bedenken, daß die Hämorrhagie an sich schon einen Bicarbonatsturz im Blut hervorrufen kann (GOVAERTS und ZUNZ, MILROY, TATUM).

Die Acidose der Anästhesie ist eben besprochen worden, und es ist nicht nötig, weiter auf die Gefahr hinzuweisen, die dieser zweite Sturz der Alkalireserve im Verlaufe eines chirurgischen Eingriffes beim Shock haben kann.

Schließlich findet man auch eine Acidose bei der Streptokokkenvergiftung (ZUNZ), und in diesem Fall scheint der Sturz der Alkalireserve mit der Zunahme der Leukocyten Hand in Hand zu gehen. Auch bei der Gasgangrän, wo die Säuren durch den WELSCHSchen Bacillus gebildet werden, besteht eine Acidose; ebenso bei der Cholera (WRIGHT und COLEBROCK 1918) und dem infektiösen Gefäßkollaps (GOVAERTS und ZUNZ 1918).

Die Ursache der Verarmung des Blutes an Bicarbonat ist noch sehr umstritten. Y. HENDERSON und HAGGARD schreiben sie der Akapnoe zu, d. h. einem Sturz des basischen Radikals nach Überventilation. Diese Autoren geben an, daß beim experimentellen Shock eines Tieres die Alkalireserve parallel mit dem Gehalt des arteriellen Blutes an Bicarbonat absinkt. Läßt man jedoch das Tier eine an Kohlensäure reiche Luft einatmen, so sinkt weder der Blutdruck noch die Alkalireserve. Daraus schließt er, daß die Akapnoe einen Shock hervorrufen kann und daß sie auch den Sturz der Alkalireserve verursacht.

CANNON (1918) bestreitet diese Theorie und gibt mit gutem Grund zu bedenken, daß bei den Verwundeten im Shock keine Vermehrung der Lungenventilation bestehe. Er glaubt vielmehr, daß die Verlangsamung der Zirkulation einen Sauerstoffmangel hervorrufe und zur Milchsäurebildung führe, die dann das Bicarbonat angreife. WRIGHT teilt diese Ansicht.

Dieses sind die beiden großen Theorien, die wir bisher hatten. Es ist möglich, daß sich eine Alkalose im Verlauf von manchen Shocks bildet, es wird jedoch auch hier notwendig sein, die Versuche HENDERSONS wieder aufzunehmen und gleichzeitig das p_H des arteriellen und des venösen Blutes zu bestimmen. Die Akapnoe verursacht manchmal eine Verlangsamung der Atmung und damit eine beträchtliche Differenz zwischen arteriellem und venösem p_H .

Daß gewisse Säuren zum Sturz der Alkalireserve beitragen, scheint nicht mehr zweifelhaft, die durch den „perfringens“ gebildete Säure ist der Beweis dazu. Es scheint jedoch unwahrscheinlich, daß die Ansicht von CANNON, daß die Milchsäure den Alkalisturz verursache, richtig sei. MACLEOD hat beim experimentellen Tiershock nur einen leichten Milchsäureüberschuß feststellen können, und zwar in dem Moment, als der Blutdruck unter 40 mm Hg sank. Oberhalb dieser Zahl

war der Milchsäurespiegel normal geblieben. Schließlich fanden DAUTREBANDE, DAVIES und MEAKINS (1923) nach einer starken Stauung des Vorderarmes von 40—50 Minuten Dauer in dem vom Sauerstoff vollkommen abgesperrten Blut nicht die geringste Milchsäurebildung. Unter diesen Bedingungen der Stase und trotz der Abwesenheit von Milchsäure ist jedoch die Alkalireserve stark vermindert. Bedenkt man andererseits die Konstanz des Blutes an Hämoglobin während des Shockes, so kann man mit DAUTREBANDE annehmen, daß die Acidose des venösen Blutes in diesem Fall dieselbe ist, wie in dem von DAUTREBANDE DAVIES und MEAKINS untersuchten Fall. Wir werden auf die Frage der Acidose im Shock später noch zurückkommen.

11. *Der anaphylaktische und der paraanaphylaktische Shock.* Unter den Begriff paraanaphylaktisch rechnen wir alle Shockzustände nach heterogenen, nicht sensibilisierenden Stoffen.

A. *Der anaphylaktische Shock.* ACHARD und FEUILLÉ fanden einen Sturz der gebundenen Kohlensäure beim anaphylaktischen Shock des Hundes. ZUNZ und LA BARRE haben dieser Frage zahlreiche Arbeiten gewidmet. Wenn sie Pferdeserum vorbereiteten Meerschweinchen einspritzten, fanden sie eine Abnahme des p_H und des Bicarbonates im arteriellen Plasma. Die Alkalinität des Plasmas wird auch oft durch intravenöse Injektion von mit Agar vorbehandelten Meerschweinchen auf andere erzielt. Dieselben Phänomene treten bei der passiven Anaphylaxie auf.

BIGWOOD, COGNIAUX und COLARD (1924) beobachteten beim Hund einen Abfall des p_H und des Bicarbonates im Plasma. BLUM, DELAVILLE und VAN CAULAERT (1924) fanden eine Verminderung des Bicarbonates beim Kaninchen.

Die eben erwähnten Bestimmungen des p_H beruhen auf colorimetrischen Methoden, sie sind durch elektrometrische Messungen durch Fräulein MENDELETT (1923) im Plasma und durch CLUZET, KOFMAN und MILHAUD (1925) im Gesamtblut des Meerschweinchens bestätigt worden.

Schließlich haben DAUTREBANDE und SPEHL (1924) das arterielle Gesamtblut beim Hund im anaphylaktischen Shock bearbeitet.

Sie fanden den Kohlensäuregehalt und die Alkalireserve stark erniedrigt, ebenso das mit der HASSELBACHSchen Formel errechnete p_H .

EGGSTEIN hat die Alkalireserve mit der ursprünglichen Methode nach VAN SLYKE im Plasma beim anaphylaktischen Hund bestimmt und fand sie stark erniedrigt. Ist die Kohlensäurekapazität des Plasmas unter 25 Vol.-% gesunken, so überlebt das Tier nicht mehr, erholt es sich aber, dann steigt die Alkalireserve sehr schnell bis zum Ausgangswert. Es besteht eine enge Beziehung zwischen dem Blutdruck und der Verminderung der Alkalireserve, man wird die Erklärung hierzu später finden.

B. *Der Peptonshock.* Nach MENTEN (1920) vermindert die intravenöse Injektion von Pepton das p_H des Hundes, wie auch Fräulein MENDELEF, BIDWOOD, COGNIAUX und COLARD (1922) bestätigten. Sie fanden gleichzeitig auch noch einen Sturz des Kohlensäuregehaltes des Plasmas. ACHARD und FEUILLÉ (1922) für das Gesamtblut, BLUM, DELAVILLE und VAN CAULAERT (1924) machten für das Plasma des Hundes dieselbe Feststellung. UNDERHILL und RINGER (1921) stellten unter denselben Verhältnissen einen beträchtlichen Sturz der Alkalireserve fest. DE WAELE (1925), MOORE (1919), VINCENT, PEYRE und SANNIÈ

(1924) fanden dagegen beim Hunde ein höheres arterielles p_H als normalerweise im Verlaufe eines Peptonshockes.

C. *Der Histaminshock.* Eine Verminderung der Alkalireserve tritt ebenfalls nach intravenöser Injektion von Histamin auf (UNDERHILL und RINGER 1921).

D. *Der Proteinschok.* EGGSTEIN hat 1921 eine Verminderung der Alkalireserve des Plasmas nach intravenöser Injektion von heterogenen Proteinen beobachtet. Wie im anaphylaktischen Shock, so besteht auch hier ein enger Zusammenhang zwischen der Verminderung der Alkalireserve und dem Blutdruck. Auch Fräulein MENDELEF fand unter denselben Verhältnissen einen Sturz des p_H .

E. *Kolloide.* Nach Injektion von Elektrargol beobachtete LA BARRE eine beträchtliche Verminderung des Bicarbonates beim Meerschweinchen. Der Grad dieser Verminderung ist von der Menge der injizierten Substanz abhängig. VINCENT, PEYRE und SANNIÈ injizierten so kleine Mengen beim Menschen und beim Kaninchen, daß kein Shock auftrat. Mit Elektrargol senkte sich das p_H , mit Elektroselenium stieg es an.

F. *Verschiedene Ursachen.* HANZLIK (1923) stellte beim Hund eine Verminderung der Alkalireserve gleichzeitig mit einer Milchsäureerhöhung und einer Erhöhung des Ammoniaks im arteriellen Blut nach intravenöser Injektion von hypertotonischer Kochsalzlösung, Dextrose, Stickstoff, Jod, Natrium salicylat und Gelatine fest, aber in allen diesen Fällen waren die Konvulsionen so stark, daß man sich fragen muß, ob die Acidose nicht wenigstens zum großen Teil durch Milchsäurebildung zu erklären ist.

Es ist klar, daß man sich so sehr als möglich vor solchen Fehlerquellen hüten soll. Und deshalb ist der Hund das Tier der Wahl für alle Untersuchungen über den anaphylaktischen oder Proteinschok. Außerdem hat er noch einen anderen Vorzug, sein Shock ist nicht, wie der des Meerschweinchens von Lungensymptomen, die die Atmung beeinflussen können, begleitet. Seine Oxyhämoglobinsättigung im materiellen Blut bleibt während des ganzen Verlaufes absolut normal (DAUTREBANDE und SPEHL 1924).

Aus dem Vorhergegangenen hat man gesehen, daß die Mehrzahl der Autoren eine *Acidose* beim anaphylaktischen oder paraanaphylaktischen Shock annehmen. Es bleibt uns nun diese Acidose zu erklären. Dabei scheint sie nicht durch die Milchsäurebildung erklärt werden zu können. Die Erhöhung des Milchsäurespiegels im Blut, die ZUNZ und LA BARRE beim anaphylaktischen Shock, und LA BARRE auch nach Elektrargolinjektion festgestellt haben, finden wir unwesentlich. Sie kann eine so beträchtliche Verminderung der Alkalireserve nicht verursachen. Außerdem beziehen sich die Beobachtungen dieser Autoren auf das Meerschweinchen, dessen Shock immer mit Konvulsionen verbunden ist, und es entsteht die Frage, ob auch eine Milchsäurebildung beim ruhigen Shock des Hundes auftritt. Auch die Plötzlichkeit mit der das p_H und das Bicarbonat sich vermindert, sprechen gegen diese Hypothese, desgleichen die Schnelligkeit, mit der alle Werte wieder zur Norm zurückkehren. DAUTREBANDE hat 1924 versucht, eine andere Erklärung zu geben. Ebenso wie beim traumatischen Shock, so glaubt er auch hier, daß die *Phänomene zum Teil durch zirkulatorische Veränderungen bedingt sind*. Er begründet seine Hypothese damit, daß im Verlauf des anaphylaktischen und des paraanaphylaktischen Shockes eine *Konzentration des Hämoglobins im Blut* besteht. Diese kann an sich schon mit einer

Erhöhung der freien Kohlensäure einen Sturz des p_H und der Alkalireserve hervorrufen. Diese Erhöhung der Kohlensäurespannung aber besteht immer beim Shock durch die Verlangsamung der Zirkulation.

Das Studium dieser Frage ist sehr wichtig, so daß es mit einigen Einzelheiten beschrieben werden muß.

III. Die zirkulatorischen Acidosen.

Die Mehrzahl der bisher betrachteten Möglichkeiten besteht aus einer Veränderung des Säurebasengleichgewichtes des gesamten Organismus. Die Acidose des Diabetes ist eine Acidose, die allen Geweben und dem Blut aus den verschiedensten Teilen des Organismus gemein ist. Ebenso ist es bei der gasförmigen Acidose der experimentellen Atmung einer an Kohlensäure reichen Luft. Auch die Alkalose bei Bicarbonataufnahme ist eine Alkalose des ganzen Organismus.

Es bestehen jedoch auch lokalisierte Störungen des Säurebasengleichgewichtes, so kann sogar eine Acidose gleichzeitig mit einer Alkalose bestehen. In der Pathologie des Kreislaufes finden sich zahlreiche lange nicht erkannte Beispiele.

Um die charakteristischen Erscheinungen besser zu verstehen, ist es notwendig, den einzelnen, durch die Krankheit verursachten Veränderungen nachzugehen.

1. Alle Autoren waren stets der Ansicht, daß bei dekompensierten Kreislaufverhältnissen die Alveolarluft auf Grund der Dyspnoe arm an Kohlensäure sei (BEDDARD und PEMBREY 1908, FITZGERALD 1910, PORGES, LEIMDORFER und MARKOVICI 1913, LEWIS, BARCROFT und ihre Mitarbeiter 1913, PEABODY 1914, PETERS 1917, PETERS und BARR 1920, CAMPBELL und POULTON 1920, MEAKINS, DAUTREBANDE und FETTER 1923, DAUTREBANDE 1924) und daß sie nach Wiedererlangung der Kompensation wieder normal wird.

2. NEWBURG, PALMER und HENDERSON haben bei Kreislaufkranken während der Dekompensation ein niederes p_H des Urins gefunden, das auch nach Kompensation wieder normal wurde.

3. LEWIS, BARCROFT und ihre Mitarbeiter (1913) untersuchten die Dissoziationskurve des Sauerstoffes und fanden eine Acidose, die sie der Milchsäurebildung zuschrieben. Sie geben jedoch zu, daß die im Blut und im Urin gefundene Milchsäure nicht genügt, um die Dyspnoe zu erklären.

4. Schließlich fanden PETERS und BARR (1921) die Dissoziationskurve der Kohlensäure im venösen Blut während der Dekompensation niedriger als normalerweise. Sie erhebt sich nach der Rekompensation wieder. Außerdem geht aus ihren Zahlen hervor, daß das venöse p_H bei Dekompensation erniedrigt war.

Aus diesen 4 Beobachtungen hat man im allgemeinen geschlossen, daß es sich um eine Acidose handelt, was auch für das venöse Blut zutrifft.

5. HARROP stellt 1919 die Armut des venösen Blutes an Kohlensäure während der Dekompensation fest. Auch das veränderte sich nach Rekompensation wieder. Diese Resultate sind von anderen Autoren, die das arterielle Blut untersucht haben, bestätigt worden (CAMPBELL und POULTON, PETERS und BARR, DAUTREBANDE).

6. Man wird sich über die Bedeutung des CO_2 -Sturzes erst klar, wenn man ihn mit den Resultaten von FRASER, ROSS und DREYER (1922) vergleicht, die im arteriellen Blut der Kreislaufkranken ein höheres p_{H} als in dem der Gesunden fanden. Diese Alkalose verschwindet ebenfalls nach Rekompensation wieder.

Dies scheint mit den vorher erwähnten Beobachtungen in Widerspruch zu stehen. In Wirklichkeit sind beide Tatsachen jedoch miteinander vereinbar, es handelt sich um eine venöse Acidose und eine arterielle Alkalose.

Beim Studium von Kranken mit Mitralfehlern waren MEAKINS, DAUTREBANDE und FETTER (1913), ebenso wie CAMPBELL, POULTON (1920), PETERS und BARR durch folgende Tatsache überrascht. Vergleicht man den Gesamtkohlensäuregehalt des arteriellen Blutes mit der Dissoziationskurve der Kohlensäure des *venösen* Blutes, so stimmt der so gefundene Wert durchaus nicht mit dem der alveolären Kohlensäure überein. Das arterielle Blut dieser Kranken war vollkommen mit Sauerstoff gesättigt, und sie scheiden ihre Alveolarluft korrekt aus.

Benutzt man jedoch an Stelle des venösen Blutes arterielles, um die Dissoziationskurve zu konstruieren, so findet man eine bedeutend höhere Alkalireserve als im venösen Blut und der Wert der alveolären Kohlensäurespannung fällt unter diesen Umständen direkt auf die Kurve.

Durch einen Kohlensäuremangel befindet sich das arterielle Blut im Zustand einer Alkalose, die durch die Überventilation bedingt ist. Diese Alkalose nimmt während einer Krisis von aurikulärem Flimmern noch zu, und ist immer von einer Verlangsamung des kardialen Debits begleitet.

Das venöse Blut des Armes besitzt dagegen eine starke Kohlensäurespannung; aus diesem Grund, und wegen der Erniedrigung der Dissoziationskurve ist es saurer als normalerweise. Daraus folgt, daß arterielles und venöses p_{H} nicht miteinander übereinstimmen.

Auch ist im allgemeinen das venöse Blut reicher an Hämoglobin als das arterielle.

Die Beobachtung, die bisher alle Autoren erstaunt hatte, war der Unterschied der venösen Alkalireserve im Vergleich zur arteriellen.

Dies waren die bekannten Tatsachen, bis DAUTREBANDE, DAVIES und MEAKINS auf experimentellem Weg durch Stauung dieselben Verhältnisse künstlich erzeugten und dieselben Tatsachen fanden, nämlich eine Vermehrung der Kohlensäure in den Capillaren, Reichtum des Plasmas an CO_2 , Passage von solchem an Bicarbonaten reichem Plasma in das Gewebe, daher Sturz der Alkalireserve und Konzentration des Blutes an Hämoglobin.

Wir werden hier das Protokoll eines dieser Versuche wiedergeben. Um so weit als möglich Verhältnisse zu schaffen, die dem arteriellen Blut entsprachen, wurde das venöse Blut aus dem Vorderarm entnommen, nachdem er 10 Minuten in einem heißen Bad gelassen war. Wir werden auf diese Technik später zurück kommen. Die Stauung wurde mit einer Gummimanschette durchgeführt, der Druck konstant über der arteriellen Spannung während 25 Minuten gehalten. Die folgende Tafel gibt die Beobachtungen.

CO ₂ venös Vol.- ^o / _o	49,8	51,2
Alkalireserve bei 40 mmHg CO ₂	50,0	43,8
CO ₂ gehalt des Plasmas in Vol.- ^o / _o	58,1	63,1
CO ₂ gehalt der Blutkörperchen in Vol.- ^o / _o	31,4	26,7
Milchsäure mgr ^o / _o	7	8
NaCl des Plasma mgr ^o / _o	591	545
des Gesamtblutes	474	472
Hämoglobin ^o / _o	83	106
Rote Blutkörperchen	4 900 000	7 350 000
Volumen der roten Blutkörperchen	39,9	44,5

Diese Tabelle zeigt deutlich die *Anreicherung des Plasmas an Bicarbonat*. Vor der Stase enthielt das Plasma 58,1 Vol.-^o/_o CO₂ und die Blutkörperchen 31,4 Vol.-^o/_o. Nach der Stase betragen diese beiden Werte 61,3 und 26,7 Vol.-^o/_o. Diese Tatsache ist der Grund des Sturzes der Alkalireserve, wenn das Blut konzentrierter wird.

Es ist klar, daß ein Blut, dessen Hämoglobin 83^o/_o ist und dann sich bis 106^o/_o konzentriert, an Volumen abnehmen muß. Aus 100 cm³ werden dann $100 \frac{86}{106} = 78$ cm³, das bedeutet einen Verlust von 22 cm³. In 100 cm³ Blut befanden sich vor der Stase 39 cm³ Blutkörperchen und nachher 44,5^o/_o. 44,5^o/_o sind für 78 cm³ = 35 cm³. 100 cm³ Blut verlieren also durch die Stase 4 cm³ Wasser, das aus den Blutkörperchen stammt, d. h. 10^o/_o von deren Volumen. Macht man eine ähnliche Berechnung für das Plasma, so sieht man, daß dieses sein Volumen um 30^o/_o vermindert, während 100 cm³ Gesamtblut 18 cm³ Plasmaflüssigkeit verlieren, die eine gesteigerte Menge von Bicarbonaten enthalten.

Betrachtet man den Chlorspiegel, so sieht man, daß er unverändert bleibt, es ist jedoch klar, daß auch Cl verloren gehen muß, da doch aus 100 cm³ 78 werden. Es ist leicht, die Menge Cl zu errechnen, die durch die Stase im Gewebe verloren gegangen ist. Da 100 cm³ Blut ursprünglich 474 mg NaCl enthielten und da der Prozentgehalt derselbe ist, wenn aus 100 78 cm³ geworden sind, so folgt daraus, daß in diesem 78 cm³ $474 \frac{78}{100} = 370$ mg NaCl enthalten sind. Das Blut hat also 104 mg NaCl verloren.

Damit ist der Vorgang noch nicht erschöpft. Auf Grund der Erhöhung der gelösten Kohlensäure sind die Cl-Ionen aus dem Plasma in die Blutkörperchen übergetreten. Der Gehalt des Cl in Plasma sinkt von 591 mg auf 545 mg-^o/_o. Mit Hilfe dieser Zahlen und des Prozentgehaltes des Gesamtblutes an Cl kann man die absolute Menge des in den Blutkörperchen enthaltenen Cl feststellen.

X sei die Menge NaCl in mg, die vor der Stauung in den roten Blutkörperchen enthalten war, das Blut enthielt in diesem Moment 39,3^o/_o rote Blutkörperchen und 60,7^o/_o Plasma. Der Prozentgehalt des Cl im Plasma war also 591 mg und 474 im Gesamtblut

$$\left(\frac{X}{100} \cdot 39,3\right) + \left(\frac{591}{100} \cdot 60,7\right) = 474 X = 292.$$

Nach der Stase machen die roten Blutkörperchen 44,5^o/_o des Gesamtvolumens aus, das Plasma 55,5; die Cl sind auf 545 mg gefallen. $\left(\frac{x}{100} \cdot 44,5\right) + \left(\frac{545}{100} \cdot 55,5\right) = 472 = 381.$

Der Prozentgehalt des Chlors ist also um 89 mg gestiegen. Das Volumen des Blutes hat sich aber um 22 cm³ vermindert, und die 39 cm³ der ursprünglichen Blutkörperchen haben 4 cm³ verloren. 39 cm³ enthielten $39 \cdot \frac{292}{100} = 114$ mg NaCl und die 35 cm³, die nach der Stauung noch bleiben, enthalten noch $35 \cdot \frac{381}{100} = 133$ mg NaCl.

Außer den 104 mg NaCl, die im Verlauf dieses Versuches in das Gewebe übertreten, gehen noch 19 mg von dem Plasma in die Blutkörperchen über.

Diese Tafel zeigt außerdem noch, daß die Milchsäure während der Stauung nicht zunimmt.

Die Ansammlung der freien Kohlensäure in den Geweben beherrscht das Bild. Man kann sich diesen Einfluß auch auf andere Weise noch klar machen.

Wir haben gesagt, daß die Alkalireserve sich um so mehr senken würde, je mehr Bicarbonat das Plasma enthielt, und daß dieser Wert wiederum von der Kohlensäurespannung der das Blut ausgesetzt ist, abhinge. Diese Tatsache kann man experimentell beweisen.

Nehmen wir 10 cm³ Blut, dessen Hämoglobinspiegel 94% ist und dessen Kohlensäurekapazität normalerweise 52 Vol.-% bei 40 mmHg CO₂ ist. Wir zentrifugieren es unter Paraffin und entnehmen dann 3 cm³ Plasma. Dann werden die Blutkörperchen mit dem übriggebliebenen Plasma wieder gemischt und diese Mischung enthält nun 142% Hämoglobin. Sie wird dann einer Kohlensäurespannung von 40 mmHg ausgesetzt. Wenn Gleichgewicht eingetreten ist, ist die Kohlensäurekapazität dieses Blutes nur noch 40,2 Vol.-%.

Wenn wir nun Blut aus der Vene entnehmen, das aber nicht unter Paraffin aufgehoben wird wie das erste, und zentrifugieren es, so kann die Kohlensäure des Plasmas während diesem Vorgehen entweichen und die Blutkörperchen werden dadurch arm an Cl. Wir haben dieses Blut in zwei gleiche Teile von je 10 cm³ geteilt und nach dem Zentrifugieren entnehmen wir dem einen Teil 2, dem anderen 3 cm³ Plasma. Der Hämoglobinspiegel des ersten erreicht jetzt 112% der des zweiten 138%. Werden auch diese beiden Teile wieder gemischt und einer Spannung von 40 mmHg ausgesetzt, so ist die Kohlensäurekapazität, die ursprünglich 52 war, im ersten auf 49 und im zweiten auf 48 Vol.-% gesunken.

Hätten wir das Blut vor dem Zentrifugieren geschüttelt, so hätten wir eine Dissoziationskurve erhalten, die noch höher gewesen wäre als normalerweise nach dem Zentrifugieren.

Das ganze Phänomen beruht also auf der Erhöhung der freien Kohlensäurespannung in den gestauten Gebieten. Das ist der Mechanismus dieser venösen Acidose. So erklärt sich auch die Reaktion des Atemzentrums auf eine lokale Kohlensäureanhäufung, der sekundäre Sturz der alveolären Kohlensäure und die daraus entstehende Alkalose des arteriellen Blutes.

Aber damit sich diese Theorie bestätigt, bedurfte es noch des Nachweises dieser Phänomene auch bei anderen zirkulatorischen Verlangsamungen als die von FETTER, MEAKINS und mir untersuchten. Man mußte diesen Sturz der Alkalireserve, diese venöse Acidose, auch in anderen experimentellen Stauungen wiederfinden, die nicht durch die etwas brutale Methode mit dem Schlauch hervorgerufen waren. Auch müßte sich die Dissoziationskurve des arteriellen Blutes beim Auftreten von Ödemen und der dadurch entstehenden Verminderung des zirkulierenden Bicarbonates senken, wenn diese Hypothese richtig war. Es war also notwendig, die Zirkulation nach Aufhören der Stase zu untersuchen und sich zu vergewissern, daß alle Werte wieder zur Norm zurückkehren.

Um diese Theorie zu verteidigen, werden wir uns ziemlich lange mit zirkulatorischen Acidosen beschäftigen. Wir werden sie auch noch mehr von einem experimentellen Standpunkt aus betrachten. Das erste Kapitel wird die zirkulatorische Verlangsamung vom klinischen Standpunkt aus beurteilen, im zweiten werden diese Beobachtungen mit den Resultaten der Verlangsamung mittels Kälteeinwirkung verglichen werden. Das dritte Kapitel wird dann von der Wiederkompensation in der Klinik handeln. Das vierte Kapitel zeigt, daß man vom biochemischen Standpunkt aus die Phänomene der Rekompensation experimentell hervorrufen kann. Schließlich werden wir in einem 5. Kapitel auf die Acidose des Shocks zurückkommen.

Die Patienten, die angeführt sind, litten an kardialer Dekompensation ohne Klappenfehler. Wir geben genaue Tabellen der Analysen die uns besonders

wichtig scheinen, wenn sie auch sehr komplex sind. Sie zeigen doch, wie wichtig es ist, verschiedene Funktionen bei demselben Fall zu untersuchen. Alle 21 Fälle hatten zirkulatorische Störungen mit Ausnahme von 11, 20 und 21, die gesund waren; Fall 7 und 8 waren Emphysematiker mit starrem Thorax, Fall 2, 14, 15, 17 und 19 Emphysematiker mit noch elastischem Thorax.

1. Das Säure-Basengleichgewicht des Blutes bei kardialer Dekompensation.

Auf Tabelle 22, 23 und 24 sind Resultate zusammengestellt von Kranken mit kardialer Dekompensation ohne klinisch erkennbare Klappenfehler.

Man findet die charakteristischen Phänomene der zirkulatorischen Verlangsamung, nämlich die venöse Hämoglobinkonzentration, gleichzeitig mit einer Erhöhung der freien Kohlensäure. Das Hämoglobin, nach der Sauerstoffkapazität des Blutes errechnet, ist immer häufiger im venösen als im arteriellen Blut. Ebenso ist das venöse p_H immer niedriger als im arteriellen Blut und das arterielle Blut ist überhaupt alkalischer als normalerweise. Der mittlere Wert des p_H ist 7,40 (beim normalen 7,35) und der mittlere Wert für das venöse Blut ist (7,25 Norm 7,32—7,33). Der Unterschied zwischen arteriellem und venösem p_H der normalerweise 0,02—0,03 ist (PETERS, BARR und RULE, PARSONS, BIGWOOD), wird hier bedeutend größer.

Und schließlich ist ebenso wie bei der Mitralstenose, die Dissoziationskurve des venösen Blutes im Verhältnis zu der des arteriellen Blutes erniedrigt. Fall 2 und 5 bieten jedoch eine Übereinstimmung der beiden Kurven trotzdem, in beiden Fällen eine schwere Dekompensation bestand. Ich habe diese Übereinstimmung öfter gefunden und man wird ein weiteres Beispiel in Tabelle 33 finden. Gewöhnlich findet man gleichzeitig, daß das venöse Blut ebenso reich an Hämoglobin ist als das arterielle und man kann annehmen, daß in diesen Fällen die Verlangsamung gleichmäßig auf den ganzen Körper verteilt und nicht in einem Arm oder Bein besonders betont ist.

Außerdem ist noch auf die Abwesenheit von Ödemen in Fall 3, 14 und 15 hinzuweisen, trotz des Übertretens von Plasma in das Gewebe und trotz des beträchtlichen Sturzes des kardialen Debits. Wenn wir uns mit der Frage des kardialen Debits beschäftigen, werden wir auf dieses Phänomen noch zurückkommen. Hier wollen wir jedoch schon darauf hinweisen, daß eine zirkulatorische Verlangsamung bestehen kann ohne klinisch Ödeme zu zeigen.

Auch die Oxyhämoglobinsättigung ist sehr interessant. Man findet in diesen Fällen, daß das arterielle Blut im allgemeinen sehr gut gesättigt ist, was beweist, daß die kardiale Dekompensation keinen Einfluß auf die Sauerstoffaufnahme des Blutes hat, daß die Cyanose allein durch die Verlangsamung bedingt ist, und daß die Alkalose nicht von einem Sauerstoffbedürfnis in den Lungen herrührt. Der mittlere Wert der Oxyhämoglobinsättigung des arteriellen Blutes ist bei den 6 Fällen der Tabelle 22 95%.

Das venöse Blut dagegen ist, wie schon LUNDSGAARD festgestellt hat, sehr arm an Sauerstoff. Die Verlangsamung der Zirkulation erklärt das leicht. Die Sättigung des venösen Blutes, die im allgemeinen 50—60% beträgt, ist hier 31,5%.

Die Abb. 23, 24, 25 und 26 stellen die Beobachtungen von Fall 3, 5, 6 und 16 graphisch dar. Die Kurve des Falles 1 findet sich in dem Kapitel über die Therapie (Abb. 30).

Bis jetzt kann man also sagen, daß die Patienten mit Kreislaufinsuffizienz sich in nichts von denen mit einer Mitralstenose unterscheiden. Aber damit beschränken sich die Beobachtungen bei diesen Kranken nicht. Tabelle 23 und 24

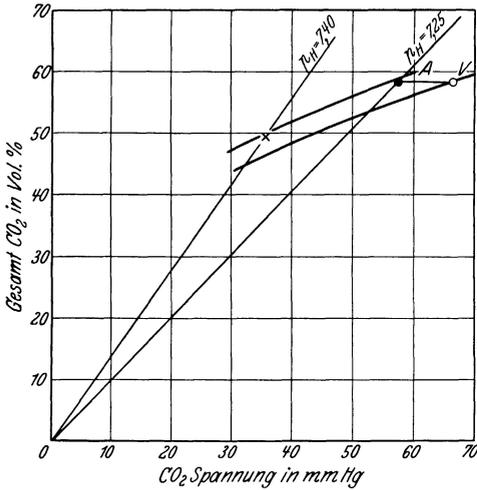


Abb. 23. Fall 3. A arterielle Kurve, V venöse Kurve, X CO_2 des arteriellen Blutes bei alveolärer Spannung, o CO_2 des venösen Armblutes, ● dasselbe, korrigiert für die Entsättigung an Oxyhämoglobin.

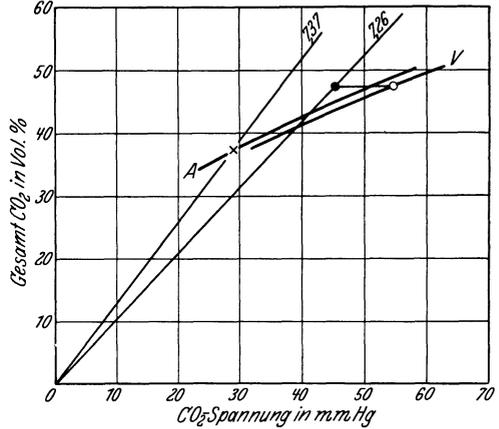


Abb. 24. Fall 5. Bezeichnung von A, V, X, o, ● wie in Abb. 23.

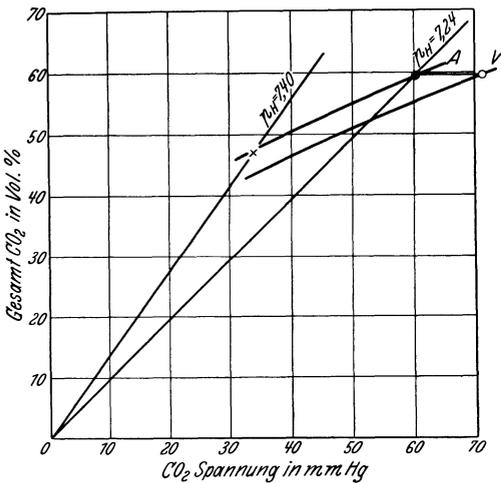


Abb. 25. Fall 6. Bezeichnung von A, V, X, o, ● wie in Abb. 23.

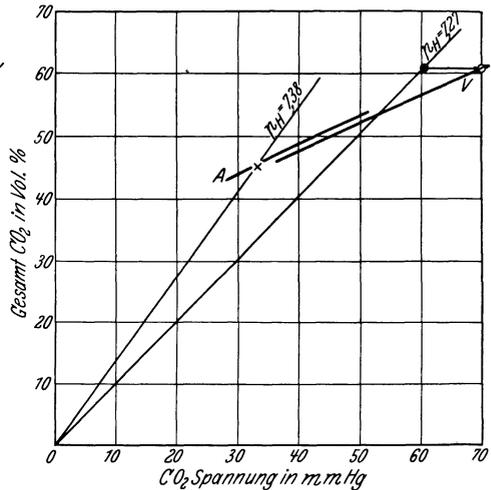


Abb. 26. Fall 16. A arterielle Alkalireserve, V venöse Alkalireserve, 7,38 p_{H} art., 7,27 p_{H} ven.

zeigen noch andere Merkwürdigkeiten, die Beachtung verdienen. Tabelle 24 stellt die Resultate von zwei Emphysematikern dar mit starrem Thorax und zeigt, daß man eine arterielle und eine venöse Dissoziationskurve bei dekompensierten Patienten finden kann, die höher liegt als die von Gesunden.

Man weiß, daß das Emphysem durch eine Kohlensäureretention in den Alveolen charakterisiert ist, und sekundär durch eine Erhöhung des arteriellen

Bicarbonates und der Alkalireserve. Daraus folgt, daß schon normalerweise der Emphysematiker eine höhere Dissoziationskurve hat als der Normale (SCOTT 1920, DAUTREBANDE 1925). Diese Kurve kann sich dann bei einer Dekompensation senken, obwohl sie auch dann noch höher liegt als die von Normalen. Außerdem kann natürlich die Kurve des venösen Blutes tiefer liegen als die des arteriellen, das venöse Blut ist also reicher an Hämoglobin als das arterielle.

Daraus folgt, daß man sich sehr hüten muß, aus einer normalen oder höheren Dissoziationskurve auf die Abwesenheit von zirkulatorischen Störungen zu schließen. Auf Abb. 27 und 28 wird man diese Beobachtungen graphisch aufgezeichnet finden. Der erste Fall (Patient 8) war ein starker Emphysematiker,

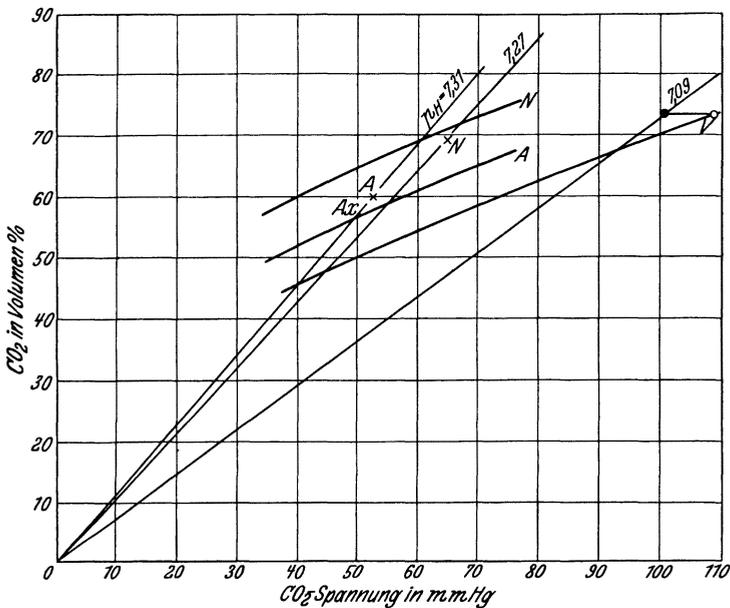


Abb. 27. Fall 8. N arterielle und venöse Kurve vor der Dekompensation, \times N arterielle CO₂ in Bezug auf die alveoläre Spannung vor der Dekompensation, A arterielle Kurve während der Dekompensation, V venöse Kurve während der Dekompensation, \times A arterielle CO₂ in Bezug auf die alveoläre Spannung während der Dekompensation, \bullet CO₂ des venösen Blutes während der Dekompensation, für die Entsättigung korrigiert, \circ CO₂ des venösen Blutes während der Dekompensation.

der durch Zufall in kompensiertem Zustand untersucht worden war. Damals war das kardiale Debit 6,3 Liter pro Minute und die Kurve des venösen und des arteriellen Blutes waren überlagert. Dann trat eine Dekompensation auf, beide Kurven wurden niedriger, die venöse jedoch mehr als die arterielle. Auf Abb. 27 sieht man, daß bei Dekompensation die venöse Kurve dieses Falles der des normalen Blutes von HALDANE entspricht und daß die arterielle höher liegt.

Da wir noch öfter auf diesen Fall zurückkommen werden, geben wir hier kurz seine Krankengeschichte.

Patient J. H. 44 Jahre alt, zum ersten Male im Krankenhaus aufgenommen im Januar 1923.

Diagnose: Lungenemphysem mit nachfolgender kardialer Dekompensation.

Keine vererbaren Krankheiten in der Familie.

Mit 12 Jahren ein generalisiertes Ekzem, das im Alter von 16 Jahren wieder aufgetreten ist, dieses Mal begleitet von asthmatischen Krisen. 1919 dreimal an Grippe erkrankt mit bronchopneumonischen Erscheinungen. Seit damals bestehen Beschwerden beim Atmen, vor allem nachts und so bald er sich in horizontaler Lage befindet. Von da ab tritt auch eine Cyanose des Gesichtes auf. Der Kranke ist durch Zufall schon vor der kardialen Dekompensation untersucht worden. Wir haben 7 Krankheitsperioden:

1. Vor der kardialen Dekompensation Januar 1923.
2. Während der ersten dekompensatorischen Phase 18. 7.—1. 8. 23.
3. Während der ersten Digitaliskur 7. 8.—17. 8. 23.
4. Während der zweiten Dekompensation 31. 8. 23—20. 9. 23.
5. Während der zweiten Rekompensation 25. 9. 23—28. 1. 24.
6. Während der dritten Dekompensation 30. 1.—5. 2. 24.
7. Während der vierten Dekompensation 22. 7. 24—11. 9. 24.

Erste Periode. — Kardiale Kompensation. Er bietet den typischen Anblick des Emphysematikers. Das Gesicht ist rot ohne eigentlich cyanotisch zu sein; erinnert an die VAQUEZSche Krankheit. Bei Anstrengungen tritt eine deutliche Cyanose auf.

Der Thorax ist faßförmig, die Subclaviculargruben sind verschwunden, die respiratorische Amplitude ist 1 cm. Die Vitalkapazität beträgt 1,600 cm³. Der epigastrische Winkel ist sehr stumpf. Der Stimmfremitus ist verschwunden und es besteht überall intensiver Tympanismus. Die Atmung ist weit und über beiden Basen ist das vesiculäre Atmen verschwunden.

Das Herz zeigt eine systolische Retraktion an der Spitze. Bei der Perkussion reicht der linke Rand bis an die Mamillarlinie, der rechte Rand befindet sich 2 cm außerhalb des rechten Sternalrandes. Die absolute Dämpfung ist verringert. Bei der Auskultation nichts Besonderes. Bei Teleoradiographie mißt das Herz 15 cm im Transversaldiameter.

Die Leber ist groß, aber nicht schmerzhaft, weder spontan, noch auf Druck. Sie überragt den Rippenbogen in der Mamillarlinie um vier Querfinger breit. Die Milz ist nicht palpabel. Magen-Darmkanal, Urogenitalsystem und das Nervensystem sind in Ordnung. Diese Periode umfaßt Nr. 1 und 2 der Tabelle 23.

Zweite Periode. — Erste Dekompensation. Der Kranke tritt am 16. Juli wieder in das Krankenhaus ein.

Anfang April hat er aufhören müssen zu arbeiten, er hat Anfälle von Atemnot. Die Krisen treten wieder auf, ohne daß es sich um richtiges Asthma handelt. Er klagt über Schlaflosigkeit. Der Urin ist spärlich. Er machte zu Hause eine Digitaliskur, die am 8. Juli aufhörte, danach fühlte er sich wohler. Am 18. Juli war sein kardiales Debit normal und die Untersuchung ergab denselben Befund wie in der ersten Periode.

Am 23. Juli trat eine neue dekompensatorische Krise auf, die ich Tag für Tag verfolgen konnte. Am 24. Juli traten Ödeme der Beine auf, die bis zum 1. August zunahmen. Im Urin ist reichlich Eiweiß, keine Zylinder. Das Herz ist dreieckig, bei der Teleradiographie zeigt es 17 cm im Transversaldiameter. Die Leber ist spontan schmerzhaft. Das Abdomen ist hart und aufgetrieben. An der Tibia treten bald purpurne Flecken auf. Es besteht eine starke Cyanose selbst in der Ruhe. Auf den Lungen keine feuchten Rasselgeräusche; dagegen überall Schnurren und Pfeifen. Diese Periode umfaßt Nr. 3 bis 9 der Tabelle 23.

Dritte Periode. — Erste Rekompensation. Der Kranke steht seit 6. 8. 23 unter Digitalis, er fühlt sich bedeutend wohler, der Schlaf ist besser, die Anfälle von Atemnot kommen immer seltener, die Ödeme gehen zurück, die Albuminurie besteht noch fort. Keine Zylinder. Trotz 4,5 mg Digitalin wird das kardiale Debit noch nicht wieder normal. Die Leber ist noch druckschmerzhaft, es besteht noch Meteorismus. Diese Periode dauert vom 7. 8. bis 17. 8. 23. Am 16. 8. treten Erscheinungen einer Digitalisintoxikation auf.

Vierte Periode. — Zweite Dekompensation. Sie ist die Wiederholung der zweiten Phase. Sowie das Digitalis abgebrochen wurde, treten alle Erscheinungen der Dekompensation wieder auf. Diese Periode dauert vom 31. 8. bis 20. 9. 23.

Fünfte Periode. — Zweite Rekompensation. Sie ist viel länger als das erstmal und auch vollständiger. Sowohl die Ödeme, als auch das Eiweiß im Urin verschwindet, die Leber und das Herz nehmen ihr normales Volumen wieder an und das kardiale Debit wird wieder normal. Der Kranke war mit täglichen Digitalismengen und gleichzeitig mit Theobromin und Bulbus Scilla behandelt worden. Diese Periode dauert von 25. 9. 23 bis 28. 1. 24.

Tabelle 22. Kardiale Dekompensation

Fall	Datum	Versuchsnummer	Alveoläre CO ₂		Arrielles Blut						
			pro 100	mm Hg	Volumen %	absorbierte O ₂ in Vol.-%	Sauerstoffkapazität Vol.-%	Hb pro 100	Sauerstoffsättigung der Hb in %	Alkalireserve bei 40 mm Hg der CO ₂ in Vol.-%	PH
1	7. 11. 24	1	—	—	44,5	2,00	20,53	110	99,2	50,0	7,44
3	7. 11. 23	1	—	—	—	—	—	—	—	52,0	—
	8. 11. 23	2	5,37	37,7	—	—	—	—	—	—	—
	9. 11. 23	3	5,14	35,8	49,0	0,32	17,08	92	98,1	52,0	7,40
5	13. 11. 23	4	5,08	35,5	49,25	0,15	16,05	86	99,0	52,0	7,40
	29. 1. 25	1	—	—	—	—	21,55	116	—	51,5	—
6	26. 11. 24	1	—	—	37,5	2,53	19,90	107	87,2	42,5	7,37
	20. 11. 22	1	4,82	34,6	—	—	—	—	—	—	—
	14. 12. 22	2	4,74	33,7	47,0	0,59	20,40	110	97,1	50,5	7,40
	16. 12. 22	3	4,76	32,9	46,9	0,85	20,20	109	95,8	51,0	7,41
16	19. 12. 22	4	5,09	35,2	—	—	—	—	—	—	—
	11. 6. 25	1	4,70	33,3	45,0	0,86	17,11	92	94,9	49,0	7,38

Tabelle 23. Kardiale Dekompensation

2	16. 12. 24	1	—	—	37,25	0,59	18,77	101	96,8	47,0	7,50
14	19. 3. 25	1	—	—	53,9	2,42	16,84	91	85,6	59,0	7,50
	23. 3. 25	2	5,52	38,9	—	—	—	—	—	—	—
15	12. 3. 25	1	—	—	49,0	0,66	14,53	78	95,4	56,0	7,50
	13. 3. 25	2	4,57	32,7	—	—	—	—	—	—	—
19	27. 10. 25	1	4,47	31,7	48,4	0,70	16,50	89	95,7	52,0	7,43
17	2. 11. 25	1	4,98	35,0	53,2	0,98	15,18	82	93,5	55,0	7,43

Tabelle 24. Kardiale Dekompensation

8	10. 1. 23	1	9,39	65,8	68,5	normale Bedingungen			60,0	7,26	
	12. 1. 23	2	8,91	63,0	69,5				—	7,28	
	30. 7. 23	3	7,65	52,4	60,0	2,93	21,79	112	86,5	52,0	7,30
7	31. 7. 23	4	7,14	50,0	59,0	2,36	22,0	119	89,2	—	7,32
	5. 11. 24	1	—	—	—	4,08	19,80	107	76,3	62,0	—
	6. 11. 24	2	7,05	50,3	—	—	—	—	—	—	—
	24. 12. 24	3	8,54	66,5	77,2	—	17,75	95	—	64,0	7,35
	26. 12. 24	4	7,76	54,8	71,5	—	20,87	112	—	62,0	7,36
	2. 1. 25	5	6,69	48,7	69,2	—	20,02	108	—	60,0	7,39

Die *sechste* und *siebente Periode* bieten keinerlei Besonderheiten. Sofort nach Beendigung der Digitalisbehandlung treten die Dekompensationserscheinungen wieder auf, die Untersuchungen konnten nicht weiter fortgeführt werden, da sich ein Anasarka bildete und der Patient dann das Krankenhaus verließ.

Es ist noch zu erwähnen, daß die Ödeme erst aufgetreten sind, wenn das kardiale Debit um 50% gesunken war. Bei der ersten Dekompensation trat das erst am 24. 7. 23 auf, bei der zweiten am 20. 9. 23 und bei der vierten am 1. 8. 24. (s. Tab. 23).

Die Bestätigung dieser Tatsachen ist durch Fall 7 (Abb. 28) gegeben. Er ist ebenfalls ein *Emphysematiker* und er wurde während zwei aufeinanderfolgenden Krisen von Dekompensation untersucht.

Aus all dem resultiert, daß man sich nicht allein auf einen Wert der Dissoziationskurve basieren kann, um auf den Zustand der Kreislaufverhältnisse zu schließen, sondern daß man in jedem Fall sowohl die venöse als auch die arterielle Kohlensäuredissoziationskurve konstruieren muß, ebenso wie das

Arteriellcs und venöses Blut.

venöses Blut							Ausgcmete Luft in Liter pro Stunde	CO ₂ pro 100	O ₂ pro 100	O ₂ absorbiert pro 100	Respir. Quotient	Kohlensäurespannung im gemischten venösen Blut		Ausgcmete Luft pro Minute in cm ³	Kardiales Debit in Liter pro Minute	Systol. Debit	Puls	Atmung pro Minute
Volumen pro 100	absorbierter O ₂ in Vol.-%	Sauerstoffkapazität Vol.-%	Hb pro 100	O ₂ -Sättigung des Hb pro 100	Alkalireserv. b. 40 mmHg der CO ₂ in Vol.-%	p _H						pro 100	mm Hg					
55,9	16,10	20,69	111	22,1	47,0	7,29	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	48,5	—	442,5	3,36	17,00	4,09	0,81	6,62	46,5	210	4,47	46	96	12
—	—	—	—	—	48,5	—	457,9	3,33	16,98	4,12	0,80	6,71	46,7	225	4,20	35	110	15
58,5	11,40	17,11	92	33,3	48,5	7,25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	49,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
47,5	13,0	19,90	107	30,0	41,5	7,26	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
57,2	13,15	20,30	109	35,0	46,5	7,27	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	21,42	115	—	47,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	15,00	21,15	114	29,0	47,0	7,22	575,0	2,44	—	—	—	6,35	43,9	210	3,90	46	85	20
—	—	—	—	—	—	—	582,5	2,37	—	—	—	6,54	45,3	205	3,90	46	85	20
61,1	13,84	17,82	96	22,0	47,8	7,23	532,5	2,08	18,73	2,24	0,91	5,81	41,1	160	3,50	42	81	19

bei Emphysematikern mit unstarrem Thorax.

—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
68,0	10,20	18,40	100	44,0	57,0	7,31	582,5	3,21	17,75	3,18	1,00	7,49	52,80	267	4,1	42	96	18,5
56,7	11,20	16,00	86	30,0	51,0	7,33	523,9	2,55	17,65	3,48	0,72	5,92	42,4	201	4,1	37	97	19
53,1	13,72	17,20	93	20,2	48,0	7,33	664,6	2,86	18,00	2,88	0,98	6,34	44,6	284	5,6	54	102	20 ¹

bei Emphysematikern mit starrem Thorax.

—	—	—	—	—	60,0	—	384,0	4,00	16,32	4,78	0,83	10,68	74,9	233	6,3	87	72	15
—	—	—	—	—	60,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
73,5	10,40	25,60	138	59,3	46,0	7,09	388,0	3,58	16,43	4,75	0,74	10,53	73,5	207	2,35	32	72	21
—	—	—	—	—	—	—	395,0	3,72	16,37	4,79	0,77	10,46	72,9	218	2,22	30	72	18,5
73,9	16,13	21,32	115	24,3	58,0	7,28	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
77,5	15,50	21,66	177	28,4	58,0	7,26	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8825	19,30	19,40	104	0	61,5	7,24	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	410,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

venöse und das arterielle p_H zu bestimmen ist. Gewisse Phänomene wie das Emphysem können alle Symptome einer kardialen Dekompensation verschleiern.

Wir haben schon darauf hingewiesen, daß man einen *Unterschied* machen muß zwischen der Dekompensation von Emphysematikern mit starrem Thorax und denen mit noch elastischem.

Bei den ersteren, deren Vitalkapazität niemals über 1,800 cm³ ist und wo die Thoraxausdehnung praktisch gleich Null ist, besteht keine nennenswerte Ventilation, trotz der progressiven Kohlensäureanhäufung im Bulbus.

Dadurch gelingt es diesen Emphysematikern, ihre alveoläre Kohensäure nur sehr langsam zum Sinken zu bringen, obgleich ihre Dissoziationskurve sich im selben Maße, wie die Dekompensation zunimmt, senkt. Daraus folgt wieder, daß die *Abweichung des arteriellen Blutes nach der alkalischen Seite hin*

¹ Nach Beginn der heißen lokalen Bäder.

bei diesen Kranken viel schwächer ist als bei gewöhnlichen Kreislaufkranken und schließlich, daß im Gegensatz zu dem, was sich bei unkomplizierten Kreislauf-erkrankungen oder Emphysematikern mit elastischem Thorax abspielt, der Sturz der Alkalireserve bei diesen Kranken nicht parallel dem Abfall der alveolären Kohlensäure ist. So findet sich in diesen Fällen der Wert der Gesamtkohlensäure des arteriellen Blutes, der der aktuellen Kohlensäurespannung in den Alveolen entspricht, immer über der Dissoziationskurve.

Fall 7 und 8 der Abb. 28 stellen zwei andere typische Beispiele dar, wo die schwache Überventilation bei Dekompensation nur einen kleinen Sturz der Kohlensäure zuläßt. Ihre Vitalkapazität war 1,600, bzw. 1,700 cm³ ihre Thoraxamplitude 1,5 cm Abb. 25, die Fall 7 darstellt, illustriert diese Dekompensation des Emphysematikers mit starrem Thorax.

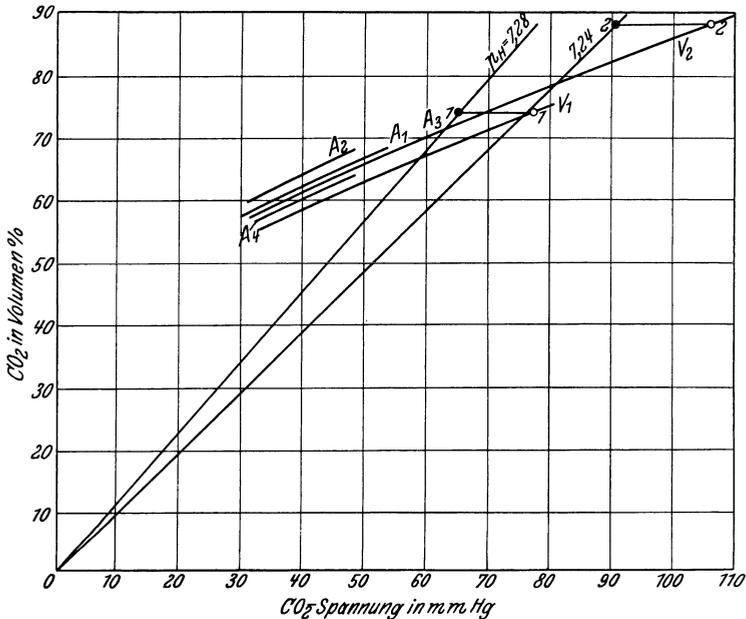


Abb. 28. Fall 7. A_1 arterielle Kurve am 5. 11. 24, V_1 venöse Kurve am 5. 11. 24, o_1 CO₂ des venösen Blutes am 5. 11. 24, \bullet_1 CO₂ des venösen Blutes am 5. 11. 24 korrigiert, A_2 arterielle Kurve am 24. 12. 24, V_2 venöse Kurve am 24. 12. 24, o_2 CO₂ des venösen Blutes am 24. 12. 24, \bullet_2 CO₂ des venösen Blutes am 24. 12. 24 korrigiert, A_3 arterielle Kurve am 26. 12. 24, A_4 arterielle Kurve am 2. 1. 25.

Ein anderer Fall, der mit Anasarka in das Krankenhaus eingeliefert wurde, bietet ein anderes interessantes Beispiel. Trotz der starken Dekompensation, an der er litt, hatte seine Alveolarluft eine Kohlensäurespannung von 70,1 mmHg (9,88%) ist der höchste bisher gefundene Wert. Die arterielle Kohlensäure erreichte 73,0 Vol.-%. Sein Hämoglobin betrug 106%. Die Dissoziationskurve der Kohlensäure des arteriellen Blutes bei der Alveolarspannung war nur 68 Vol.-%. Trotz dieser starken Störungen des Säurebasengleichgewichts atmete er nur 400 Liter pro Stunde, was die Unmöglichkeit, seine überschüssige Kohlensäure auszuscheiden, erklärt.

Dieser Fall gestattete mir in der Pathologie die Grundlagen nachzuprüfen, die mir zur Theorie der zirkulatorischen Acidose gedient hatten. Es bestand tatsächlich eine Passage des Bicarbonats und des NaCl vom Blut in das Gewebe. Ich habe bei ihm feststellen können, daß die Dissoziationskurve der Kohlensäure der Ödemflüssigkeit bei 70 mmHg 99 Vol.-% war, also um 29 Vol.-% höher, als die des arteriellen Blutes und ferner noch, daß die Ödemflüssigkeit 705 mg-% NaCl enthielt, gegenüber 590 im arteriellen Blut.

Die *Emphysematiker mit elastischem Thorax* können dagegen noch leicht überventilieren, ihre Vitalkapazität ist mehr als drei Liter und ihre Thorax-

ausdehnung ist noch beträchtlich. Sie reagieren genau wie gewöhnliche Kreislaufkranke und zeigen den bedeutenden Sturz der alveolären Kohlensäure als Folge

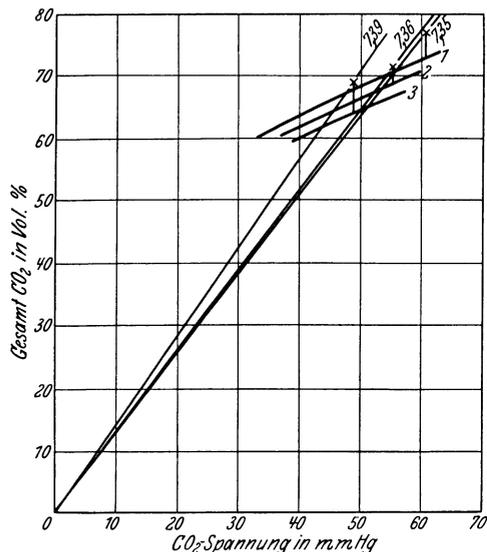


Abb. 29. Fall 7. 1. arterielle Alkalireserve am 24. 12. 24, 2. arterielle Alkalireserve am 26. 12. 24, 3. arterielle Alkalireserve am 2. 1. 25. während einer Periode der Dekompensation, × arterielle CO_2 in Bezug auf die alveoläre CO_2 -Spannung, jedes × ist durch eine Senkrechte mit der zugehörigen Kurve verbunden.

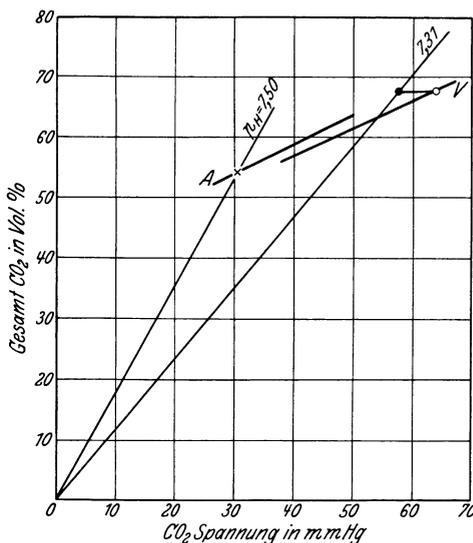


Abb. 30. Fall 14. A arterielle Alkalireserve, V venöse Alkalireserve, × arterielle Kohlensäure, o C_2O des venösen Armblutes, ● CO_2 des venösen Armblutes korrigiert.

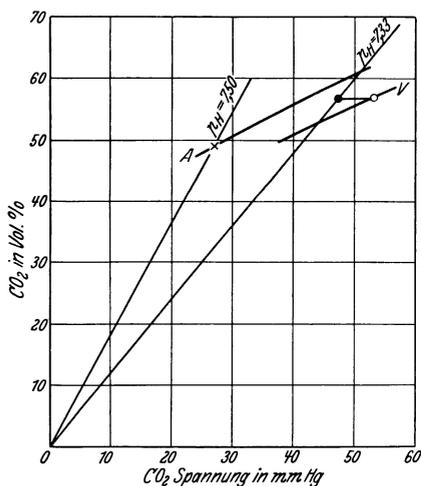


Abb. 31. Fall 15. A arterielle Alkalireserve, V venöse Alkalireserve × arterielle CO_2 , o CO_2 des venösen Armblutes, ● CO_2 des venösen Armblutes korrigiert.

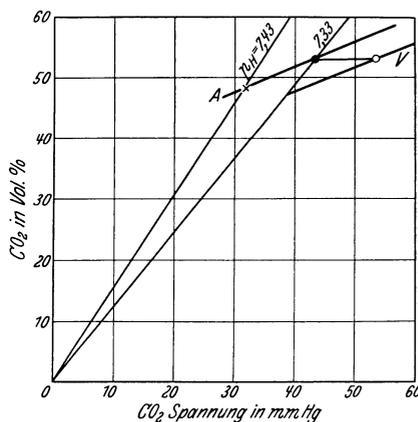


Abb. 32. Fall 19. A arterielle Alkalireserve, V venöse Alkalireserve, × arterielle CO_2 in Bezug auf die alveoläre CO_2 , ● CO_2 des venösen Armblutes korrigiert.

einer starken *Überventilation*. Die arterielle Alkalose ist hier deutlich. Wie bei den anderen Kreislaufkranken, so liegt der Wert der arteriellen Kohlensäure in Bezug auf die Alveolarspannung dieses Gases genau auf der Dissoziationskurve.

Die Fälle 2, 14, 15, 17 und 19 der Tabelle 23 fallen in diese zweite Kategorie. Ihre Vitalkapazität ist 3,100 cm³ für Fall 2 und 14, Fall 15 hat 3,300 cm³ und Fall 17 hat 3,200 cm³; die Thoraxausdehnung war 4,0 cm (2), 3,5 cm (14), 4 cm (15) und 4 cm (17). Ihre Ventilation während der Dekompensation erreichte 590 Liter pro Stunde (397 bei den Emphysematikern mit starrem Thorax). Das arterielle p_H war 7,47 (bei den Emphysematikern der anderen Kategorie 7,36).

Die Abb. 30, 31 und 32 stellen die zirkulatorischen Störungen der Fälle 14, 15 und 19 dar. Die Abbildungen der Fälle 2 und 17 finden sich in dem Kapitel über die Rekompensation.

Wir können diese Tatsachen zusammenfassen, indem wir sagen, daß 1. die zirkulatorische Verlangsamung der Kreislaufkranken ohne Klappenfehler einen Sturz der Alkalireserve gleichzeitig mit einer Erniedrigung des venösen p_H und einer Erhöhung des arteriellen p_H hervorruft und ebenfalls einen gesteigerten Hämoglobingehalt des venösen Blutes.

2. Eine einzige Untersuchung genügt nicht, um einen Sturz der Alkalireserve zu beweisen. Dieser Sturz kann durch ein pulmonäres Element, das diese Kurve vor der Dekompensation erhöht hatte, verschleiert sein.

3. Die kardiale Dekompensation der Emphysematiker kann je nach der Thoraxbeschaffenheit zweierlei Formen annehmen.

2. Der Einfluß von lokalen kalten Bädern auf die Zirkulation und die Atmung.

Seit WRIGHT und COLEBROOK (1918) den Einfluß der Kälte auf den Shock untersuchten, ist die Frage des Einflusses der Kälte auf die Zirkulation und die Atmung vernachlässigt worden. WRIGHT und COLEBROOK tauchten Tiere in eiskaltes Wasser, und fanden, daß das venöse Blut nachher ärmer an Bicarbonat geworden war. Sie schrieben diese Verminderung der Bildung von Milchsäure zu, die unter dem Einfluß der Asphyxie durch die zirkulatorische Verlangsamung gebildet worden sei.

Da die Autoren in diesen Versuchen auf das Verhältnis von freier Kohlenensäure zu gebundener und auf das arterielle Blut nicht geachtet hatten, hielt ich es für notwendig, diese Versuche in anderer Form und beim Menschen zu wiederholen.

Ein Unterarm wurde während 20—90 Minuten in ein Bad von 9—10° C gehalten. Die Symptome nach dem Bade sind bei ungefähr allen Personen dieselben.

Sofort nach dem Eintauchen entsteht ein allgemeiner Juckreiz, und dann eine schmerzhaft-sensation im Daumen und im kleinen Finger; 4—5 Minuten später tritt eine Unempfindlichkeit auf, der manchmal ein lokales Hitzegefühl vorausgeht. Nach einem Bade von 10 bis 20 Minuten treten auf Druck Zuckungen auf, meist zuerst im Handgelenk auf dem Niveau der Arteria radialis, und schließlich im ganzen Vorderarm.

Objektiv sind die chronologischen Phasen sehr deutlich: zunächst eine fleckförmige zyanotische Verfärbung, dann nach 3—4 Minuten eine rot-weiß marmorierte allgemeine Verfärbung der Haut, und schließlich eine diffuse Rotfärbung. Die oberflächlichen Venen des Armes werden kleiner und schließlich fadenförmig. Hat die diffuse Rötung ihren Höhepunkt erreicht, so sind stets die Nägel der anderen Hand ebenfalls zyanotisch verfärbt.

Nach Verlauf von ungefähr einer halben Stunde tritt dann immer ein, wenn auch nur geringes, so doch deutlich wahrnehmbares Ödem auf. Die Falte zwischen den Sehnen des Handrückens verschwindet und die Finger schwellen an. Das Blut des Armes, der im Bade war, ist sehr schwierig zu entnehmen, einerseits wegen der zirkulatorischen Verlangsamung

und andererseits wegen des verminderten Blutdruckes in den Gefäßen. Obwohl es sehr langsam abfließt, ist es jedoch möglich gewesen, das Blut in *allen* Fällen ohne Stase zu entnehmen.

a) *Gase des venösen Blutes.* Auf Tabelle 25 und 26 sieht man, daß schnell ein seltsames Phänomen auftritt, wenn man den Unterarm längere Zeit in einem kalten Bade läßt, nämlich ein Anstieg der Oxyhämoglobinsättigung, der trotz der zirkulatorischen Verlangsamung bis zum arteriellen Zustand gehen kann.

Tabelle 25. Der Einfluß kalter, lokaler Bäder auf die Oxyhämoglobinsättigung des venösen Blutes in den betreffenden Teilen.

Fall 10: normale Oxyhämoglobinsättigung 41⁰/₀, normale Sauerstoffsättigung 18 Vol.-⁰/₀.

Datum	Absorbierte O ₂		Sauerstoffkapazität Vol.- ⁰ / ₀	Hämoglobinsättigung in ⁰ / ₀	Bedingungen	
	CO ₂ Vol.- ⁰ / ₀	Vol.- ⁰ / ₀			Dauer des Bades in Minuten	Temperatur Grad
15. 4. 24	55,8	9,50	19,40	51,0	3	6—7
11. 4. 24	51,0	8,18	19,80	58,6	10	8
14. 4. 24	57,0	7,77	20,38	61,3	20	8
23. 4. 24	59,0	5,61	18,68	70,0	40	8
18. 4. 24	57,5	3,60	17,60	79,5	40	6—7
18. 4. 24	56,5	3,60	19,19	81,2	60	6—7
23. 4. 24	54,5	2,73	19,23	85,8	65	9

Tabelle 26. Die Gase des venösen Blutes während lokaler kalter Bäder.

Fall	Datum	Bedingungen	CO ₂ Vol.- ⁰ / ₀	Absorbierte O ₂ in ⁰ / ₀	Sauerstoffkapazität pro 100	Hämoglobin pro 100	Hämoglobinsättigung pro 100	Dauer des Bades	Bemerkungen
9	28. 2. 24	Normale	56,0	10,68	18,05	97	40,8	—	—
	10. 3. 24	„	61,7	10,25	17,50	94	41,5	—	—
	14. 3. 24	„	—	—	18,02	97	—	—	—
	11. 3. 24	Kaltes Bad	63,8	13,35	18,33	99	27,1	60	Anderer Arm
	16. 2. 24	„ „	61,0	11,13	20,11	108	44,6	22	—
	26. 2. 24	„ „	54,0	5,30	20,54	111	74,2	55	—
	29. 2. 24	„ „	53,8	4,74	19,86	107	76,1	65	—
	27. 2. 24	„ „	53,0	5,12	19,87	107	74,4	80	—
10	23. 11. 23	Normale	58,5	13,75	17,40	94	21,0	—	—
	5. 12. 23	„	63,9	10,75	17,40	94	38,2	—	—
	25. 2. 24	Kaltes Bad	66,0	13,82	20,00	108	33,4	75	Anderer Arm
	21. 2. 24	„ „	—	4,16	16,80	90	75,2	45	—
	22. 2. 24	„ „	60,3	2,40	20,04	108	88,0	65	—
8	26. 3. 24	Normale	—	9,79	22,03	119	55,5	—	—
	13. 2. 24	Kaltes Bad	—	4,40	23,15	125	81,0	85	—
11	13. 3. 24	Normale	—	7,00	18,50	100	62,1	—	—
	21. 2. 24	Kaltes Bad	62,9	9,69	20,42	111	52,5	90	Anderer Arm
	18. 2. 24	„ „	63,5	6,28	19,42	104	70,0	30	—
20	11. 11. 25	Kaltes Bad	—	2,50	19,50	105	90,0	80	—
	13. 11. 25	Normale	—	—	17,70	95	—	—	—
21	15. 8. 23	Normale	51,0	5,56	20,29	109	72,6	—	—
	15. 8. 23	Kaltes Bad	40,3	0,37	21,34	115	98,2	30	—

Man sieht, daß auch ein gewisses Verhältnis zwischen der Oxyhämoglobinsättigung und der Dauer des Bades besteht: Es scheint, daß, je länger das Bad bei gleicher Temperatur dauert, um so weniger das Blut sauerstoffentsättigt ist.

In Tabelle 25 und 26 ist eine andere Wirkung kalter Bäder dargestellt, nämlich die Steigerung des Hämoglobins in dem Blut aus Bezirken, die der Kälte ausgesetzt waren. Das Hämoglobin steigt während eines kalten Bades im Mittel um 10 pro 100.

Man sieht, daß *die Menge des absorbierten Sauerstoffes im venösen Blut des linken Armes während des Eintauchens in ein kaltes Bad ansteigt* oder vice versa (Rubrik: Anderer Arm in den Tabellen). Man sieht ebenfalls, daß das Blut des anderen Armes reicher an Hämoglobin wird, im selben Maße, wie das der Kälte ausgesetzte.

Tabelle 27. Die Alkalireserve im Blut während lokaler kalter Bäder.

Fall	Datum	Bedingungen	Alkalireserve in Vol.-% bei 40 mm Hg CO ₂	Dauer des Bades	Bemerkungen
9	28. 12. 23	Normale	51,5	—	—
	28. 12. 23	„	51,5	—	Mit arteriellem Blut
	10. 3. 24	„	51,5	—	—
	28. 2. 24	„	51,5	—	—
	28. 2. 24	„	51,5	—	—
	11. 3. 24	Kaltes Bad	50,0	60	Anderer Arm
	16. 2. 24	„ „	50,0	22	—
	26. 2. 24	„ „	48,5	55	—
	29. 2. 24	„ „	48,5	65	—
	27. 2. 24	„ „	46,5	80	—
10	28. 11. 23	Normale	52,5	—	Mit arteriellem Blut
	6. 12. 23	„	52,5	—	„ „ „
	14. 12. 23	„	52,5	—	—
	14. 12. 23	„	52,5	—	—
	25. 2. 24	Kaltes Bad	50,0	75	Anderer Arm
	22. 2. 24	„ „	48,5	65	—
8	26. 3. 24	Normale	60,0	—	—
	30. 1. 24	„	60,0	—	—
	30. 1. 24	„	60,0	—	—
	13. 2. 24	Kaltes Bad	54,5	85	—
11	13. 3. 24	Normale	55,0	—	—
	14. 3. 24	„	55,0	—	—
	21. 2. 24	Kaltes Bad	52,0	90	Anderer Arm
	18. 2. 24	„ „	54,0	30	—
3	22. 5. 24	Normale	49,0	—	—
	23. 5. 24	„	49,0	—	—
	21. 5. 24	Kaltes Bad	44,0	65	—
20	11. 11. 25	Kaltes Bad	50,5	80	—
	13. 11. 25	Normale	54,0	—	—

b) *Die Alkalireserve des venösen Blutes.* Wie man auf Tabelle 27 und Abb. 33 an Fall 9 sieht, sinkt die Alkalireserve des venösen Blutes bei dem Versuch regelmäßig. Dieses Phänomen tritt ebenfalls im entgegengesetzten Arm auf, wenn auch in schwächerem Maße.

Tabelle 28. Die Alveolarluft während eines kalten lokalen Bades.

Fall	Datum	Bedingungen	Alveolarluft CO ₂	
			%	mm Hg
9	14. 12. 23	Normale	5,67	40,5
	14. 12. 23	Bad von 7 Min.	5,41	38,7
	14. 12. 23	Bad von 40 Min.	5,06	36,2
10	21. 2. 24	Normale	5,59	39,6
	21. 2. 24	Bad von 30 Min.	5,44	38,5
	25. 2. 24	Normale	5,76	40,3
	25. 2. 24	Bad von 35 Min.	5,36	37,5
8	13. 2. 24	Normale	8,64	59,9
	13. 2. 24	Bad von 30 Min.	7,78	53,9
11	21. 2. 24	Normale	5,92	42,2
	21. 2. 24	Bad von 90 Min.	5,27	37,4
3	20. 5. 24	Normale	5,25	36,9
	20. 5. 24	Bad von 30 Min.	4,92	34,5

c) *Die Alveolarluft.* Drei der untersuchten Fälle besaßen unter normalen Bedingungen eine normale Alveolarluft (ungefähr 40 mm Hg). Der vierte Fall (Patient 8) war ein Emphysematiker, dessen Alveolarluft sehr reich an Kohlensäure war. Patient 3 hat Werte, die leicht unter dem Mittelwert der normalen Fälle liegen.

Bei allen 5 Fällen nimmt der Kohlensäuregehalt der Alveolarluft vom Beginn des Bades an beträchtlich ab.

d) *Das arterielle Blut.* Sowohl bei Fall 9 als auch 21 ist das arterielle Blut vor und während des kalten Bades entnommen und die Oxyhämoglobinsättigung sowie der Kohlensäuregehalt und die Alkalireserve bestimmt worden. Die Alveolarluft wurde einige Augenblicke vor der arteriellen Punktion bestimmt. Auf Tabelle 29 sieht man, daß die arterielle Kohlensäure sich parallel zur alveolären Kohlensäure vermindert, während die Oxyhämoglobinsättigung dieselbe bleibt. Die arterielle Alkalireserve fällt bei Fall 9 leicht ab, während des kalten Bades.

Tabelle 29. Der Einfluß von lokalen kalten Bädern auf das arterielle Blut.

Fall	Datum	Bedingungen	Alveolare CO ₂ in mm Hg	Vol.-% CO ₂	Sauerstoffkapazität in Vol.-%	Oxyhämoglobinsättigung pro 100	Alkalireserve bei 40 mm Hg CO ₂	Gesamtblut p ₁ (HASSELBACH)	pH-Plasma	
									HASSELBACH	CULLEN
9	28. 2. 24	Normale	38,6	50,3	19,65	98,0	51,5	7,36	—	—
	28. 2. 24	Kaltes Bad von 75 Min.	35,1	48,4	19,64	97,0	50,0	7,39	—	—
21	24. 11. 25	Normale	41,1	55,0	20,88	95,6	54,0	7,37	7,41	7,41
	30. 11. 25	Kaltes Bad von 70 Min.	35,4	53,7	21,18	96,6	—	7,43	7,45	7,45

Tabelle 30. Der Einfluß von lokalen kalten Bädern auf die Reaktion des Urins.

Fall	Datum	Bedingungen	Urinreaktion	CO ₂ Vol.-% im Urin	NNH ₃ pro 1000	NNH ₃ + N-Stick- stoff pro 1000	$\frac{\text{NNH}_3}{\text{N-Stickstoff} \cdot 100} + \text{NNH}_3$
9	14. 12. 23	Normale	sauer	0	0,540	7,14	7,56
	14. 12. 23	Kaltes Bad von 70 Min.	alk.	17	0,416	10,0	4,16
	17. 12. 23	Normale	sauer	0	—	—	—
	17. 12. 23	Bad von 110 Min.	alk.	Carbonat	—	—	—
	23. 4. 24	Normale	sauer	0	—	—	—
	23. 4. 24	Bad 50 Min.	alk.	105	—	—	—
	18. 4. 24	Normale	sauer	0	—	—	—
	18. 4. 24	Bad 40 Min.	alk.	25	—	—	—
	10	22. 2. 24	Normale	sauer	0	—	—
22. 2. 24		Bad 70 Min.	alk.	10	—	—	—
11	21. 2. 24	Normale	sauer	0	—	—	—
	21. 2. 24	Bad 90 Min.	alk.	68	—	—	—
	21. 2. 24	1 Stde später	alk.	33	—	—	—
21	15. 8. 23	Normale	sauer	0	0,833	15,64	5,33
	15. 8. 23	Bad von 30 Min.	alk.	39	0,476	12,50	3,81

Tabelle 31. Ausgeatmete Luft, kar-

Fall	Datum	Bedingungen	Alveoläre CO ₂	Venöse Kohlen- säurespannung		in Vol. % ent- sprechend im Blut		Differenz in Volumen pro 100
				pro 100	mm Hg	arteriell	venös	
9	13. 12. 23	Normale	39,0	6,48	46,3	50,5	54,0	3,5
	13. 12. 23	Bad von 60 Min	36,2	6,33	45,3	49,0	53,5	4,5
	11. 3. 24	Normale	—	—	—	—	—	—
	11. 3. 24	10 Min. nach Bad	—	—	—	—	—	—
	11. 3. 24	40 Min nach Bad	—	—	—	—	—	—
10	25. 2. 24	Normale	40,3	6,89	48,2	51,15	54,8	3,65
	25. 2. 24	50 Min. nach Bad	37,5	7,08	49,5	49,7	55,3	5,6
8	13. 2. 24	Normale	59,9	9,99	69,0	65,0	69,0	4,0
	13. 2. 24	60 Min. nach Bad	53,9	9,68	67,0	62,2	68,0	5,8
	11. 3. 24	Normale	—	—	—	—	—	—
	11. 3. 24	10 Min. nach Bad	—	—	—	—	—	—
	11. 3. 24	40 Min. nach Bad	—	—	—	—	—	—
11	18. 3. 24	Normale	—	—	—	—	—	—
	18. 3. 24	15 Min. nach Bad	—	—	—	—	—	—
	24. 3. 24	Normale	—	—	—	—	—	—
	24. 3. 24	10 Min. nach Bad	—	—	—	—	—	—
20	10. 11. 25	Normale	40,6	6,57	46,0	51,3	53,8	2,5
	11. 11. 25	Kaltes Bad 30 Min.	40,0	6,93	49,4	51,0	55,4	4,4
	12. 11. 25	Normale	40,9	6,59	46,2	51,4	53,8	2,4
21	4. 12. 25	Normale	40,6	6,52	47,0	51,3	54,2	2,9
	30. 11. 25	Kaltes Bad 50 Min.	35,4	6,77	46,0	48,6	53,8	5,2

¹ Die in Rubrik 3 angegebene Zeit der Bäder bedeutet, daß die Bestimmung des kar- des Versuches im Bade blieb.

e) *Der Urin.* Ein derartiger Sturz der alveolären und der arteriellen Kohlensäure kann durch zwei Ursachen bedingt sein. Einerseits durch eine fixierte Acidose, d. h. durch das Eindringen von stärkeren Säuren als der Kohlensäure in das Blut oder andererseits durch eine gasförmige Alkalose, d. h. eine vermehrte Ausscheidung der Kohlensäure in den Lungen durch Überventilation.

Im ersten Fall kompensiert der Sturz der Kohlensäure den Bicarbonat-abfall, im zweiten wird die Alkalireserve erniedrigt, um das Verhältnis H_2CO_3 zu $NaHCO_3$ konstant bleiben zu lassen, trotz der Verminderung des Zählers.

Im ersten Fall ist eines der vom Organismus benutzten Mittel die Passage von Säuren in den Urin, im zweiten Fall wird der Urin weniger sauer als gewöhnlich. Und wie der Ammoniakgehalt des Urins bei einer Acidose zunimmt, so wird er bei einer Alkalose vermindert sein.

Auf Tabelle 30 sieht man, daß der Urin nach einem kalten Bad alkalisch ist, und daß er immer Bicarbonat enthält; bei Fall 9 und 21 fällt auch das Verhältnis von NNH_3 (N-Stickstoff) stark.

Es handelt sich also um eine Alkalose im Urin, und die Bicarbonatpassage in den Urin ist nicht durch eine fixierte Alkalose, d. h. eine Vermehrung des Nenners, wie bei Bicarbonataufnahme bedingt, da sowohl die Alveolarluft als

diales Debit während kalter, lokaler Bäder.

Ausgeatmete Luft					Ausgeatmete CO ₂ pro Minute	kardiales Debit in Liter pro Stunde	Systo- lisches Debit	Puls	Atmung pro Minute	Calorien pro Stunde
Liter pro Stunde	CO ₂ pro 100	O ₂ pro 100	O ₂ ab- sorbiert pro 100	R. Q.						
495,0	3,35	16,95	4,18	0,794	250	7,14	105	68	14,8	91,0
612,0	3,16	17,58	3,41	0,917	294	6,50	98	66	22,0	95,0
452,0	2,99	17,29	3,62	0,774	203	—	—	76	15,0	73,0
490,0	3,10	17,21	3,89	0,789	228	—	—	71	15,5	83,0
500,0	3,01	17,31	3,79	0,786	226	—	—	74	16,0	83,0
566,0	2,89	17,48	3,61	0,792	244	6,70	67	98	16,6	88,0
561,0	2,98	17,47	3,60	0,820	248	4,40	41	106	16,5	88,0
405,0	4,36	—	—	—	264	6,60	89	74	15,3	—
422,0	4,07	—	—	—	256	4,40	63	70	17,0	—
382,5	4,58	15,69	5,43	0,837	266	—	—	84	14,0	90,0
427,5	4,78	15,65	5,42	0,876	308	—	—	82	15,0	103,0
429,0	4,42	15,98	5,10	0,860	284	—	—	76	15,8	97,0
421,5	3,20	16,99	4,15	0,760	202	—	—	89	11,0	75,4
532,0	3,16	17,34	3,71	0,843	251	—	—	88	16,0	87,0
434,0	3,54	16,54	4,63	0,758	228	—	—	90	11,0	84,9
567,0	2,80	17,62	3,46	0,800	233	—	—	92	19,0	84,8
363,0	3,88	—	—	—	207	8,20	105	78	11,0	—
373,0	3,37	—	—	—	188	4,20	47	88	13,0	—
363,0	3,27	—	—	—	180	7,50	80	94	11,0	—
292,0	3,69	—	—	—	164	5,60	77	73	19,0	—
319,0	3,60	—	—	—	169	3,20	47	68	10,5	—

dialen Debits in diesem Moment mitbegonnen hat, während der Arm für die übrige Dauer

auch das Blut arm an Kohlensäure sind. STRASSER und KUTHY haben übrigens schon 1896 festgestellt, daß der Urin nach kalten Bädern alkalisch wird. Man muß jedoch darauf hinweisen, daß es nicht ausgeschlossen ist, daß er sogar saurer als normalerweise werden kann, nämlich sobald die zirkulatorische Verlangsamung die Nieren selbst erreicht.

f) *Die ausgeatmete Luft, das kardiale Debit.* Man wird im letzten Kapitel sehen, daß man das kardiale Debit durch ein Eintauchen des Unterarmes in ein Bad von 45° verdoppeln kann. Tabelle 31 demonstriert, daß bei einem kalten lokalen Bad dasselbe Phänomen, wenn auch nicht in so starkem Maße auftritt. Die beiden Bestimmungen bei Fall 8, 9 und 10 sind am selben Tage, unter denselben Bedingungen mit zwei Stunden Intervall gemacht worden. Wie bei jeder Verlangsamung der Zirkulation, so beobachtet man auch hier eine Vergrößerung der Unterschiede zwischen CO₂ alveolar und der venösen Spannung dieses Gases. Der Sturz des systolischen Debites ist andererseits vor allem verantwortlich für den Sturz des kardialen Debites; schließlich ist auch die Lungenventilation ganz allgemein gesteigert. Der respiratorische Quotient wird höher wie bei der künstlichen Atmung und auch der Grundumsatz steigt an. Dieselben Beobachtungen für den respiratorischen Quotienten und den Grundumsatz sind schon längst bei allgemeinen kalten Bädern beobachtet worden (LOEWY 1890, SPECK 1892, JOHANNSON 1896, RUBNER 1902).

g) *Das p_H.* Auf Tabelle 32 ersieht man deutlich die Erhöhung des mit der HASSELBACHSchen Formel errechneten p_H im arteriellen Blut während eines kalten lokalen Bades und den Sturz des venösen p_H, sowohl in dem Arm, der in das Bad eintauchte, als auch im andern und im gemischten venösen Blut.

Tabelle 32. Werte des arteriellen und des venösen p_H während lokaler kalter Bäder.

1	2	3	4	5	6	7	Bemerkungen
Fall	Bedingungen	Arteriell p _H	p _H in gemischtem venösen Blut	Differenz zwischen 3 und 4	p _H des venösen Armbutes	Differenz zwischen 3 und 6	
9	Normale	7,36	7,31	0,05	7,32	0,04	—
	Kaltes Bad	7,39	7,31	0,07	7,26	0,13	—
	„ „	—	—	—	7,26	0,13	Andere Arm
10	Normale	7,37	7,32	0,05	7,33	0,04	—
	Kaltes Bad	7,39	7,32	0,07	7,19	0,20	—
	„ „	—	—	—	7,22	0,17	Andere Arm
8	Normale	7,28	7,23	0,05	—	—	—
	Kaltes Bad	7,31	7,24	0,07	—	—	—
11	„ „	—	—	—	7,29	—	Andere Arm
	„ „	—	—	—	7,29	—	—
20	Normale	7,37	7,34	0,03	—	—	—
	Kaltes Bad	7,37	7,32	0,05	—	—	—
21	Normale	7,37	7,33	0,04	—	—	—
	Kaltes Bad	7,43	7,34	0,09	—	—	—

des Kreislaufsystems. In der Tat finden sich alle Faktoren dieser partiellen Acidose auch hier wieder: 1. die Erhöhung der Hämoglobinkonzentration; 2. die Erhöhung der Kohlensäurespannung sowohl im Arm, der der Kälte ausgesetzt ist, als auch im anderen. Die zirkulatorische Verlangsamung auch im anderen Arm ist übrigens deutlich durch die Cyanose, die mit der Farbe des im Experiment befindlichen Armes kontrastiert.

Die Natur der *arteriellen Alkalose* ist genügend in den vorhergegangenen Kapiteln besprochen worden. Es kann sich nicht um eine fixierte Alkalose handeln, da die alveoläre Kohlensäurespannung sich vermindert, der respiratorische Quotient höher wird, die Ventilation immer gesteigert ist, und die Bicarbonatkonzentration im arteriellen Blut vermindert ist.

Die Übertventilation, die diese Alkalose mit sich bringt, ist nicht durch den Schmerz bedingt: Ein Schmerz besteht nur in den ersten 2—3 Minuten des Experimentes. Außerdem sank die Temperatur des Bades niemals unter 8—9°, um diese Fehlerquelle auszuschließen. Die gesteigerte Ausscheidung von CO₂ ist vielmehr durch die zirkulatorische Verlangsamung im Bulbus bedingt, die eine Anhäufung der H-Ionen hervorruft, worauf das Atemzentrum dann mit der Übertventilation reagiert. *Im Grunde genommen ist es dasselbe Phänomen, das bei den dekompensierten Herzkranken auftritt.* Man muß aber darauf hinweisen, daß diese Verlangsamung nicht alle Teile des Körpers im gleichen Maße betrifft; da der Urin alkalisch bleibt, kann man vielmehr schließen, daß die Nieren nicht davon betroffen werden.

Die Alkalinität des Urins während der kalten Bäder ist vielleicht durch den Antagonismus der Hautzirkulation und der Nieren zu erklären. Ich werde noch beschreiben, daß man bei Herzkranken die abdominale Zirkulation durch Auflegen eines heißen Sandsackes oder einer heißen Kompresse beschleunigen kann, und daß dann der Urin schnell alkalisch wird, und das Verhältnis N-Stickstoff zu HNN₃ sich vermindert. Dieses Phänomen allein könnte vielleicht schon Licht auf die Urinveränderungen bei kalten lokalen Bädern werfen.

Ich habe *keine genaue Erklärung für die Unfähigkeit des Gewebes, den Sauerstoff des Blutes zu absorbieren.* Dasselbe Phänomen ist unabhängig von mir, von GOLDSCHMIDT und LIGHT (1923) beobachtet worden, zu einer Zeit, als diese Untersuchungen eben abgeschlossen waren. Es handelt sich um eine beträchtliche Verminderung der Gewebsverbrennungen, die auch auftritt, wenn man während eines kalten Bades die venöse Zirkulation mit einer Staubinde unterbricht. Proportional mit der Dauer des Bades steigt die Unfähigkeit des Gewebes, zu verbrennen. Vom ersten Augenblick an ist die Haut frisch rot, während die Oxyhämoglobinsättigung des venösen Blutes erst im Verlauf des Bades zunimmt.

Zusammenfassung.

1. Im Verlauf von kalten lokalen Bädern findet man alle Erscheinungen einer experimentellen oder klinischen Zirkulationsverlangsamung, nämlich eine Zunahme der Konzentration des Blutes an Hämoglobin, gleichzeitig mit einer Vermehrung der freien Kohlensäurespannung und einem Sturz der Alkalireserve. Alles, sowohl in dem im Experimente befindlichen Arm, als auch im anderen.

2. Während der lokalen kalten Bäder findet sich das arterielle Blut im Zustand einer gasförmigen Alkalose, die sich durch die Vermehrung der

Lungenventilation mit Erhöhung des respiratorischen Quotienten, durch den Sturz der alveolären Kohlensäure, des arteriellen Bicarbonates und durch Ausscheidung eines alkalischen Urins äußert.

3. Aus 5 Untersuchungen bei verschiedenen Patienten geht hervor, daß während der kalten Bäder das kardiale Debit vermindert ist, was die arterielle Alkalose erklärt. Das Atemzentrum antwortet mit Übertventilation auf die zirkulatorische Kreislaufverlangsamung im Bulbus.

4. Die Gewebe, die der Kälte ausgesetzt sind, sind unfähig, den Sauerstoff zu absorbieren; das venöse Blut, das aus ihnen zurückfließt, kann auf die Länge der Zeit hin ebenso sauerstoffgesättigt sein wie das arterielle.

3. Die Behandlung der kardialen Erkrankungen und ihr Einfluß auf das Säurebasengleichgewicht.

Wenn es stimmt, daß die zirkulatorische Verlangsamung die Ursache aller der Veränderungen des Säurebasengleichgewichtes ist, die wir eben gefunden haben,

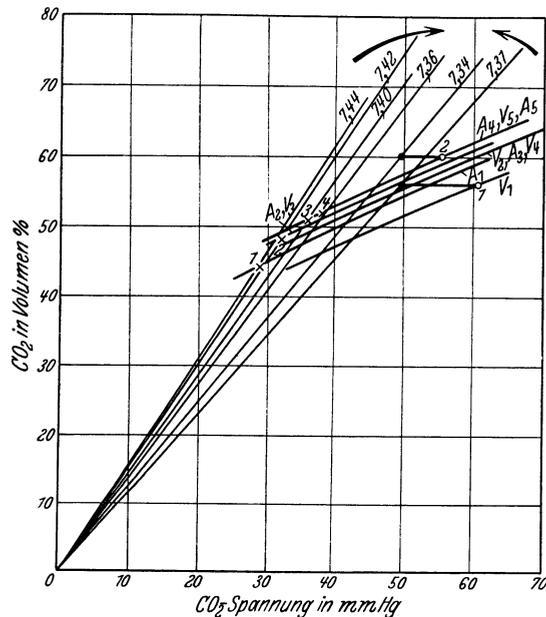


Abb. 34. Fall 1. A₁ arterielle Kurve am 7. 11. 24 während der Dekompensation, V₁ venöse Kurve, A₂ arterielle Kurve am 12. 11. 24 nach Digitalisbehandlung, V₂ venöse Kurve am 12. 11. 24 nach Digitalisbehandlung, V₃ venöse Kurve am 17. 11. 24 nach Digitalisbehandlung, A₃ arterielle Kurve am 25. 11. 24 bei Vorhofflimmern, V₄ venöse Kurve am 25. 11. 24 bei Vorhofflimmern, A₄ arterielle Kurve am 3. 12. 24 nach Kompensation, V₄ venöse Kurve am 3. 12. 24 nach Kompensation, A₅ arterielle Kurve am 11. 12. 24 nach Kompensation, x₁ CO₂ arterielles 7. 11. 24 während der Dekompensation, x₂ CO₂ arterielles 12. 11. 24 nach Digitalis, x₃ CO₂ arterielles 3. 12. 24 nach Dekompensation, x₄ CO₂ arterielles 11. 12. 24 nach Dekompensation, o₁ CO₂ des venösen Blutes am 7. 11. 24 während einer Dekompensation, ●₁ CO₂ des venösen Blutes am 7. 11. 24 während einer Dekompensation korrigiert, o₂ CO₂ des venösen Blutes am 3. 12. 24 nach Kompensation, ●₂ CO₂ des venösen Blutes am 3. 12. 24 nach Kompensation korrigiert.

so ist es klar, daß eine gründliche Therapie bei Herzkranken alle diese Dinge wieder verändern muß.

Die Tabelle 33 und die Abb. 34—38 demonstrieren diese Tatsache.

Der Fall I ist in bezug auf mehrere Gesichtspunkte interessant. Man sieht, daß nach einer ersten Digitalisbehandlung die arterielle Kurve sich erhöht, die dann

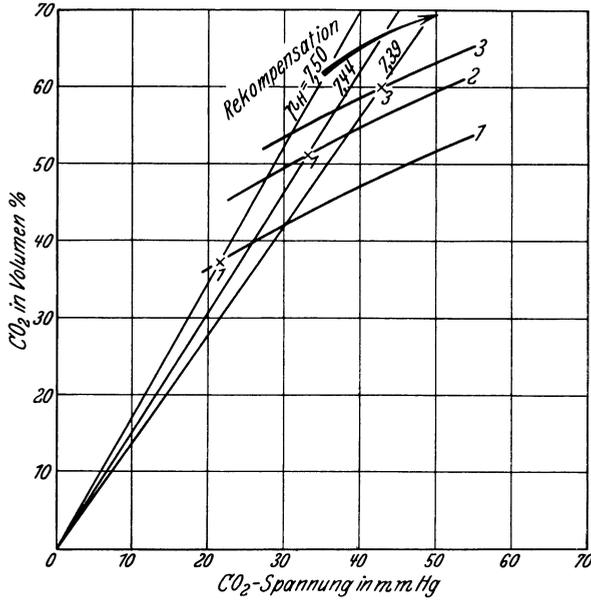


Abb. 35. Fall 2. 1. arterielle Kurve am 16. 12. 24 während der Dekompensation, 2. arterielle Kurve am 15. 1. 25 während der Wiederkompensation, 3. arterielle Kurve am 24. 2. 25 während der Wiederkompensation, \times_1 CO₂ arteriell am 16. 12. 24 während der Dekompensation, \times_2 CO₂ arteriell am 15. 1. 25 während der Wiederkompensation, \times_3 CO₂ arteriell am 24. 2. 25 während der Wiederkompensation.

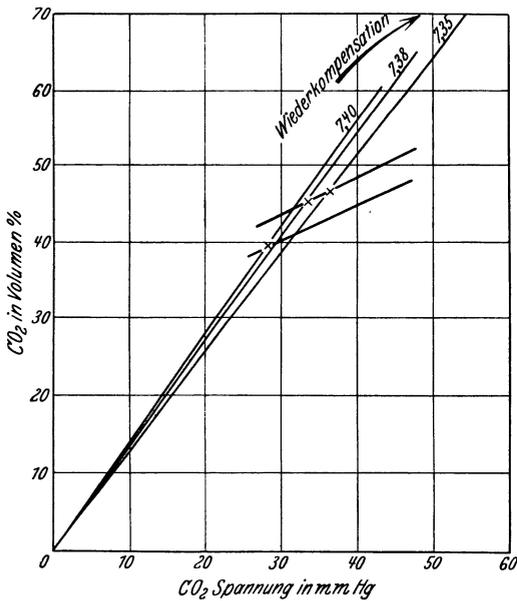


Abb. 36. Fall 16. Veränderungen der alveolären Kohlen-säure, Veränderungen der arteriellen Kohlen-säure, Veränderungen des arteriellen p_H, Veränderungen der Alkalireserve während der Wiederkompensation.

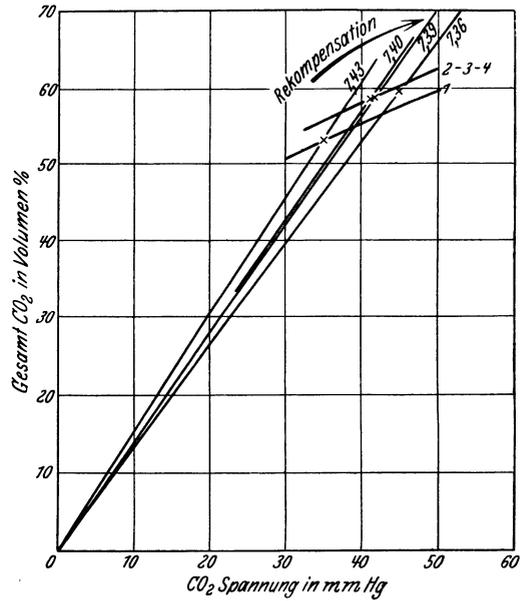


Abb. 37. Fall 17. 1. arterielle Kurve am 2. 11. 25, 2. 3. arterielle Kurve am 18. 11. 25 bis 1. 12. 25 bis 3. 12. 25 während der Dekompensation, \times CO₂ arteriell in bezug auf die alveolare Spannung.

von der Erhöhung der venösen gefolgt ist. Die arterielle Alkalose und die venöse Acidose nehmen ab. Im Augenblick des Auftretens von Vorhofflimmern ohne Behandlung senken sich dann diese beiden Kurven wieder und überlagern sich. Schließlich werden sie durch eine Chinidinkur wieder höher.

Abb. 34 zeigt den umgekehrten Weg; das arterielle p_H sinkt während der Rekompensation und das venöse steigt an. Beide Werte nähern sich im selben Maße, wie der Kreislaufzustand sich bessert.

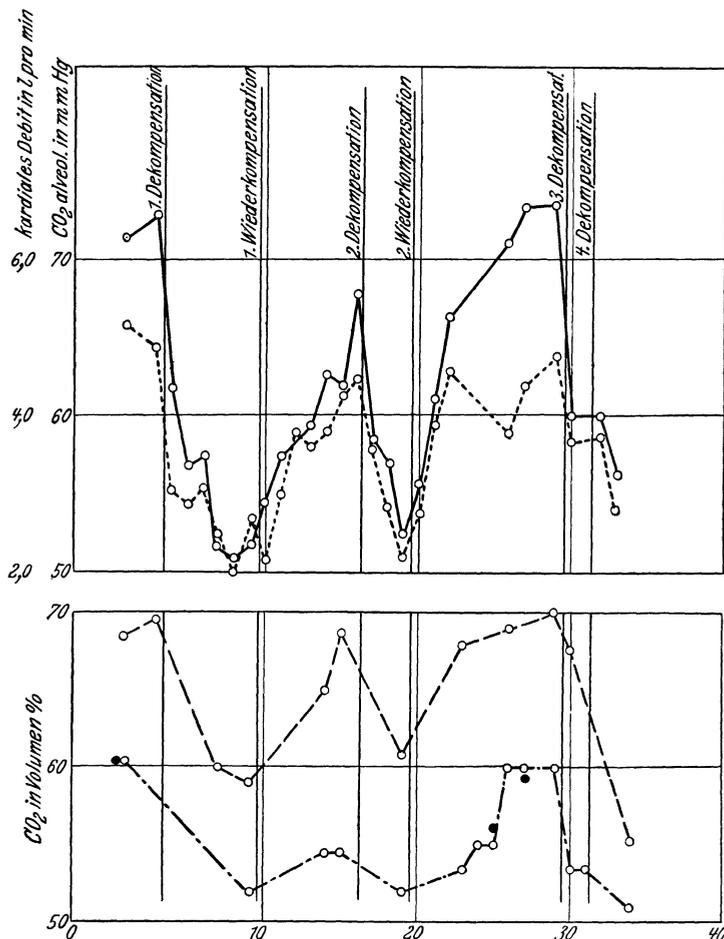


Abb. 38. Alveolarluft und Gase des Blutes bei aufeinanderfolgenden kardialen kompensierten und dekompenzierten Phasen.

Man achte auch auf die *Oszillation der Oxyhämoglobinsättigung des venösen Blutes*. Dieses Blut ist um so besser mit Sauerstoff gesättigt, je besser die Kompensation ist. Man sieht, daß die Oxyhämoglobinsättigung zurückfällt, wenn das Vorhofflimmern auftritt (25. 11. 24). Die Tabelle 33 und Abb. 34 demonstrieren auch die progressive Erhöhung der arteriellen Kohlensäure während der Rekompensation.

Bei den Fällen 2, 16 und 18 ist es nicht möglich gewesen, die Veränderungen im Blute regelmäßig zu verfolgen. Das venöse Blut hat nur zweimal ohne Stauung entnommen

werden können, aber die Untersuchungen mit dem arteriellen Blut sind ebenso instruktiv. Alle Beobachtungen von Fall 1 wiederholen sich; bei der Rekompensation verschwindet die Alkalose, während die alveoläre Kohlensäure, die arterielle Kohlensäure und die Dissoziationskurve wieder ansteigen.

Abbildung 35 und 37 der Fälle 2 und 17 bringen ein neues Argument für die Theorie bei Emphysematikern mit noch elastischem Thorax; die zirkulatorische Verlangsamung hat die Kurve beträchtlich sinken lassen, so daß das charakteristische Zeichen der Emphysematiker, nämlich die Erhöhung der Alkalireserve vollkommen verschwand.

Während der Rekompensation steigt die Alkalireserve wieder über die Norm an, was man nach den klinischen Erscheinungen des Emphysems voraussehen konnte; die Werte der alveolären und der arteriellen Kohlensäure tun dasselbe. Das arterielle p_H kommt langsam wieder zur Norm zurück.

Der Fall 8 hat ein ganz besonderes Interesse, denn bei ihm sind alle Veränderungen des Säurebasengleichgewichtes vom ersten Tag an mit dem kardialen Debit kontrolliert worden.

Die Abb. 38 stellt in einer frappanten Weise die ganze physiopathologische Geschichte dieser Kranken dar. Um sich ein genaues Bild zu machen, wird es gut sein, sich an die klinischen Erscheinungen zu erinnern.

Die Abb. 38 zeigt klar die Oscillationen der alveolären Kohlensäure, sowie der arteriellen des kardialen Debites und der arteriellen und venösen Alkalireserve. Man wird sich auch des klinischen Wertes dieser biologischen Untersuchungen im Verlauf einer kardialen Dekompensation bewußt.

Es wird jedoch gut sein, verschiedene Beobachtungen zu wiederholen. Zunächst bemerkt man, daß während der kardialen Dekompensation die alveoläre Kohlensäure und die arterielle sich beträchtlich vermindern, aber daß die arterielle Alkalireserve zurückbleibt, wie wir es schon für die Emphysematiker mit starrem Thorax beschrieben haben. Das kardiale Debit wird regelmäßig während der verschiedenen Dekompensationsphasen vermindert. Die Digitalisbehandlung läßt es wieder ansteigen. Der Teil von Tabelle 33, der sich mit dem kardialen Debit dieses Patienten beschäftigt, zeigt einige interessante Beobachtungen.

1. Die Differenz zwischen der Spannung der arteriellen Kohlensäure und der venösen wird immer größer, was einerseits dem Sturz der arteriellen Kohlensäure entspricht, und andererseits durch die verlangsamte Zirkulation der Kohlensäureanhäufung in den Capillaren bedingt ist. Die Differenz der beiden Spannungen, die bei normalem kardialen Debit 3,7 war, erreicht 9,8, wenn das kardiale Debit auf 2,2 l pro Minute sinkt.

2. Während der Rekompensation vermindert sich dieser Unterschied progressiv. Die alveoläre Kohlensäure häuft sich wieder an, und wenn die Stauung aufhört, so speichern die Capillaren nicht mehr soviel Kohlensäure auf, und dadurch wird die Spannung dieses Gases im gemischten venösen Blut vermindert.

Die erste Rekompensation bietet aber eine Besonderheit, auf die wir eingehen müssen. Man sieht auf Tabelle 33 und auf Abb. 34, daß unter dem Einfluß von Digitalis die Alveolarluft und die arterielle Kohlensäure wieder auf den Ausgangspunkt zurückkommen, aber: 1. steigt die Kurve des arteriellen Blutes nur sehr wenig an; 2. erreicht auch das kardiale Debit trotz der verschiedensten Medikamente nicht sein ursprüngliches Niveau; 3. bleibt der Unterschied zwischen der arteriellen und der venösen gemischten Kohlensäure 5,6 anstatt zur Norm, zu 3,7, zurückzukehren.

Die Krankengeschichte zeigt uns, daß zu diesem Zeitpunkt trotz des Verschwindens der Ödeme eine Albuminurie ohne Zylinder auftritt, die auch weiter fortbesteht, daß außerdem die Leber groß, hart und schmerzhaft bleibt.

Es scheint, daß in allen diesen Phänomenen *die Erklärung für diese Anomalie* zu finden ist:

a) Unter dem Einfluß von Digitalis verursacht das Atemzentrum eine Wiederansammlung der Kohlensäure in der Alveolarluft und im arteriellen Blut.

b) Obgleich sie in den Extremitäten verschwunden ist, besteht die Stase im Abdomen fort. Durch diese Tatsache ist es zu erklären, daß ein Teil des Blutes, das aus den Teilen kommt, wo die Zirkulation noch geschädigt ist, sich mit dem übrigen mischt und so die Kohlensäurespannung dieses Blutes noch nicht normal werden kann, trotz Digitalis. Das erklärt auch, warum trotzdem die alveoläre Kohlensäurespannung auf ihren Anfangswert zurückgekommen ist und die Differenz immer noch 5,6 Vol.-% zwischen arteriellem und venösen Blut beträgt, anstatt 3,7.

c) Das erklärt ferner, warum die Dissoziationskurve des arteriellen Blutes nur ungenügend ansteigt (s. Abb. 38). In der Tat gelingt es dem Bicarbonat im Gebiete der Stase nicht so, wie in der Peripherie, vom Gewebe in das Blut überzutreten.

d) Eine weitere Erfahrung bestätigt die Wahrscheinlichkeit dieser Erklärung. Wenn man ein Säckchen mit heißem Sand auf das Abdomen dieser Leute legt, und an die Zirkulation im Abdomen verbessert, so sieht man die Dissoziationskurve bis zur Norm ansteigen.

Angesichts dieser Tatsachen kann man schließen, daß die *Zirkulation in diesen Fällen „kurzgeschlossen“ ist, gewisse Zonen des Kreislaufes verbleiben in Stauung neben anderen, die ihre normale Zirkulation wieder angenommen haben.* Vielleicht ist auch das Phänomen der „barrage“ der Kliniker bei einer Digitalisbehandlung so zu erklären.

Übrigens tritt bei der zweiten Rekompensation dieses Phänomen nicht wieder auf. Gleichzeitig mit der Wiederansammlung der arteriellen und der alveolären Kohlensäure erreicht auch die Dissoziationskurve ihr normales Niveau, die Differenz zwischen arterieller und venöser Kohlensäure wird normal und das kardiale Debit nimmt seinen gewöhnlichen Wert wieder an. Die Albuminurie und die Lebervergrößerung sind verschwunden.

3. Eine andere Tatsache ist die geringe Veränderung, die durch die Menge der Ausatemungsluft hervorgerufen wird, während der Dekompensation. Dieser Patient gehört in die Kategorie der Emphysematiker mit starrem Thorax, die wir schon öfter hier erwähnt haben. Die Thoraxausdehnung dieses Patienten war nur 1,5 cm und seine Vitalkapazität hat niemals 1600 cm³ überschritten. Es ist übrigens bemerkenswert, daß während der langen Beobachtung das arterielle p_H sich kaum nennenswert veränderte.

Von 7,27, dem p_H während der Perioden der Rekompensation, steigt es nicht über 7,31 während den verschiedenen dekompensatorischen Phasen.

Zum Schluß des Kapitels möchte ich nur bemerken: 1. während den verschiedenen dekompensatorischen und kompensatorischen Phasen ist der Puls immer gleich geblieben und der Sturz des kardialen Debits ist lediglich eine Folge des Sturzes des systolischen Debits; 2. die klinischen Zeichen der Ödeme treten erst auf, wenn das kardiale Debit schon um 50% vermindert ist.

Zusammenfassung: 1. Die Behandlung der Herzkranken läßt die Störungen des Säurebasengleichgewichtes verschwinden, oder vermindert sie wenigstens,

nämlich: a) die arterielle Alkalose; b) die venöse Acidose; c) den Sturz der alveolären Kohlensäure; d) der arteriellen Kohlensäure; e) der arteriellen und der venösen Alkalireserve.

2. Die Dissoziationskurve der arteriellen Kohlensäure kann sich während der Dekompensation im selben Maße, wie die des venösen Blutes vermindern, obgleich sie es gewöhnlich nur in geringerem Maße tut.

3. Es besteht für ein bestimmtes Individuum ein recht enger Parallelismus zwischen dem kardialen Debit einerseits und der alveolären Kohlensäure, sowie der Alkalireserve und der Kohlensäure des arteriellen Blutes andererseits (Abb. 38).

4. Der Einfluß heißer lokaler Bäder; die lokale Wirkung; die allgemeine Wirkung.

MEAKINS und DAVIES haben gezeigt (1920): Taucht man den Unterarm einer Versuchsperson in ein Bad von 45°, so hat das aus diesen Partien zurückströmende Blut, durch die Vermehrung der Zirkulation, die Oxyhämoglobinsättigung und den Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes.

In der Folge haben MEAKINS, FETTER und ich selbst dasselbe Phänomen bei Kranken mit Mitralstenose festgestellt (1923). Unter der Wirkung eines Bades von 45° wurde das Blut eines Unterarmes wieder arteriell; auch die Dissoziationskurve dieses Blutes, die vorher durch die Stase erniedrigt war, erreichte wieder die Höhe der arteriellen Kurve, was bewies, daß der vorhergegangene Sturz durch die Stase bedingt war. Ich habe diesen Versuch bei verschiedenen Patienten gemacht, die Resultate sind auf den Tabellen 34, 35, 36, 37 und 38 dargestellt.

a) *Die Wirkung von lokalen, heißen Bädern.* Diese Versuche fügten den Beobachtungen, die MEAKINS, FETTER und ich selbst bei Kranken mit Mitralstenose gemacht haben, nichts Neues hinzu. Während des Bades wurde das venöse Blut wieder arteriell und seine Kurve stieg an. Sein p_H erhöht sich ebenfalls beträchtlich.

b) *Allgemeine Wirkung der heißen Bäder.* Vom Beginn dieser Versuche an habe ich mich von der sekundären, aber recht wichtigen Wirkung der heißen, lokalen Bäder überzeugen können.

Sofort nach Eintauchen eines Unterarmes in ein heißes Bad steigt die Pulsfrequenz an, erreicht nach einigen Minuten ein Maximum, das sie während der ganzen Dauer des Bades beibehält.

Außerdem füllen sich alle Venen des Handrückens, des Unterarmes sowie der Beine beträchtlich, einerlei, welches die Temperatur des Laboratoriums sein mag. Die Patienten waren während des Versuches vollkommen entkleidet und die Temperatur des Laboratoriums wurde konstant gehalten. Es war also von vornherein wahrscheinlich, daß diese Bäder eine ganz allgemeine Wirkung auf den Kreislauf haben. Die verschiedensten Beobachtungen konnten das beweisen.

1. *Die Gase des Blutes.* Taucht man einen Unterarm in ein heißes Bad, so wird nicht nur das venöse Blut dieses Armes wieder arteriell, sondern auch das des anderen Armes steigert seine Oxyhämoglobinsättigung, während sich sein Gehalt an Kohlensäure vermindert (Fall 6 und 13 auf Tabelle 34).

Tabelle 34. Der Einfluß von heißen lokalen Bädern auf die Gase des venösen Blutes.

Fall	Datum	Bedingungen	CO ₂ in Vol.-% des arteriellen Blutes bei 40 mmHg CO ₂	Venöses Blut					
				CO ₂	absor- bierte O ₂ - Vol.-%	Sauer- stoff- kapa- zität Vol.-%	Sätti- gung in 100	Alkal- reserve bei 40mmHg CO ₂	pH
6	4. 12. 22	Normale	51,0	57,2	13,05	20,30	35,0	47,5	7,27
	4. 12. 22	Bad d. Unterarmes 45°	—	46,5	1,23	20,80	94,0	51,0	7,42
	26. 12. 22	Normale	—	61,7	15,0	21,15	29,0	46,5	7,22
13		Blut des linken Armes während Bad d. r. Ar.	—	53,4	6,67	21,13	68,4	51,5	7,37
	28. 12. 22	dasselbe	—	—	—	—	—	51,0	—
	5. 4. 23	Normale	51,0	—	—	—	—	47,0	—
	5. 4. 23	Bad Unterarm bei 45°	—	—	—	—	—	51,0	—
	7. 6. 23	Normale	—	67,0	12,22	17,34	29,5	—	7,15
	7. 6. 23	1 Fuß bei 43°	—	60,0	10,40	18,12	42,6	—	—
	7. 6. 23	2 Füße bei 43°	—	58,0	7,88	17,13	54,0	—	—
	20. 6. 23	Normale	—	62,0	11,78	17,20	31,5	—	—
	4. 7. 23	Unterarm 45°	—	51,4	0,41	17,66	97,6	—	7,34
	6. 7. 23	Blut aus Arm rechts bei Bad links	—	55,5	2,38	18,70	87,2	—	—
9	10. 3. 24	Normale	51,5	61,7	10,25	17,50	41,5	51,5	7,26
	10. 3. 24	2 Beine 45°	—	51,6	1,92	19,86	90,0	—	7,33
8	5. 10. 23	Normale	—	—	—	—	—	57,0	—
	5. 10. 23	Blut aus linkem Arm bei rechtem Bad	—	—	—	—	—	59,0	—
	9. 10. 23	Blut aus rechtem Arm bei linkem Bad	—	—	—	—	—	59,0	—
1	17. 10. 23	Normale	—	—	—	—	—	57,0	—
	7. 11. 24	Normale	—	55,9	16,10	20,69	22,1	45,0	7,29
7	7. 11. 24	2 Beine bei 45°	—	47,0	2,93	20,44	85,6	55,0	7,43
	14. 11. 24	Normale	—	68,9	9,10	20,0	54,5	—	—
	14. 11. 24	2 Beine bei 45°	—	62,4	5,07	20,04	74,7	—	—

Ist ein Unterarm in heißes Wasser getaucht, so steigt auch die Dissoziationskurve des Blutes aus dem gegenüberliegenden Arm (Fall 6 und 8, Tabelle 34).

Es ist bekannt, daß in den eben beschriebenen Zuständen eine *reflektorische Vasodilatation die Zirkulation im anderen Arm begünstigt* und man mußte sich fragen, ob diese Zunahme der Zirkulation sich nicht etwa nur auf den anderen Arm beschränke. Das stimmt nicht; taucht man ein Bein bis zum Knie in ein Bad von 43 oder 45°, so steigt auch die Oxyhämoglobinsättigung des venösen Armblutes und sein Kohlensäuregehalt wird vermindert. Wenn beide Beine eingetaucht sind, wird das Phänomen noch deutlicher (Fall 9, 1 und 7 auf Tabelle 34).

Schließlich steigt unter denselben Bedingungen die *Alkalireserve des Armblutes an* (Fall 1, Tabelle 34).

Aus diesen verschiedenen Tatsachen folgt, daß die Beschleunigung der Zirkulation eine allgemeine ist, das Studium des kardialen Debits ist übrigens ein direkter Beweis.

2. *Das kardiale Debit.* Bei Kranken, die an einer Verlangsamung der Zirkulation leiden, genügt es, einen Unterarm in ein Bad von 45° zu tauchen, um das

Tabelle 35. Der Einfluß heißer

Fall	Datum	Alveoläre CO ₂		Venöse Kohlen- säurespannung		Differenz zwi- schen arterieller und venöser Kohlensäure in Volumen pro 100	Ausge- atmete Luft pro Stunde (Liter)	CO ₂ pro 100	O ₂ pro 100
		pro 100	mm Hg	pro 100	mm Hg				
3	20. 3. 23.	4,46	31,6	5,96	42,2	5,65	480,0	2,62	18,05
	27. 3. 23	4,79	34,0	5,78	41,0	3,7	637,9	2,87	17,70
	28. 3. 23	4,48	31,7	5,95	42,1	5,6	482,0	3,01	17,63
6	18. 12. 22	4,76	32,9	6,35	43,9	5,4	575,0	2,44	—
	19. 12. 22	5,09	35,2	6,54	45,3	5,2	582,5	2,37	—
	20. 12. 22	5,44	37,3	6,32	43,3	3,0	594,0	2,53	—
12	29. 1. 23	5,21	36,9	6,82	48,3	5,4	470,0	2,71	—
	30. 1. 23	5,32	37,7	6,86	48,5	5,1	470,0	2,67	—
	31. 1. 23	5,55	39,3	6,63	46,9	3,5	—	—	—
13	18. 4. 23	6,00	42,3	6,88	48,5	2,8	408,0	3,63	16,73
	20. 4. 23	5,91	41,1	7,17	49,9	4,1	365,0	3,43	16,97
	25. 4. 23	6,10	42,9	7,44	52,3	4,2	310,0	3,86	16,28
	24. 5. 23	5,86	41,4	7,20	50,9	4,2	325,0	3,48	16,60
	28. 5. 23	6,18	43,5	7,17	50,5	3,1	445,0	3,45	17,04
16	20. 6. 25	5,14	36,4	6,11	43,2	3,8	502,5	2,39	18,28
	19. 6. 25	5,05	35,75	5,77	40,85	3,1	573,0	2,19	18,27

kardiale Debit zu verdoppeln. Auf Tabelle 35 sind einige typische Beispiele dargestellt.

Dieser Anstieg des kardialen Debits ist von interessanten Veränderungen des Zirkulationssystems und des Atemsystems begleitet, hauptsächlich der Alveolarluft, der Kohlen säurespannung des venösen Blutes, der Ausatemluft usw.

Bestimmt man die alveoläre Kohlen säurespannung vor einem heißen Bade und dann während der ersten Minuten des Bades, so sieht man, daß sie kontinuierlich ansteigt, um nach 25 Minuten ein Maximum zu erreichen, das sie während der gesamten weiteren Dauer des Bades beibehält. Tabelle 36 stellt einige Beispiele dar. Um einen richtigen Wert für das kardiale Debit zu erhalten, ist es jedoch notwendig, mindestens 25 Minuten nach Beginn abzuwarten.

Die Kohlen säurespannung des gemischten venösen Blutes wird während der lokalen heißen Bäder deutlich erniedrigt (Tabelle 35). Durch die Vermehrung des kardialen Debits häuft sich die Kohlensäure nicht in solchen Mengen wie während der Stase in den Capillaren an, was die Spannung dieses Gases im gemischten venösen Blut vermindert. Die beiden Werte: CO₂ alveolär und CO₂ des venösen Blutes, nähern sich also. Im Grunde genommen ist es dasselbe Phänomen, wie es schon im vorigen Kapitel über die Digitalisbehandlung beschrieben wurde.

Man bemerkt außerdem, daß in neun Zehntel aller Fälle das Ansteigen des kardialen Debits durch eine Erhöhung des systolischen Debits bedingt ist.

Der Gaswechsel in den Lungen und in den Geweben.

lokaler Bäder auf das kardiale Debit.

Absorbierte O ₂ pro 100	R. Q.	Ausgeatmete CO ₂ pro Minute	Kardiales Debit Liter pro Minute	Systolisches Debit in cm ³	Puls	Atmung pro Minute	Calorien pro Stunde	Bedingungen
2,96	0,87	187	3,30	27	121	16	63	Normale
3,34	0,84	266	7,18	50	141	20	91	1 Unterarm bei 45°
3,39	0,87	218	3,89	33	115	16	73	Normale
—	—	209	3,88	46	85	20	—	„
—	—	204	3,92	46	85	20	—	„
—	—	223	7,45	79	94	21	—	1 Unterarm bei 45°
—	—	187	3,46	43	80	14,5	—	Normale
—	—	184	3,60	42	88	18	—	„
—	—	—	—	—	102	19	—	1 Unterarm bei 45°
4,36	0,82	221	7,89	89	89	15,5	78	1 Unterarm bei 45°
4,11	0,82	180	4,39	59	74	16	63	Normale
4,78	0,80	179	4,26	64	80	14	64	„
4,47	0,77	173	4,12	60	68	16	64	„
4,02	0,85	229	7,38	82	90	19,5	78	1 Unterarm bei 45°
2,73	0,86	183	4,75	58	81	17	61	Normale
2,80	0,77	188	6,0	65	92	20	69	1 Unterarm bei 45° alveoläre Kohlen- säure unmittelbar vor dem Bad = 4,9 pro 100

Was die Menge der ausgeatmeten Luft angeht, so steigt sie immer in beträchtlichem Maße an (Tabelle 35). Diese Steigerung ist ohne Zweifel das Resultat verschiedener Einwirkungen. Es genügt, die hauptsächlichsten zu erwähnen. Eine geht deutlich aus Tabelle 35 hervor, der Grundumsatz steigt in beträchtlichem Maße. Um den Einfluß der heißen Bäder auf den Grundumsatz deutlich zu erkennen, habe ich ihn bei Fall 6 zunächst unter gewöhnlichen Bedingungen bestimmt, und zwar in bequemer sitzender Stellung, dann während einem heißen Bad (43°) eines Unterarmes. Unter diesen Umständen stieg der Grundumsatz von 0% auf + 10% an; die Alveolarluft besaß vor dem Bade eine Spannung von 34,8 mm Hg und während des Bades eine Spannung von 36,8 mm Hg.

Andererseits besitzt das Blut, das zum Bulbus kommt, wie man bald sehen wird, eine höhere Temperatur als zuvor. Dieser Faktor muß auf dem Wege über das Atemzentrum auf die Lungenventilation einwirken. C. HEYMANS und LADON (1925) haben gezeigt, daß die künstliche und kontinuierliche Erhöhung der Temperatur des Blutes, das zu einem isolierten Hundekopf strömt, die Atmung regelmäßig und progressiv ansteigen läßt.

3. *Die arterielle Spannung.* Der Blutdruck, der mit dem Pachon gemessen wurde, hat niemals nennenswerte Schwankungen während der heißen lokalen Bäder gezeigt. Wenn man vielleicht auch manchmal in dem badenden Arm und im entgegengesetzten eine leichte Erhöhung von 1 cm Hg feststellen kann,

Tabelle 36. Die alveoläre Kohlensäure in Prozenten vor und nach einem heißen lokalen Bad.

Fall	Bedingungen	Moment der Entnahme der Alveolarluft						40—50' und mehr
		vor	1—5'	5—15'	15—20'	20—25'	25—30'	
13	1 Unterarm 40°	6,13	—	—	—	6,17	6,18	—
	1 Hand 40°	6,05	—	6,05	—	6,05	—	—
	1 Hand 48°	6,11	6,10	—	—	6,23	6,23	—
	1 Unterarm 45°	5,92	5,96	—	—	6,17	6,20	6,17
	1 Hand 45°	—	5,85	—	—	5,96	—	5,95
6	1 Unterarm 45°	4,75	—	—	—	—	—	5,05
	1 Unterarm 45°	5,15	—	—	5,26	—	—	5,44
	1 Unterarm 45°	5,01	—	—	—	—	5,30	—
16	1 Unterarm 43°	4,92	4,92	4,88	4,89	5,01	5,17	5,10
12	1 Unterarm 45°	5,37	—	—	—	5,55	—	5,55

so ist andererseits eine Vergrößerung der Pulsschwankungen regelmäßig. Man sieht auf Abb. 37 und 38 zwei Beispiele, die die Eigenschaften des Blutdruckes während der heißen lokalen Bäder deutlich zeigen.

4. *Puls und Körpertemperatur.* Es bleibt uns nun noch, den Einfluß der heißen lokalen Bäder auf den Puls und die Temperatur des Körpers zu untersuchen. Während dieser Bäder verändert sich die Temperatur im Munde in sehr charakteristischer Weise, sowohl bei allen Gesunden als den Kreislaufkranken.

Schon nach den ersten Augenblicken des Eintauchens eines Unterarmes vermehrt sich die Pulsfrequenz. Nach 7—10 Minuten erreicht die Pulsfrequenz ein Maximum, das sie während der gesamten Dauer des Versuches beibehält, einerlei wie lange er dauern mag.

Wenn man den Arm zurückzieht, verlangsamt sich der Puls sehr schnell, oft um 10—12 Schläge während der ersten 3 Minuten. Dann steigt er langsam wieder an und erreicht seine ursprüngliche Frequenz wieder in ungefähr 15 Minuten, um jedesmal 40—50 Minuten nach dem Bade unter den Ausgang zu sinken. Drei Stunden nach dem Bade hat er im allgemeinen seine ursprüngliche Frequenz noch nicht wieder.

Läßt man den Arm im Wasser erkalten, anstatt ihn herauszuziehen, so sieht man, daß eine Abkühlung von 45 auf 42° genügt, um die Pulsfrequenz vermindert zu sehen. Bei einer Temperatur von etwa 40° erreicht er seinen Ausgangswert und sinkt dann weiter, auch wenn das Bad bei 39° gehalten wird.

Die Mundtemperatur folgt der Frequenz in einer parallelen Kurve, die nur um 4—5 Minuten verschoben ist. Sie wurde mit einem sehr genauen Thermometer bestimmt, der sein Maximum nach einer Minute erreicht hatte. Ist der Arm in das Bad eingetaucht, so bleibt die Temperatur während der ersten Minute des Bades unverändert. Erst nach 6—7 Minuten beginnt ein Anstieg, der sein Maximum nach etwa 20 Minuten erreicht.

Zieht man den Arm aus dem Bade heraus, so bleibt die Temperatur noch während 2—3 Minuten, während der Puls schon stark verlangsamt ist, dann fällt auch sie langsam ab. Erst nach etwa 30 Minuten erreicht sie ihren Anfangswert. Läßt man dagegen das Bad selbst langsam abkühlen, so bleibt die Temperatur im allgemeinen auf ihrem Maximum, bis die Temperatur des Wassers unter 40° gesunken ist, dann sinkt sie noch weiter und ebenfalls unter den Ausgangswert, wenn das Wasser 36° hat.

Diese Erscheinungen des Pulses und der Temperatur variieren von einem Individuum zum anderen und ebenfalls bei demselben von einem Tag zum anderen. Die Temperatur kann sich z. B. einen Tag von 36,3 auf 37,5 erhöhen und am nächsten nur um 3 Teilstriche.

Die Abb. 39 und 40 beziehen sich auf die in diesem Kapitel beschriebenen Tatsachen. Die Abb. 39 ist das Mittel von 5 Beobachtungen, die bei Fall 11

und 13 gemacht wurden. Abb. 36 stellt eine der zahlreichen Erfahrungen dar, die bei Fall 13 bei progressiver Abkühlung des Wassers gemacht wurden.

5. *Variationen des kardialen Debités mit der Temperatur des Bades und der Größe der in das Wasser eingetauchten Partien.* Es geht aus der Tabelle 37 klar hervor, daß der Grad des Ansteigens des kardialen Debits von zwei wichtigen Faktoren abhängt.

Zunächst spielt die Größe der eingetauchten Partien unbedingt eine große Rolle.

So steigt in einem Bad von 45° das kardiale Debit von 4,12 bis auf 5,4 an, wenn die Hand oder der Fuß eingetaucht sind, und auf 7,4 Liter, wenn der Unterarm im Wasser ist.

Das Ansteigen des Debits variiert ebenfalls mit der Temperatur. Ist eine Hand in das Wasser eingetaucht, so variiert das kardiale Debit von 4,75 bis auf 7,9, je nachdem, ob die Temperatur des Bades 40 oder 48° beträgt.

Taucht ein Unterarm in das Bad ein, so steigt das kardiale Debit von 5 auf 7,4 Liter, wenn die Temperatur von 40 auf 45° steigt. Diese Untersuchungen wurden bei einem und demselben Individuum gemacht, während einer Periode, in der sein kardiales Debit konstant war (4,39 am 20. 4.; 4,26 am 25. 4.; 4,47 am 2. 5. und 4,12 am 24. 5.

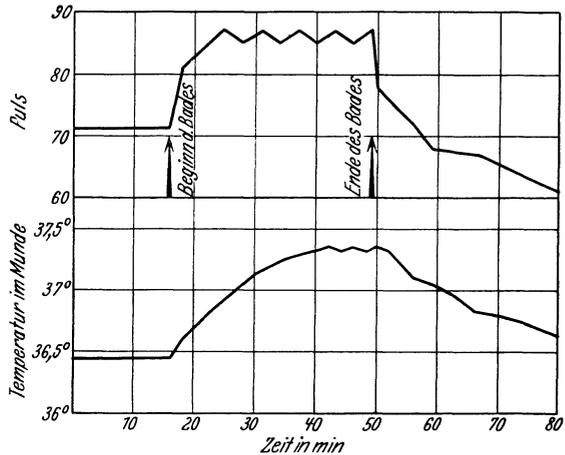


Abb. 39. Veränderungen des Pulses und der Mundtemperatur während eines kalten Bades des Unterarmes bei 45°.

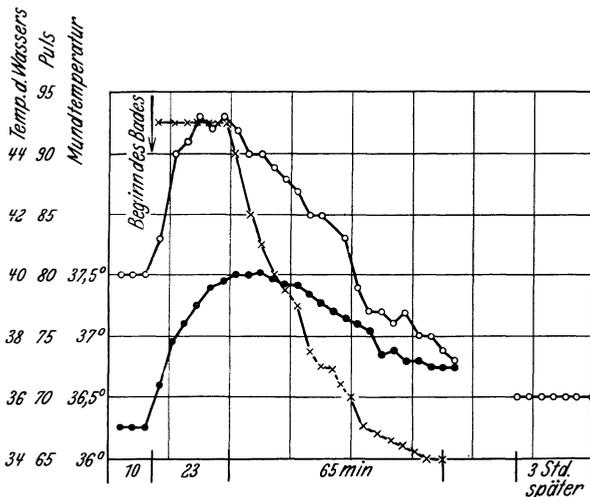


Abb. 40. Veränderungen von Puls und Körpertemperatur während der Abkühlung eines lokalen heißen Bades, x — x T° des Wassers, o — o Puls, ● — ● Mundtemperatur.

6. *Die Wasserstoffionenkonzentration des arteriellen und des venösen Blutes.* Das Vorhergegangene hat den Einfluß von heißen lokalen Bädern deutlich gezeigt. Unter ihrer Wirkung nimmt die allgemeine Zirkulation zu, das arterielle Blut wird reicher an Kohlensäure und das venöse Blut, das aus Partien kommt, die der Stase ausgesetzt waren, hat eine verminderte Kohlensäurespannung.

Tabelle 37. Veränderungen des kardialen Debits mit der Temperatur des Bades

Datum	Bedingungen	Alveoläre Kohlensäure		CO ₂ des gemischten venösen Blutes		korrespondierende Werte in Vol.-% CO ₂ im Blut		Differenz in Vol.-% in CO ₂	Ausgeatmete Luft Liter pro Stunde
		pro 100	mmHg	pro 100	mmHg	arteriell	venös		
24. 5. 23	normale	5,86	41,4	7,20	50,9	51,7	55,9	4,2	325
29. 5. 23	1 Hand bei 40°	6,12	43,3	7,32	51,75	52,6	56,3	3,7	—
30. 5. 23	1 Hand bei 40°	6,05	42,65	7,23	51,00	52,3	56,0	3,7	340
27. 4. 23	1 Fuß bei 45°	6,13	43,0	7,30	51,17	52,4	56,0	3,6	382
1. 5. 23	1 Hand bei 45°	5,95	42,3	7,14	50,80	52,1	55,9	3,8	365
8. 6. 23	1 Hand bei 45°	6,00	42,6	7,22	51,16	52,6	56,6	4,0	420
31. 5. 23	1 Hand bei 48°	6,23	44,0	7,16	50,72	52,9	55,9	3,0	425
30. 5. 23	1 Unterarm bei 40°	6,18	43,6	7,31	51,54	52,7	56,2	3,5	400
28. 5. 23	1 Unterarm bei 45°	6,18	43,5	7,17	50,50	52,7	55,8	3,1	445

Der Unterschied zwischen der arteriellen und der venösen Kohlensäurespannung wird also kleiner. Daraus folgt, daß der Unterschied zwischen dem arteriellen und dem venösen p_H ebenfalls kleiner wird. Das wird auf Tabelle 38 deutlich zum Ausdruck gebracht.

Tabelle 38. Die Veränderungen des p_H unter dem Einfluß der heißen lokalen Bäder.

Fall	Venöses Blut des Armes		Gemischtes Blut		Arteriell Blut		Unterschied	
	Normal	Während Bad	Normal	Bad	Normal	Bad	Normal	Bad
6	7,27	7,42	7,31	7,32	7,39	7,37	0,08	0,05
	7,22	7,37	—	—	—	—	—	—
12	—	—	7,29	7,30	7,37	7,35	0,08	0,05
3	—	—	7,35	7,37	7,43	7,41	0,08	0,04
13	7,15	7,34	7,28	7,29	7,34	7,32	0,06	0,03
9	7,26	7,33	—	—	—	—	—	—
1	7,29	7,43	—	—	—	—	—	—

Die heißen lokalen Bäder geben also Anlaß zu ähnlichen Erscheinungen, wie die Rekompensation bei der Digitalisbehandlung. Was die Art der Wirkung dieser heißen Bäder anbetrifft, so scheint sie jedoch sehr komplex zu sein. Es fallen vor allem drei Faktoren auf, die eine große Rolle zu spielen scheinen: 1. die Temperatur des Blutes, das zum Herz zurückströmt; 2. die Körpertemperatur an sich; 3. die Vermehrung der Spannung des venösen Blutes, das zurückströmt.

Die Arbeiten von STARLING und seiner Schule haben Licht in diese Frage gebracht. Steigert man die Temperatur der Flüssigkeit, die das Herz durchströmt, so steigt die Pulsfrequenz unmittelbar an. Das tritt auch hier auf. Das Blut, das aus den Partien kommt, die dem heißen Bad ausgesetzt sind, ist auch bei der Durchströmung durch das Herz wärmer, denn auch die im Munde gemessene Temperatur steigt an.

Diese Erhöhung der Bluttemperatur an sich kann schon auf die periphere Zirkulation wirken. LEWASCHEW (1861) hat eine abgeschnittene Hundepfote

und der Größe der eingetauchten Fläche.

Fall 13

CO ₂ pro 100	O ₂ pro 100	Absorbiert Sauerstoff pro 100	R. Q.	Ausgeatmete CO ₂ pro Minute	Kardiales Debit Liter pro Minute	Systolisches Debit	Puls	Atmung pro Minute	Pulsvermehrung	Erhöhung der Mundtemperatur in Grad Celsius
3,48	16,60	4,47	0,77	173	4,12	60	68	16	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	+3	±0
3,46	17,09	3,95	0,86	177	4,80	60	80	17	+3	±3
3,44	16,96	4,15	0,82	195	5,42	65	83	17	—	—
3,62	16,71	4,39	0,81	195	5,13	57	90	15	+8	+0,10
3,65	16,64	4,45	0,81	229	5,72	62	92	17,5	+8	+0,12
3,71	16,91	4,11	0,89	238	7,90	92	85	19	+11,7	+0,25
3,25	17,30	3,74	0,86	175	5,00	65	77	18	+4	±0
3,45	17 04	4,02	0,85	229	7,38	82	90	19,5	+12	+0,29

mit Blut durchströmen lassen, das eine höhere Temperatur hatte als das Blut normalerweise. Er beobachtete dann eine Erweiterung der Gefäße und eine Beschleunigung des Blutstromes. Auch ROSKAM (1912) hat einen schönen Versuch über den Einfluß der Wärme auf die periphere Zirkulation gemacht.

Andererseits kann auch die Erhöhung der Körpertemperatur an sich schon das kardiale Debit erhöhen. Man kann sich davon leicht überzeugen, wenn man das Blut eines Fiebernden analysiert. Sein Hämoglobin ist reicher an Sauerstoff als das venöse Blut eines Normalen. Andererseits haben andere Erfahrungen mir gezeigt, daß das kardiale Debit während des Fiebers erhöht ist. Ein Beispiel an einem Fall, dessen kardiales Debit während 4 Monaten bei 12maliger Bestimmung nicht um 150 cm variierte, zeigt es auf Tabelle 39.

Tabelle 39. Einfluß des Fiebers auf das kardiale Debit (perniziöse Anämie: 52% Hämoglobin).

Bedingungen	Kardiales Debit pro Minute	Systolisches Debit
Normale	4,60	70
37,2°	5,84	77
37,4°	7,00	81
38°	9,00	98

Schließlich steigt auch die venöse Spannung an. Der Beweis dafür liegt in der Dilatation der peripheren Venen aller Glieder und in dem Anwachsen des kardialen Debites während der heißen Bäder, das hauptsächlich eine Wirkung des systolischen Debites ist. Und schließlich kann man sich mit Hilfe eines Manometers direkt von der Wirkung der heißen lokalen Bäder überzeugen. Bei dem Fall 11 ist die normale venöse Spannung des Armes 11 cm Wasser und unmittelbar nach einem Bade von 25 Minuten Dauer und 43° beträgt sie 14 cm. Im anderen Arm beträgt sie während des Bades ebenfalls 14 cm. Bei dem Fall 8 variiert sie in demselben Maße. Bei andern Herzkranken, die aber nicht in den Rahmen dieser Arbeit hineingehören, konnte ich beobachten, daß die Vermehrung der venösen Spannung noch weit größer sein kann.

Die erste Wirkung einer Vermehrung der venösen Spannung ist aber die Vermehrung der Ventrikeldilatation und der contractilen Kraft (STARLING).

Die Erhöhung der Durchströmungsflüssigkeit des Herzens vermehrt übrigens an sich schon die Dilatation des Herzens (EVANS).

Kann man sagen, daß die Erhöhung der venösen Spannung der primitive Faktor ist, der die Vermehrung des kardialen Debits verursacht? Betrachtet man lediglich die Spannung des Armes, der im Bade war, so kann man versucht sein, es anzunehmen. Man beobachtet dann in der Tat, wie diese schon in den ersten Minuten des Bades ansteigt. Mißt man jedoch auch die Spannung des entgegengesetzten Armes sorgfältig, so stellt man hier einen momentanen Sturz fest. Das-

selbe Phänomen tritt ein, wenn man eine der unteren Extremitäten eintaucht. Dieser Sturz der Spannung ist jedoch von ganz kurzer Dauer, wie man auf Tabelle 39 sehen kann; hier ist der Fall 20 graphisch dargestellt, bei dem die Spannung sorgfältig in kleinen Intervallen gemessen worden ist.

Aus diesen Tatsachen geht hervor, daß es unmöglich ist mit Sicherheit zu sagen, ob die Spannung im rechten Herzen von Anfang an erhöht ist oder ob die Vermehrung der venösen Spannung der primitive Faktor des Anwachsens des kardialen Debits ist. Daß dieser Faktor in der Folge dann eintritt und die Zirkulation begünstigt, steht fest, denn

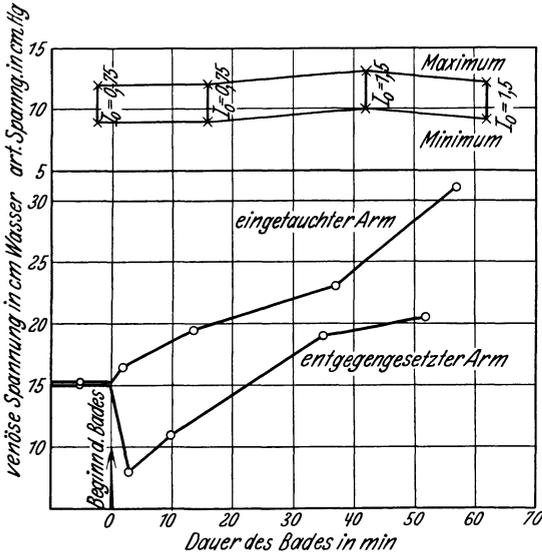


Abb. 41. Fall 20. Blutdruck des venösen Armblutes; wobei ein Arm in warmem Wasser eintaucht. Der arterielle Druck ist in beiden Armen derselbe.

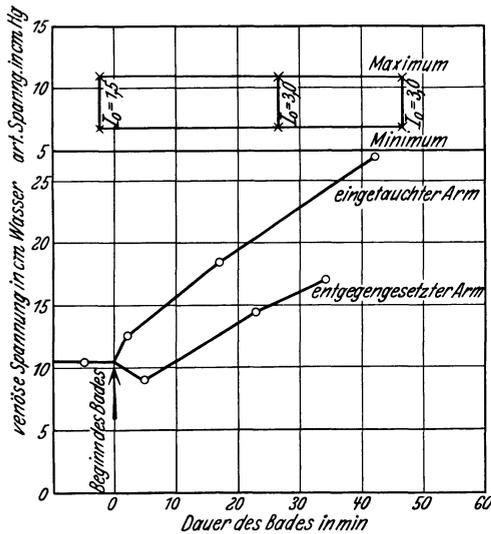


Abb. 42. Fall 11. Blutdruck des venösen Armblutes; wobei ein Arm in warmem Wasser eintaucht. Der arterielle Druck ist in beiden Armen derselbe.

die venöse Spannung steigt dann auch im entgegengesetzten Arm langsam an.

Von den drei Faktoren: der Temperatur des zum Herzen gelangenden Blutes, der Körpertemperatur, der venösen Spannung ist keiner dem anderen entgegengesetzt und wahrscheinlich addieren sie sich alle und führen zu einer manifesten Vasodilatation.

Es ist außerdem nicht unmöglich, daß lokale Bäder bei dieser hohen Temperatur auf dem Reflexweg auf das kardiale Debit wirken. Mißt man die venöse Spannung eines Armes während eines heißen Bades des andern Armes und erhöht dann plötzlich die Temperatur dieses Bades um 1 Grad, so kann man, wenn man die Nadel stecken gelassen hat, eine augenblickliche Drucksteigerung in diesem entgegengesetzten Arm nachweisen. Dasselbe Phänomen wiederholt

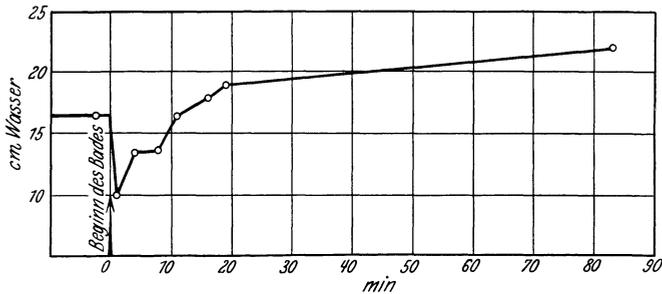


Abb. 43. Venöser Blutdruck eines Armes, während der entgegengesetzte Arm in ein Bad von 45° eintaucht.

sich bei jeder neuen Erhöhung der Temperatur des Bades. WINTERNITZ und STRASSBURGER (1905) nehmen übrigens auch einen Reflexmechanismus an, um die Erhöhung des Pulses und der Herzarbeit bei heißen Vollbädern zu erklären.

Außerdem ist bei Herzkranken in den heißen lokalen Bädern die Sauerstoffversorgung des Myokards eine bessere, was auch nur die Wirkung der anderen drei Faktoren unterstützen kann.

Schließlich ist es noch interessant zu bemerken, daß (Abb.44) lokale kalte Bäder eine direkt umgekehrte Wirkung auf die venöse Spannung haben als heiße Bäder.

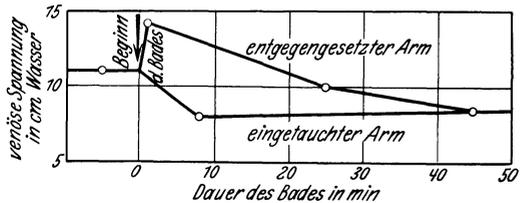


Abb. 44. Fall 20. Venöser Blutdruck in beiden Armen, während eines Bades von 10° C des einen Unterarmes.

Zusammenfassung:

1. Die heißen lokalen Bäder haben nicht nur eine lokale Wirkung. Ein Bad eines Unterarmes aktiviert die Zirkulation des andern Armes und ein Bad eines Fußes ebenfalls die der Arme.

2. Ein Bad eines Unterarmes bei 45° kann das kardiale Debit verdoppeln. Das Anwachsen des kardialen Debites hängt hauptsächlich von zwei Faktoren ab: a) der Ausdehnung der Hautoberfläche, die eingetaucht ist und b) der Temperatur des Bades.

3. Durch das Anwachsen des kardialen Debites nähern sich die Werte des arteriellen und des venösen p_H , die bei Herzkranken im allgemeinen sehr verschieden sind, wieder, ebenso wie bei einer Dekompensation durch Digitalis.

4. Während eines heißen Bades erhöht sich die Mundtemperatur, die Temperatur des zum Herzen ankommenden Blutes und die Spannung des venösen zurückkommenden Blutes ist höher als sonst. Diese drei Faktoren bedingen wahrscheinlich das Anwachsen des kardialen Debites unter diesen Verhältnissen.

Zusammenfassung des Kapitels über die zirkulatorischen Acidosen. Die Charakteristika der Stauung des Blutes, nämlich die venöse Acidose und die arterielle Alkalose, finden sich in den verschiedenen Arten einer Verlangsamung des Kreislaufes wieder, einerlei, welches der Ursprung war, ob pathologisch oder experimentell.

Bei der zirkulatorischen Verlangsamung führt die Passage von Bicarbonat aus dem Blut in die Gewebe zu einem Sturz der Alkalireserve sowohl des arteriellen als auch des venösen Blutes. Die Behandlung der Kreislaufkrankungen, die zu einem Verschwinden der zirkulatorischen Verlangsamung führt, verhindert die arterielle Alkalose und die venöse Acidose. Die Dissoziationskurve sowohl des venösen als auch des arteriellen Blutes kommt wieder zur Norm zurück.

Die heißen lokalen Bäder zeigen im Experiment eine Wiederholung aller Phänomene bei einer Rekompensation durch Digitalisbehandlung; die kalten lokalen Bäder zeigen in vieler Hinsicht dieselben Erscheinungen wie die kardiale Dekompensation.

5. Die Acidose des Shockes.

Aus dem Vorgegangenen ist zu erkennen, daß die zirkulatorische Verlangsamung von einem Teil des Körpers zum anderen variieren kann. Das ist in der menschlichen Pathologie eine bekannte Tatsache. Wir wollen jetzt annehmen, daß die zirkulatorische Verlangsamung allgemein und plötzlich sei. Das Blut wird dann reicher an Hämoglobin werden, das Plasma in die Gewebe übertreten und eine um so größere Menge von Bicarbonat mit sich nehmen, je größer bei sonst gleichen Bedingungen die Kohlensäurespannung im Gebiet der Stase sein wird. Das vorhin beschriebene Phänomen wird sich in seiner vollen Intensität ausbilden und die Acidose eine plötzliche sein.

Nehmen wir nun noch an, daß das Atemzentrum auf diese plötzliche und allgemeine Acidose nicht sofort oder nicht in genügendem Maße anspricht. Unter diesen Bedingungen würde dann die Kurve des arteriellen Blutes, das aus Zonen der Stauung kommt, nicht nur wie die des venösen Blutes niedriger werden, sondern sie wird auch zu sauer bleiben, da das Atemzentrum nicht in genügendem Maße überschüssige Kohlensäure ausscheidet. Diesen Zustand finden wir im allgemeinen im starken anaphylaktischen Shock und das führt uns zu der Erklärung, die DAUTREBANDE für die allgemeine Acidose des Shocks gegeben hat. Wir führen seine Argumente an:

1. Alle Autoren stimmen darin überein, daß die Alkalireserve im Verlaufe der verschiedenen Shocks erniedrigt ist.

2. In fast allen Fällen besteht eine Anreicherung des Blutes an Hämoglobin. Wir gehen nicht näher auf die Hyperglobulie ein, die CANNON, FRASER und HOOVER 1919 beim traumatischen Shock in den Finger-capillaren des Menschen beobachtet haben und die WRIGHT bei der Cholera beschrieben hat (1918). Für das, was uns jetzt interessiert, müssen wir den Organismus als Ganzes betrachten und da die Hyperglobulie der Finger nur eine lokale Erscheinung sein kann, so werden wir uns nur mit dem Blut der großen Gefäße und insbesondere dem arteriellen Blut als Zeugen des Kreislaufverhältnisses des gesamten Gefäßstammes beschäftigen.

Die Hämoglobinkonzentration des arteriellen Blutes ist bei den verschiedensten traumatischen Shocks beim Tiere durch HENDERSON (1910), GASSER, ERLANGER

und MEER (1919—1920), GESELL (1918—1919) u. a. festgestellt worden durch Manipulation mit den Eingeweiden, Reizung des Ischiadicus, partiellem Verschuß der Aorta abdominalis und der Vena cava; oder auch durch Adrenalin (GASSER, ERLANGER und MEEK) und durch Histamin (DALE und LAIDLAW). NOLF (1905—1906), DE WELE 1924, HENDENHAIN 1891, LAHOUSSE 1905, GRANDIS und andere Autoren haben den Shock nach der intravenösen Injektion von starken Peptonosen am Hunde untersucht; der anaphylaktische Shock wurde von ZUNZ, LA BARRE, DAUTREBANDE und SPEHL beobachtet. Der infektiöse Kreislaufkollaps beim Hunde, der durch intramuskuläre Injektion der verschiedensten anaeroben Bakterien hervorgerufen wurde, war von einer Hyperglobulie des peripheren venösen Blutes begleitet (GOVAERT und ZUNZ 1918). DAUTREBANDE endlich hat dasselbe Phänomen bei lokalen kalten Bädern eines Unterarmes, sowohl in diesem als auch im anderen Arm beobachtet.

3. Es besteht während eines traumatischen Shocks eine deutliche Zirkulationsverlangsamung. GESELL, AUB und CUNNINGHAM haben sie mittels der verschiedensten Methoden nachgewiesen und GESELL hat festgestellt, daß beim Tier das arterielle Bicarbonat um so mehr abnimmt, je kleiner das kardiale Debit ist. Andererseits erlaubt das klinische Bild die Vermutung, daß auch im anaphylaktischen und im paraanaphylaktischen Shock eine deutliche zirkulatorische Verlangsamung besteht.

4. CANNON, GASSER und ERLANGER haben beim traumatischen Shock, und EGGSTEIN (1921) beim anaphylaktischen Shock festgestellt, daß ein Parallelismus zwischen dem Sturz des Blutdrucks und der Verminderung der Alkalireserve besteht.

Diese beiden Beobachtungen gewinnen ihre ganze Wichtigkeit, wenn man sie mit den Beobachtungen von GESELL vergleicht, der festgestellt hat, daß die zirkulatorische Verlangsamung um so stärker ist, je tiefer der Blutdruck beim Tier im Shockzustand gesunken ist. Dabei ist es klar, daß je tiefer der Blutdruck ist, um so höher ist die Kohlensäurespannung in den Geweben, und um so größer ist die Menge des Bicarbonates im Plasma (GRUBER-HAMBURGERSCHE Wirkung). Deshalb ist die Menge des Bicarbonates, die mit dem Plasma in das Gewebe übertritt, um so größer. Daraus folgt, daß bei der gleichen Hämoglobinkonzentration des Blutes die Alkalireserve um so niedriger sein wird, je niedriger der Blutdruck ist. Man kann sich also die Beobachtungen von CANNON und von EGGSTEIN über die Beziehungen zwischen Alkalireserve und Blutdruck erklären.

Man findet so in den verschiedensten Shocks die beiden Hauptfaktoren, die am Anfang dieses Kapitels erörtert wurden, immer wieder: Nämlich die Konzentration des Blutes an Hämoglobin und die Erhöhung der Spannung der freien Kohlensäure in den Geweben. Außerdem haben, wie schon einmal erwähnt, DAUTREBANDE und SPEHL festgestellt, daß beim anaphylaktischen Shock des Hundes die ursprüngliche Hämoglobinkonzentration des Blutes wieder auftritt, wenn das p_H des Blutes wieder auf seinen Anfangswert zurückkehrt.

Diese verschiedenen Punkte erlauben den Schluß, daß die Acidose des Shocks, zum Teil wenigstens, auf denselben Bedingungen beruht, wie das Phänomen, das wir am Anfang dieses Kapitels ausführlich besprochen haben.

Trotzdem besteht *eine grundsätzliche Differenz zwischen der zirkulatorischen Verlangsamung bei Kreislaufkranken und dem Shock*. Man weiß, daß zu Beginn

einer zirkulatorischen Verlangsamung bei Herzkranken der Alkaligehalt des venösen Plasmas ansteigt. Nach einiger Zeit kann diese Anreicherung jedoch eine relative sein und der wahre Bicarbonatgehalt des Plasmas ein niedrigerer werden als vor der Dekompensation. In der Tat hängt der aktuelle Bicarbonatgehalt des Plasmas eines Herzkranken von der Menge dieses Salzes ab, die während der Dekompensation in die Gewebe übergetreten ist, und für eine gewisse Erniedrigung des p_H im zurückströmenden Blut enthält das zirkulierende Blut um so weniger Alkali, je tiefer die Dissoziationskurve vorher gewesen ist.

Bei der klinischen Dekompensation ist dieses Absinken des Bicarbonates im Plasma nicht sehr beträchtlich. Im Shock dagegen kann der absolute Wert des Bicarbonates der großen Gefäße sehr schnell erstaunlich niedrige Werte erreichen (BIGWOOD, COGNIAUX und COLARD, ZUNZ und LA BARRE). Man kann nur sehr schwer annehmen, daß dieser Sturz einzig und allein durch die vorhergegangene Verarmung des Blutes an Alkali verursacht ist.

Es kann noch ein zweiter Einwand gemacht werden, nämlich daß die Konzentration des Blutes in den großen Gefäßen während eines Shockes häufig in keinem Zusammenhang mit dem großen Sturz der Alkalireserve steht.

Um diese Differenz zu erklären, kann man eine andere Beobachtung erwähnen, die häufig von den verschiedensten Autoren gemacht worden ist. Im Verlaufe des Shocks ist die gesamte Blutmenge stark vermindert, und zwar nicht nur durch die Hämoglobinkonzentration des Blutes, sondern auch dadurch, daß ein Teil des Blutes in gewissen Teilen des Körpers ruhig liegen bleibt: das Tier blutet in seine Capillaren. Der Organismus versucht diesen Ausfall an Blut zu kompensieren, indem er an anderen Stellen Gewebsflüssigkeit aus dem Gewebe in die Gefäße übertreten läßt (COBBETT 1897, GESELL 1918). MILROY, der 1917 die Veränderungen des Säurebasengleichgewichtes bei einer Hämorrhagie untersucht hat, stellte fest, daß die Flüssigkeit, die vom Gewebe in das Blut übertritt, sehr arm an Bicarbonat war. Die Verhältnisse bei einer Hämorrhagie gleichen in vielen Beziehungen, wie man gleich sehen wird, denen beim Shock.

Auf Grund dieser Tatsachen kann man annehmen, daß der Bicarbonatgehalt des Blutes in den großen Gefäßen ein anderer ist als der des Blutes in anderen Partien, wo es gestaut ist. Auf Grund dieser Hypothese ist der Sturz der Alkalireserve in den großen Gefäßen auf zwei Gründe zurückzuführen. Zunächst auf das Übertreten des Blutes in den gestauten Partien in das Gewebe, und zwar eines an Bicarbonat reichen Plasmas, wie wir es bei der gewöhnlichen zirkulatorischen Verlangsamung finden, und andererseits an andern Stellen ein Übertreten des Plasmas aus dem Gewebe in das Blut, wobei die Flüssigkeit arm an Bicarbonat ist.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß jeder pathologisch oder experimentell erzeugte Zustand seine charakteristischen Eigenheiten hat, die sich auf das allgemeine Phänomen aufsetzen.

Dieses Kapitel über die Veränderungen des Säurebasengleichgewichtes wird uns vielleicht Gelegenheit geben, eine Einigung der Anhänger der arteriellen Alkalose und der der arteriellen Acidose zu erzielen. Wenn das Atemzentrum in der Tat auf die Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes, das es durchströmt, ansprechen würde, so gelänge es ihm durch eine Überventilation der Lungen, die überschüssige Kohlensäure bald auszuschleiden.

Außerdem würde das Atemzentrum nicht nur die Acidose des Blutes an sich, sondern auch die durch zirkulatorische Verlangsamung erzeugte, durch Überventilation bald kompensieren, und sogar zu einer flüchtigen Alkalose führen können.

Da aber auf das Atemzentrum nicht nur die flüchtige Acidose des Blutes an sich einwirkt, sondern diese noch durch die gleichzeitige Acidose auf Grund der zirkulatorischen Verlangsamung verstärkt wird, so muß die Reaktion des Atemzentrums eine übermäßig starke sein und die zu starke Überventilation nicht nur zur Herstellung eines normalen p_H führen, sondern außerdem noch zur flüchtigen Alkalose. Wenn das tatsächlich der Fall ist, so wird das p_H des venösen Blutes, das aus den gestauten Partien zurückkommt, weniger hoch sein, als das arterielle p_H . In diesem Falle würde man dieselben Verhältnisse finden wie bei einer gewöhnlichen zirkulatorischen Verlangsamung und Kreislaufinsuffizienz. Es ist dazu noch zu bemerken, daß bei gewissen Shockzuständen, wo das Atemzentrum noch eine gewisse Vitalität besitzt, das arterielle p_H erhöht sein kann. Die zeitweilige arterielle Alkalose bei lokalen kalten Bädern scheint es zu beweisen.

Wenn das Atemzentrum jedoch schwach ist, sei es durch den Shock an sich, oder durch eine andere Ursache, oder wenn es plötzlich durch eine starke Acidose überschwemmt ist, so wird die Lungenüberventilation eine unvollständige sein, das arterielle Blut wird saurer bleiben als es gewöhnlich ist, und die Acidose wird unkompensiert bleiben. Dieser Zustand scheint nach den meisten Beobachtungen der häufigere zu sein. Es ist außerdem möglich, daß die arterielle Acidose und Alkalose sich in gewissen Shocks folgen können.

Im großen und ganzen scheint es, als ob diese Hypothese für alle Arten von Shocks zutrifft, sowohl die traumatischen als auch die ana- oder die paralyktischen und selbst für die anästhetischen, die meistens mit einem Kreislaufkollaps und einer gesteigerten Hämoglobinkonzentration einhergehen (EPSTEIN 1917). Obgleich diese Theorie alle Phänomene des Shocks umfaßt, so ist es doch klar, daß der eben beschriebene Mechanismus nicht der einzige wirksame ist. Aber es ist logisch, daß man ihm die erste Rolle zuschreibt, ohne die zahlreichen Probleme zu verkennen, die diese Frage aufwirft.

Aus dem ganzen Kapitel über den Kreislauf geht hervor, daß *in allen Fällen einer zirkulatorischen Verlangsamung das p_H des Blutes von einem Ort zum andern variieren kann*. In demselben Organismus kann *sogar eine Acidose neben einer Alkalose* bestehen. Aus diesen Tatsachen folgt eine ganz allgemeine Beobachtung: Der Organismus muß als ein Ganzes betrachtet werden, das auf verschiedene und häufig entgegengesetzte Einflüsse lokal reagiert. Eine p_H -Bestimmung allein, sowohl arterielle als auch venöse, eine Urinuntersuchung an sich allein oder eine einzige Alveolarluftbestimmung kann in bezug auf den Reaktionszustand des Organismus als Ganzes keine genügenden Anhaltspunkte bieten. Jede einzelne Funktion muß für sich bestimmt werden und nur alle Resultate gemeinsam können ein Bild von den allgemeinen Erscheinungen des Organismus geben.

Kreislaufstörungen sind bei einer großen Anzahl von Krankheiten häufig und können ohne klinische Erscheinungen einer Dekompensation bestehen. Man begreift also ohne weiteres, daß man einen großen Irrtum begehen würde,

wenn man sich auf eine einzige p_{H} -Bestimmung des venösen Blutes verlassen würde, um Schlüsse auf den Allgemeinzustand des Organismus zu ziehen.

IV. Die fixierten Alkalosen.

Die fixierte Alkalose wird uns viel weniger beschäftigen, da sie lange nicht so wichtig ist als die Acidose, da sie außerdem mehrmals im Tage nach den Mahlzeiten auftritt. Sie ist dann durch die Säuresekretion des Magens hervorgerufen, wodurch eine Vermehrung des Bicarbonates im Blut und eine Hyperalkalinität eintritt, während als kompensatorisches Moment die alveoläre Kohlensäure ansteigt.

1. *Die Alkalose der Mahlzeiten.* Die Frage des Einflusses der Nahrungsaufnahme auf das Säurebasengleichgewicht ist zum ersten Male von PORGES, LEIM-

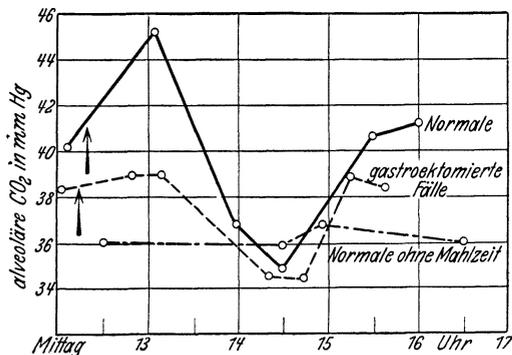


Abb. 45. Veränderungen der alveolären Kohlensäurespannung nach Nahrungsaufnahme (DODDS). Die Pfeile geben den Zeitpunkt der Mahlzeit an.

den Mahlzeiten 2,5–5 mm Hg erreichen kann. Die alveoläre Kohlensäure erreicht ein Maximum von 45–60 Minuten nach der Nahrungsaufnahme und sinkt dann langsam wieder zum Ausgangswert und noch tiefer herunter. Der tiefste Wert wird im allgemeinen 2–2½ Stunden nach der Mahlzeit erreicht und entspricht wahrscheinlich dem Moment der Pankreassekretion.

Bei einem Patienten, der eine Gastroektomie durchgemacht hatte und dem $\frac{7}{8}$ des Magens entfernt waren, fehlte die erste Erhebung, die sekundäre Senkung dagegen trat wie bei Normalen auf. Die Abb. 45 stellt diese Vorgänge graphisch dar. Im Kapitel über den respiratorischen Quotienten hat man eine persönliche Untersuchung gesehen, die dieselbe Erhöhung des respiratorischen Quotienten nach einer Hypersekretion des Magens auf Histamininjektion darstellt.

DODDS und BENNETT zeigten außerdem noch, daß in Fällen von Hyperchlorhydrie der primitive Anstieg der alveolären Kohlensäure besonders stark ist, während er in Fällen von totaler Achylie vollkommen ausblieb und dann nach einer Stunde direkt der Sturz, der der Pankreassekretion entspricht, auftrat.

Diese beiden Autoren haben ebenfalls gezeigt, daß die direkte Anwendung von Atropin auf die Magenschleimhaut den primitiven Anstieg der alveolären Kohlensäure verhindert und im nüchternen Zustand das Niveau herabsetzt, während die Einführung von Atropin in das Duodenum mittels einer Sonde den sekundären Sturz nach den Mahlzeiten unterdrückt und in nüchternem Zustand das Niveau der alveolären Kohlensäure erhöht. Und schließlich verursacht die direkte Einführung von Haferschleim in das Duodenum einen unmittelbaren Sturz der alveolären Kohlensäure, einerlei welche Reaktion er selbst hat.

DORFER und MARKOVICI 1911 angeschnitten worden, die festgestellt haben, daß die nach der Methode von PLESCH bestimmte alveoläre Kohlensäure nach den Mahlzeiten ansteigt. HOLLO und WEISS (1924) sind zu dem Resultat gelangt, daß die alveoläre Kohlensäurespannung 9 mm Hg erreichen kann und ein Maximum ist 20–70 Minuten nach der Nahrungsaufnahme festgestellt worden.

DODDS und seine Mitarbeiter haben gefunden, daß der Anstieg der alveolären Kohlensäure nach

VAN SLYKE, STILLMANN und CULLEN fanden 1917 beim Vergleichen der CO_2 -Kapazität des Plasmas vor und nach den Mahlzeiten keine deutlichen und regelmäßigen Variationen. Dagegen fanden DODDS und MAC INTOSH diese Unterschiede, jedoch nicht im Kohlensäuregehalt oder der Kapazität des Plasmas, sondern nur im Gesamtblute, wo er während der Periode der Magensekretion ansteigt, um bei der Sekretion des Pankreas oder der Darmdrüsen wieder abzusinken.

ENDERS dagegen ist wieder zu etwas anderen Resultaten gelangt und fand eine leichte Erhöhung der Dissoziationskurve der Kohlensäure des Plasmas nach den Mahlzeiten. Der Anstieg der Kohlensäure im arteriellen Plasma ist außerdem von GUILLAUMIN (1923) und PRIKLADOWIZKY und BRETJIN (1929) bei Experimenten am Hunde mit der PAVLOV-schen Fütterung gefunden worden. Dadurch, daß diese Autoren diese Art der Mahlzeit benutzten, haben sie einen Irrtum vermieden, den man bei allen anderen Arbeiten findet, nämlich die Anwendung von Nahrungsmitteln als Reiz der Magenschleimhaut. Dadurch können der Magensekretion Einflüsse auf das Säurebasengleichgewicht zugeschrieben werden, die in Wirklichkeit eine Wirkung der Nahrungsmittel an sich sind. Außerdem haben PRIKLADOWIZKY und BRETJIN später gezeigt, daß die Art der Nahrung nicht ohne Einfluß auf die Erhöhung der alveolären Kohlensäure ist und daß die Aufnahme von Fett z. B. die Alkalireserve während 1—3 Stunden absinken läßt. Außerdem stellten diese Autoren experimentell beim Hunde fest, daß der Anstieg der Alkalireserve nach einer PAVLOV-schen Fütterung stärker ist, wenn man den Magensaft durch eine Fistel auslaufen läßt. Diese Untersuchungen ähneln den Experimenten von HASTINGS, MURRAY und MURRAY (1921), von MAC CALLUM und seinen Mitarbeitern über die Tetanie durch Pylorusligatur, ebenso wie die klinischen Beobachtungen von DU PASQUIER (1927) und DE JOBSON (1925) bei der Tetanie als Folge einer Pylorusstenose und Erbrechen, wo man ebenfalls eine beträchtliche Erhöhung der Alkalireserve gefunden hat. Eine andere Frage, die gestellt werden muß, ist, ob eine Verschiebung des pH nach der Nahrungsaufnahme eintritt. Diese Frage ist von PINTER-KOVARTS 1928 angeschnitten worden, die eine leichte Erhöhung des pH nach den Mahlzeiten mittels der Methode von HOLLO und WEISS nachgewiesen haben. ENDERS dagegen, der die HASSELBACHSche Formel zur Bestimmung des pH anwandte, fand keine Veränderung desselben.

Tabelle 40. Der Einfluß der Entziehung des Magensaftes auf das Säurebasengleichgewicht (ROSSIER und MERCIER).

Fall	Erkrankung	pH	CO_2 -Gehalt Vol.-%	pH	CO_2 -Gehalt Vol.-%
1. D. Clemence, 26 Jahre	Psychopathie	7,37	51	7,37	46,2
		7,37	51	7,39	50
		7,35	48,1	7,35	46,2
2. B. Aline, 58 Jahre	Darmcarcinom	7,40	53,4	7,40	56,7
		7,43	54,5	7,41	59,3
		7,41	52	7,44	60
3. P. Angèle, 21 Jahre	Dyspepsie	7,37	52,8	7,32	62
		7,43	54,8	7,42	62,7
		7,37	55,7	7,34	61
4. B. Ariste, 24 Jahre	Grippe	7,36	58,6	7,33	53,8
		7,33	54,8	7,37	55,7
		7,32	60,5	7,37	58,6
5. C. Jules, 51 Jahre	Lebercirrhose	7,35	66,9	7,36	62
		7,43	64,5	7,37	63,1
		7,40	62,5	7,43	63,7
6. Louis, 51 Jahre	Dyspepsie	7,42	66,4	7,40	64,7
		7,46	65,4	7,45	66,7
		7,36	71	7,38	70,5
7. Emil, 47 Jahre	Chron. Bronchitis	7,40	58,6	7,38	59,5
		7,40	56,7	7,41	59,5
		7,39	60,5	7,41	57,6

1. Bestimmung vor dem Versuch.
2. Bestimmung 45 Minuten nach der Injektion von Histamin.
3. Bestimmung 2 Stunden nach der Injektion.

ROSSIER und MERCIER haben bei 7 Fällen den Einfluß der Magensekretion auf das p_H und den Kohlensäuregehalt des venösen Blutes untersucht ohne Entnahme des Magensaftes. Sie haben das Blut jedes Patienten vor der Injektion untersucht, dann 45 Minuten später, d. h. in dem Moment, wo die Magensekretion ungefähr ihr Maximum erreicht hat und schließlich 2 Stunden nach der Injektion. Die so erhaltenen Resultate sind in Abb. 40 dargestellt.

Wir sehen, daß in 4 Fällen sich eine leichte Alkalose nach 45 Minuten einstellt, das Maximum an Unterschied erreicht in einem Fall 0,08 Einheiten des p_H . Dagegen ist das p_H in zwei anderen Fällen unverändert geblieben und in einem Fall ist sogar eine leichte Alkalose eingetreten. Aber in der dritten Bestimmung finden wir in allen 7 Fällen eine leichte Erniedrigung im Verhältnis zur zweiten Messung, entweder daß das p_H zur Norm zurückkehrt, oder daß es sich ihr nähert, oder sogar unter den Ausgangswert heruntersinkt.

Aus den Untersuchungen an diesen sieben Fällen können wir ersehen, daß zwar die *Reaktion des Organismus auf die Magensekretion von einem Fall zum andern verschieden ist*, daß aber in jedem Fall eine Alkalose jenseits der stärksten Magensaftsekretion besteht. Was man auf jeden Fall immer feststellt, ist eine Erniedrigung gegenüber der zweiten Messung, wenn die Magendrüsen nicht mehr wirken werden, die Darmdrüsen in Tätigkeit sind und ihr alkalisches Sekret absondern.

Nachdem sie den Einfluß der Magensaftsekretion auf das Säurebasengleichgewicht untersucht haben, haben ROSSIER und MERCIER bei denselben Fällen den Magensaft mittels einer Einhornsonde entfernt und dann das p_H und den Kohlensäuregehalt des venösen Blutes während eines Histaminversuches bestimmt. Indem sie die Werte dieser beiden Bestimmungen verglichen, konnten sie sich Rechenschaft geben über die Rolle sei es der Resorption des Magensaftes, sei es der Pankreassekretion oder irgendeiner anderen Drüse. Außerdem haben sie durch Aushebern des Magensaftes etwa dieselben Bedingungen geschaffen, wie sie bei einer gastrischen Tetanie, d. h. Pylorusstenose mit Säureerbrechen vorliegt.

Wenn wir die Resultate dieser beiden Bestimmungen mit und ohne Ausheberung des Magensaftes vergleichen, Resultate, die übrigens an 39 anderen Fällen bestätigt wurden, so sehen wir, daß in den Fällen, in denen man den Magensaft ausgehoben hat, der Anstieg des p_H ein höherer ist als in denen, wo der Magensaft ungehindert in das Duodenum weiterfließen konnte. Aber auch das ist nicht eine absolute Regel. Das Auffälligste ist der Wert des p_H bei der dritten Messung. In all den Fällen, in denen man den Magensaft ausgehebert hat, findet man ein Absinken des p_H bis unter den Ausgangswert; dagegen in den Fällen, wo der Magensaft entfernt wurde, steigt das p_H weiter an (Fall 2 und 5), oder bleibt auf demselben Wert wie bei der zweiten Bestimmung (Fall 4 und 7). In einigen Fällen sinkt er auch leicht ab, ohne daß der Sturz so deutlich ist, wie in den Fällen ohne Magenausheberung. In einem einzigen Fall (1) waren die Endwerte dieselben, wie die Ausgangswerte, aber in diesem Fall bestand eine deutliche Alkalose, sodaß das p_H in keinem der beiden Fälle wirklich beeinflußt war.

Man kann also sagen, daß das *Aushebern des Magensaftes die nach 45 Minuten auftretende Alkalose begünstigt und auch verlängert*. Der Magensaft ist also deutlich ein Faktor, der Einfluß auf das Säurebasengleichgewicht hat, und ein indirekter Kompensator sind die Darmdrüsen und das Pankreas, deren Sekretion er auslöst.

2. *Die Anämie*. Auch in Fällen von schwerer Anämie besteht eine Erhöhung der Alkalireserve. Sie ist von einer ganz besonderen Art von arterieller Alkalose begleitet, die ich unter dem Namen der paradoxalen Alkalose beschrieben habe, und die man in keine der beiden Alkalosearten einreihen kann. Sie ist charakterisiert durch eine Erhöhung des basischen Radikals, und eine Verminderung des sauren Radikals ohne irgendeine deutliche Überventilation.

Da die Erklärung, die man diesem Phänomen geben könnte, in keiner Weise begründet ist, so halten wir uns damit nicht lange auf.

Wir wollen nur noch darauf hinweisen, daß bei der Anämie eine beträchtliche Differenz zwischen arteriellem und venösem p_H bestehen kann. Wir werden bald noch einmal darauf zurückkommen.

3. *Die Epilepsie.* Die Alkalose der Epilepsie, wenn hier wirklich eine besteht, ist vielleicht die allerinteressanteste. BIGWOOD hat 1924 festgestellt, daß das p_H des Plasmas bei den Epileptikern nach der alkalischen Seite hin verschoben ist. Dieser Autor hat aber das p_H mit der colorimetrischen Methode nach CULLEN bestimmt.

DAUTREBANDE hat 1926 diese Untersuchungen an 7 Fällen, die alle an genuiner Epilepsie litten, wiederholt und Resultate, die er durch verschiedene Methoden erhalten hat, verglichen. Er hat das p_H des arteriellen Blutes zunächst nach der CULLENSchen Methode bestimmt und durch die HASSELBACHSche Formel errechnet, indem er direkt die Bicarbonate des Blutes und des arteriellen Plasmas unter Paraffin bestimmte, und sich dabei der Alveolarluft bediente, um die Menge der einfach gelösten Kohlensäure festzustellen. Außerdem bestimmte er die Alkalireserve desselben Blutes *in vitro*. Die Resultate sind in Tabelle 41 zusammengefaßt.

Ebenso wie BIGWOOD hat auch DAUTREBANDE gefunden, daß das p_H eher alkalisch war, obgleich er bei diesen Kranken einen Zusammenhang der Alkalinität des Blutes mit dem Auftreten von Krisen feststellen konnte. Was die alveoläre Kohlensäure angeht, so hat er diese dagegen bei diesen Kranken im Alter von 15—30 Jahren stark gesteigert gefunden. Das liegt wahrscheinlich daran, daß BIGWOOD sich einer Methode bedient hat (FRIDERICIA), die bei weitem nicht so genau ist, wie die von HALDANE-PRIESTLEY. Dieser Autor fand auch, daß der Bicarbonat Spiegel des Blutes in den normalen Grenzen blieb, während DAUTREBANDE feststellte, daß er erhöht war. Das arterielle Blut enthielt im Durchschnitt 56,5, das arterielle Plasma 62,5 Vol.-% Kohlensäure. (Die Norm liegt bei 50 bzw. 57 Vol.-%.)

Wenn wir einerseits die alveoläre Kohlensäurespannung kennen und damit die Menge des arteriellen Bicarbonates, so können wir nach der HASSELBACHSchen Formel das arterielle p_H ausrechnen. Wir finden dann, daß diese Werte zwar von einem Tage zum andern leicht variieren, aber daß sie doch innerhalb der Grenze des Normalen bleiben. Während das p_H , das nach der Methode von CULLEN bestimmt wurde, 7,46 ist, ist das errechnete im allgemeinen 7,36. Das des normalen Blutes beträgt 7,33.

Es besteht also zwischen dem p_H der HASSELBACHSchen Formel und dem nach CULLEN ein Unterschied von 0,10, der augenscheinlich durch die Krankheit bedingt ist.

Diese Tatsache wird noch interessanter, wenn man die Alkalireserve *in vitro* bestimmt: in 24 von 26 Fällen findet man höhere Werte als gewöhnlich; bei 40 mm Hg beträgt sie 56 Vol.-% Kohlensäure, während der gewöhnliche Wert 50 ist. 2. Sie schwankt von einem Tag zum andern, obwohl diese Schwankungen in keinem Zusammenhang mit dem Auftreten der Krisen stehen; 3. hat DAUTREBANDE im Gegensatz zu allen bisher beobachteten in 15—20 Fällen gefunden, daß das arterielle Blut *in vitro* bei der alveolären Kohlensäurespannung mehr Kohlensäure enthält als das arterielle Blut *in vivo*; mit andern Worten, die totale arterielle Kohlensäure ist bei der alveolären Spannung dieses Gases schwächer als die Alkalireserve bei derselben Spannung.

Tabelle 41. CO₂ alveolär, CO₂ arteriell (des Plasma und des Gesamtblutes) Alkalireserve arteriell, p_H CULLEN, p_H HASSELBACH bei den Epileptikern (DAUTREBANDE).

Fall Datum Hosp.	CO ₂ alveolare mm Hg	CO ₂ in Vol.-% im Gesamt- blut	CO ₂ des Plasma in Vol.-%	Alkalireserve in Vol.-% CO ₂ bei einem Druck von			p _H CULLEN im Plasma	p _H HASSEL- BACH	
				40 mm Hg	50 mm Hg	alveoläre CO ₂ - spannung		Gesamt- blut	Plasma
18. 11. 25	43,8	61,75	69,0	60,0	64,7	61,75	7,48	7,40	7,43
23. 11. 25	43,9	54,6	64,0	57,4	62,1	59,1	7,43	7,34	7,39
4. 12. 25	48,0	58,5	64,0	56,7	61,5	60,6	7,43	7,33	7,35
9. 12. 25	44,0	50,3	—	50,5	55,0	52,0	7,38	7,30	—
16. 12. 25	46,0	56,8	62,9	54,0	58,5	56,8	7,45	7,34	7,36
Serv.									
20. 10. 25	45,3	57,3	62,1	57,5	62,0	59,7	7,45	7,34	7,36
26. 10. 25	48,5	56,5	—	55,5	60,5	59,5	7,41	7,31	—
Ott.									
19. 10. 25	50,5	57,4	—	57,0	62,0	62,2	7,44	7,30	—
15. 12. 25	47,0	55,4	62,0	55,5	60,0	58,5	7,37	7,31	7,34
18. 12. 25	49,4	58,8	—	—	—	—	7,46	7,32	7,33
Wast.									
25. 8. 25	41,6	58,2	—	55,5	60,8	57,0	7,52	7,39	—
26. 8. 29	41,9	59,3	64,3	—	—	—	7,52	7,40	7,41
Cles.									
14. 9. 25	—	—	—	55,7	60,7	—	7,58	—	—
15. 9. 25	43,8	58,0	61,3	—	—	—	7,58	7,37	7,37
28. 9. 25	44,2	57,0	—	56,0	61,0	58,5	7,44	7,35	—
De Wae.									
26. 11. 25	44,8	57,0	62,25	55,0	59,5	57,0	7,42	7,35	7,37
van Kerk.									
16. 6. 25	47,0	56,0	—	55,5	60,5	59,0	—	7,32	—
29. 6. 25	45,3	55,1	—	55,5	60,5	58,3	—	7,33	—
2. 7. 25	47,0	58,0	—	—	—	—	7,47	7,33	—
9. 7. 25	46,0	52,6	—	54,5	59,5	57,5	7,42	7,30	—
3. 8. 25	47,0	54,9	—	54,5	59,5	57,7	7,49	7,31	—
10. 8. 25	44,7	52,7	61,0	52,5	57,5	56,6	7,49	7,31	7,36
25. 8. 25	44,4	54,9	—	—	—	—	7,51	7,34	—
26. 8. 25	47,5	58,5	64,1	—	—	—	7,50	7,33	7,35
29. 8. 25	47,0	62,0	—	59,3	63,7	62,0	7,46	7,36	—
2. 9. 25	46,7	55,2	58,0	55,5	60,5	58,8	7,46	7,31	7,32
25. 9. 25	44,2	51,75	—	51,0	56,0	53,0	7,40	7,31	—
Im Mittel	45,7	56,5	62,5	55,5	60,3	59,0	7,46	7,33	7,36

Vergleicht man alle diese Resultate, so scheint es, als ob bei der Epilepsie ein alkalischer Stoff im Blute sei, der sich in vivo schwer mit der Kohlensäure verbindet. Dieses war auch die Ansicht von BISGAARD, JARLOEV und NOERVIG (1918), die annahmen, daß bei der Epilepsie ein anormales Stoffwechselprodukt vorhanden ist, das alkalisch reagiert.

Man könnte zwei Einwände betreffs dieser Arbeit machen: 1. war die bei diesen Kranken entnommene Luft wirklich die Alveolarluft und 2. ist nicht auch für

gewöhnlich schon ein Unterschied zwischen dem p_H nach HASSELBACH und dem nach CULLEN. In dem Kapitel über die verschiedenen Methoden wird man sehen, daß die Methode der Alveolarluftbestimmung nach HALDANE-PRIESTLEY als einwandfrei gelten kann, und die Tabelle 42 zeigt andererseits, daß bei den Fällen die wir untersucht haben, das p_H CULLEN und das nach HASSELBACH genau übereinstimmen. Man kann also unserer Technik nichts vorwerfen.

Tabelle 42. Zeigt die Übereinstimmung des p_H HASSELBACH und CULLEN bei anderen Kranken als Epileptikern.

Fall	p_H HASSELBACH		p_H CULLEN Plasma
	Gesamtblut	Plasma	
Herzfall	7,39	7,42	7,41
Herzfall	7,37	7,41	7,40
Diabetes ohne Acidose. . .	7,43	7,46	7,46
Tuberkulose	7,35	7,37	7,37
Tuberkulose	7,34	7,37	7,37
Tuberkulose	7,34	7,36	7,37
Emphysem	7,33	7,36	7,36
Emphysem	7,33	7,36	7,36
Im Mittel	7,360	7,388	7,387

Man wird in dem Kapitel über die verschiedenen Methoden eine Untersuchung dänischer Autoren über die Störungen des Urines bei Epileptikern mit einer persönlichen Kritik dieser Arbeit finden. Die Beobachtungen der Urine unserer Epileptiker haben uns seit einigen Jahren an der wirklichen Alkalose bei der Epilepsie Zweifel aufkommen lassen. Aber unsere Vermutungen konnten nie bestätigt werden, bevor nicht genaue elektrometrische Untersuchungen durchgeführt worden waren.

Würden diese elektrometrischen Messungen in der Epilepsie ein erhöhtes p_H finden, so zwänge sich die Folgerung auf, daß es sich um eine dekompensierte Alkalose handelt und die Zahlen CULLENs gäben die Werte, die der Wirklichkeit entsprächen. Wäre dagegen das elektrometrische p_H , wie das nach der HASSELBACHSchen Formel errechnete, normal, so müssen die Werte nach der CULLENSchen Methode falsch sein und das p_H ist bei der Epilepsie ein normales. Es würde dann keine unkompenzierte Alkalose bestehen.

Diese elektrometrischen Bestimmungen sind von ROSSIER und MERCIER kurz vor der Veröffentlichung dieses Buches mit ganz besonderer Sorgfalt ausgeführt worden und ihre Resultate sind auf Tabelle 43 zusammengestellt.

Diese Analysen sind im venösen Plasma gemacht worden; das Blut ist ohne Stauung entnommen worden. Man sieht, daß der Kohlensäuregehalt des Plasmas deutlich über der Norm liegt, ein Phänomen, das wir schon im arteriellen Plasma beobachtet haben. Außerdem sieht man, daß das elektrometrisch gemessene p_H absolut normal ist, und daß es sogar in einigen dieser Fälle, in welchen die Patienten alle an schwerer Epilepsie litten, auch nach der sauren Seite abweicht, und zwar unabhängig von den Krisen.

Tabelle 43. Das elektrometrisch gemessene p_H und der Kohlensäuregehalt des venösen Plasmas bei den Epileptikern.

		CO ₂ Gehalt	p _H
10. 10. 29	D. Charles, 1889. Beginn der Erkrankung 1914, jetzt epileptische Demenz, häufige Anfälle, 10 im September, letzter Anfall am 5. 10.	80,4	7,31
	D. René, 1914. Anfälle seit 11. 1927, kataleptische Zustände, Reizzustände, 1—16 Anfälle im Monat. Letzter Anfall 11. 9.	75,4	7,23
	C. Arthur, 1898. Anfälle seit 1918, epileptische Demenz, selten Anfälle, letzten im August	76,5	7,32
	B. Charles, 1907. Erste Krisen 1920. Ausgesprochene epileptische Demenz, 3—12 Anfälle im Monat, letzten am 6. 10. . .	73,3	7,31
	b-B. Armand 1917. Erster Anfall 1926, häufige Anfälle, 2—43 im Monat, letzter Anfall 10. 10. 29. Beginn einer Demenz .	72,1	7,34
11. 10. 29	D. Elisabeth, 1904. Beginn 1922, 2—10 Anfälle im Monat hauptsächlich nachts, letzter Anfall 9. 10. 29	67,8	7,31
	P. Helene, 1902. Häufige Krisen seit 1914, 5—24 im Monat, letzte am 10. 10., nächste am 12. 10.	69,4	7,28
	C. Florense, 1905. Beginn 1918, häufige Absenzen bis zu 13 Anfällen im Monat, letzterer am 9. 10.	65,0	7,31
	M. Esther, 1900. Beginn 1907, starke epileptische Demenz, häufige Anfälle, 20—39 im Monat, letzter Anfall im Augenblick der Blutentnahme	65,4	7,25
	B. Berthal, 1885. Beginn der Erkrankung 1887, starke Demenz, nächtliche Krisen, 8—12 im Monat, letzte 9. 10.	68,6	7,30
	G. Rosa, 1891. Beginn 1921, durchschnittlich einen Anfall im Monat, keine Demenz, letzter Anfall 7. 10.	76,7	7,32
	Durchschnitt	71,8	7,30

Alle diese Tatsachen gestatten uns doch zu vermuten, daß trotz der Werte nach CULLEN keine undekompensierte Alkalose bei der Epilepsie besteht.

4. *Das Carcinom.* Wir werden einige Worte über die ionische Gleichgewichtsstörung bei Carcinom sagen. MOORE und WILSON haben 1906 mit einer titrimetrischen Methode, MAUD, MENTEN (1917), mit einer wenig sicheren elektrometrischen Methode gezeigt, daß die Alkalinität des Serums bei Carcinom leicht gesteigert ist. Kürzlich hat REDING die Resultate dieser Autoren mit einer colorimetrischen Methode bestätigt.

Diese Autoren haben natürlich nicht versäumt, diese Erfahrungen mit denen WARBURGS zu vergleichen, der gefunden hat, daß eine gewisse Alkalinität des Gewebes die Zellteilung begünstigt, während ein saures Milieu sie verlangsamt. Aber diese Frage ist noch längst nicht abgeschlossen, denn wenn man das p_H des venösen Plasmas mit der elektrometrischen Methode bestimmt, so findet man ein normales p_H , häufig sogar einen sauren Wert, wie wir aus den Zahlen sehen, die uns ROSSIER und MERCIER liebenswürdigerweise überlassen haben. Die ganze Frage bleibt damit also offen.

Es wäre vor allem hier nowendig, daß gleichzeitige Bestimmungen des p_H , der Alveolarluft, der Alkalireserve und des Kohlensäuregehaltes des arteriellen Blutes gemacht würden, bevor man sich über diese Störung des Säurebasengleichgewichtes im klaren sein wird.

Tabelle 44. Das elektrometrisch gemessene p_H und der Kohlensäuregehalt des venösen Blutes bei Carcinom (ROSSIER und MERCIER).

Diagnose	Elektrometr. p_H	CO ₂ in Vol.-%
Carcinom des Ösophagus	7,26	55
„ „ „	7,38	62
„ „ Mundes	7,34	51,9
„ „ Ösophagus	7,39	63,0
„ „ „	7,32	59,5
„ „ „	7,37	59,5
„ „ „	7,39	61,4
„ „ Magens	7,39	54,8
„ „ „	7,33	51,0
„ „ Larynx	7,41	55,7
„ der Haut	7,36	58,6
„ „ Zunge	7,33	76,0
„ des Magens	7,26	46,2
„ der Zunge	7,37	53,8
„ des Ösophagus	7,25	54,8
„ „ Rectum	7,35	60,1
„ „ Larynx	7,39	55,0
„ der Zunge	7,32	56,7
„ des Magens	7,34	44,3
„ „ Pylorus	7,29	48,1
„ „ Magens	7,32	68,1
„ der Schilddrüse	7,34	65,0
„ „ Brust	7,30	68,5
Im Mittel	7,34	57,8

5. *Die Alkalose der Rekompensation des Kreislaufes.* In die Rubrik der fixierten Alkalose gehört auch die Erhöhung der Alkalireserve nach Adrenalininjektion und nach Splanchnicusreizung. VALLAGNOSE, HERZFELD und GAUTRELET (1929) haben beim Hunde eine deutliche Steigerung der Alkalireserve schon in der Minute, die auf die intravenöse Adrenalininjektion folgt, festgestellt. Diese Steigerung der Alkalireserve steht weder mit dem Blutdruckanstieg, noch mit der Apnoe in Zusammenhang. Sie wird durch eine Durchschneidung der vorderen Teile des Vago-sympathicus oder durch eine Yohimbininjektion unterdrückt. BENNATI und CUZIN (1929) bemerkten bei peripherer Reizung des Splanchnicus einen deutlichen Anstieg der Alkalireserve, 2—3 Minuten später. Diese Wirkung bleibt aus, wenn man vor der Reizung die Nebennierenvenen abgebunden hat. Die Besserung des Kreislaufes in gewissen Teilen des Organismus, wo eine Stase bestand, kann an sich allein das Phänomen erklären. Man muß sich in der Tat immer daran erinnern, daß schon das Aufden Rückenlegen oder die Abkühlung genügt, um eine schwere Störung des Säurebasengleichgewichtes des Capillarenkreislaufes bei manchen Tieren hervorzurufen. Dann würde dieses Phänomen also in das Kapitel der Alkalose bei Rekompensation des Kreislaufes gehören.

Man hat schon in dem Kapitel über die kardiale Rekompensation gesehen, daß unter dem Einfluß der Herztonika die Alkalireserve progressiv ansteigt, um in den meisten Fällen langsam normal zu werden.

Aber die Passage der Carbonate aus dem Gewebe in das Blut ist oft so schnell, daß man sich plötzlich einer akuten Alkalose gegenüber findet, die sich durch

stark alkalische und an bicarbonatreiche Urine anzeigt. Man kann sich leicht erklären, daß diese plötzliche Rekompensation eine Alkalose zur Folge hat. Da man weiß, daß die Flüssigkeit, die bei zirkulatorischer Verlangsamung aus dem Plasma in die Intracellularräume übertritt, sehr reich an Bicarbonaten ist, so sieht man beim Zurückfließen in das Blut häufig die Alkalireserve innerhalb weniger Stunden stark ansteigen, den normalen Wert überschreiten und in den darauffolgenden Tagen dann langsam wieder absinken.

Tabelle 45. Besonderheiten in einigen Fällen von Kreislaufkompensation.

Fall	Datum	Absorbierter Sauerstoff in Vol.-%	O ₂ Kapazität in Vol.-%	O ₂ Sättigung pro 100	CO ₂ Kapazität bei 40 mm Hg CO ₂	Hb pro 100	Rote Blutkörperchen	NaCl des Plasma mmg
Henr. arterielles Blut	27. 2. 25	1,01	20,93	95,1	51,5	113	—	615
venöses Blut		4,72	20,57	77,0	52,5	111	—	636
Duch. arterielles Blut	3. 3. 25	5,11	24,80	79,4	56,0	134	8 120 000	629
venöses Blut		8,03	22,4	64,2	57,5	112	7 500 000	636
Braek. arterielles Blut	26. 3. 25	1,13	20,65	93,5	57,5	111	6 230 000	516
venöses Blut		15,4	19,6	21,0	61,5	106	6 180 000	541

Im Verlaufe dieser Rekompensation findet sich auch sehr häufig ein Phänomen, von dem wir schon gesprochen haben, nämlich die stärkere Erhöhung der Alkalireserve des venösen Blutes im Verhältnis zur arteriellen, das bedeutet, wie wir schon betont haben, daß die Rekompensation im Niveau des Armes eine aktivere ist als im übrigen Organismus.

Auf Tabelle 45 sind einige Fälle zusammengestellt von Kreislaufinsuffizienten im Stadium der Rekompensation. Man sieht zunächst, daß in zwei Fällen die Oxyhämoglobinsättigung des venösen Blutes sehr erhöht ist. Im dritten Fall beträgt sie nur 21%, aber hier war sie auf 0% während der Rekompensation gesunken. Außerdem ist in allen drei Fällen die venöse Alkalireserve höher als die arterielle. Und schließlich, was bisher noch nie beobachtet worden ist, das venöse Plasma ist reicher an Chlor-Ionen als das arterielle, was durch das Wiedereintreten einer stark an Cl-Ionen konzentrierten Flüssigkeit zu erklären ist. Man wird auch den Sturz des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen im venösen Blut bemerken. Wir haben also hier ein Bild, das dem bei der Dekompensation direkt entgegengesetzt ist.

6. *Die Tetanie.* Die willkürliche Hyperventilation. Um vollständig zu sein, müssen wir uns etwas mit den physiologischen Grundlagen des Hyperventilationsversuches beschäftigen, und die Tetanie, die er hervorruft, mit den Tetanien durch fixierte Alkalose vergleichen. Die Arbeiten von COLLIP und BACKUS (1920) GRANT und GOLDMANN (1920), DAVIES, HALDANE und KENNAWAY-FREUDENBERG (1921—1922) und GYORGY, von GOLLWITZER-MEIER (1923) haben gezeigt, daß die Hyperventilation zur experimentellen Tetanie führen kann, mit allen klinischen Zeichen dieses Zustandes, auch einer Steigerung der Chronaxie des Nervs und des Muskels (BOURGUIGNON und J. B. S. HALDANE). Seit damals ist der Hyperventilationsversuch hauptsächlich in der Neurologie bekannt geworden (TURPIN 1925, PAGNIEZ 1927).

Die Symptome, die bei der Überventilation eintreten, sind sehr deutlich: Zunächst ein Eindruck von Trunkenheit, dann eine Sensation wie Nadelstechen an den Fingerspitzen, zugleich mit einer großen Mattigkeit der Muskeln. Der Spasmus der Hände und Füße, das CHEVOSTEKSche Facialisphänomen und eine Steigerung der Reflexe treten dann in unbestimmter Reihenfolge, aber stets sehr schnell auf. Während einer Periode, wo der Versuch öfter wiederholt wurde, trat in meinem eigenen Fall von der dritten Minute an Gesichtsmuskelnzucken auf, nach der fünften Minute war die Benommenheit stets sehr stark.

Der Versuch ruft einen beträchtlichen Sturz der alveolären Kohlensäure, und durch dieselbe Tatsache einen Sturz der Spannung der gelösten Kohlensäure im arteriellen Plasma hervor; dadurch entsteht eine um so beträchtlichere Alkalose als die alveoläre Kohlensäure an sich schon erniedrigt ist. Das arterielle p_H kann Werte wie 7,65 (GRANT und GOLDMANN) oder 7,79 (DAVIES, HALDANE und KENNAWAY) erreichen, das venöse p_H 7,59 (PETERS, BULGER, EISENMANN und LEE 1926).

Die Alkalose selbst besteht aus zwei wichtigen Faktoren. 1. Unter dem Einfluß der Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration im Plasma ändert sich der Spiegel des ionisierten Calciums. Nach RONA und TAGAHASHI hängt er vom p_H und dem Bicarbonat Spiegel ab. Bei seiner Veränderung während des Versuches tritt keine nennenswerte Verschiebung des totalen Ca-Gehaltes ein. *2. Unter dem Einfluß der Alkalose fixiert sich der Sauerstoff viel fester an das Hämoglobin, so daß er im Gewebe sich viel schwerer frei macht.* So kann das Gewebe trotz großen Sauerstoffreichtums des Blutes an Sauerstoffmangel leiden.

Die meisten Autoren haben in diesen letzten Jahren der Verminderung des ionisierten Calciums die neuromuskuläre Hyperexzitation zugeschrieben.

Wir fügen noch hinzu, daß das Sauerstoffbedürfnis einer der Gründe für die beobachteten nervösen Erscheinungen sein kann. Die Beweise hierfür werden wir nach einer eingehenden Erörterung der Frage anführen.

Bevor man zu der augenblicklichen Auffassung gekommen ist, hat diese Frage Stoff zu zahlreichen Arbeiten gegeben, von denen wir nur die allerwichtigsten anführen wollen.

Die Geschichte der Tetanie beginnt mit den Veröffentlichungen von STEINHEIM (1830) in Deutschland und von DANE (1831) und TONNELÉ (1832) in Frankreich.

TROUSSEAU hat 1848 als erster ein Bild dieser Krankheit entworfen und 2 klinische Formen unterschieden, von denen die eine leicht, die andere schwer ist. Die erstere zeigt tonische, intermittierende Zuckungen der Glieder, bei der zweiten erstrecken sich diese Zuckungen auch auf die Muskeln des Rumpfes, des Gesichtes und des respiratorischen Systems (Laryngospasmus). TROUSSEAU verdanken wir die Kenntnis der Pfötchenstellung der Hände.

Die Arbeit TROUSSEAU'S gibt schon einen Hinweis auf die Natur der Erkrankung, indem er zeigt, daß die Reaktion auf eine periphere Nervenreizung verändert ist.

In der Tat fand ERE 1874 eine Steigerung der elektrischen Erregbarkeit der motorischen Nerven.

1876 beschrieb CHVOSTEK das Zeichen des Facialis, das noch seinen Namen trägt.

Die Spasmophilie heißt latent, oder latente Tetanie, wenn sie sich nur in einer elektrischen oder mechanischen Übererregbarkeit des Nerves und Muskels äußert (LESNÉ und TURPIN 1925), sie ist manifest, oder eine manifeste Tetanie, wenn folgende Konvulsionen auftreten.

1. Äußere klonische Konvulsionen oder Eklampsie, tonische oder Tetanie.
2. Interne Zuckungen oder Glottisspasmen.

Seit J. LOEB haben zahlreiche Autoren die nervöse Übererregbarkeit auf eine Erhöhung der Gleichung $\frac{Na}{Ca}$ oder allgemeiner $\frac{Na + K}{Ca + Mg}$ zurückgeführt. Bei Tieren, denen man die

Nebenschilddrüsen herausgenommen hat, kann dieses Verhältnis, dessen Wert im allgemeinen bei 30 liegt, im Moment des Todes 56 erreichen (GROSS und UNDERHILL 1922). K und Mg sind im Serum in so kleinen Konzentrationen vorhanden, daß man sie vernachlässigen kann, und wir beschäftigen uns also nur mit den beiden Elementen Na und Ca.

MÜNZER produzierte schon 1893 tetanische Symptome durch Injektion von Natrium. ROSENSTREIN gibt 1910 an, daß die Verabreichung von Kochsalz bei spasmophilen Kindern Anfälle hervorruft. Schon 1907 zeigten PARHON und URECHE an Tieren ohne Nebenschilddrüsen, daß die Injektion von einer 1% Kochsalzlösung eine Steigerung der Symptome hervorruft. Die parathyreooprive Tetanie geht übrigens mit einer deutlichen fixierten Alkalose einher, wie man aus den nachfolgenden Arbeiten schließen kann. 1918 beobachtet MC CANN eine Erhöhung der Alkalireserve bei Nebenschilddrüsen exstirpierten Hunden. WILSON, STEARNS und JANNEY zeigten 1915 andererseits, daß bei diesen Hunden schnell ein Sturz der Säureausscheidung im Urin gleichzeitig mit einer Erhöhung des p_H des Urins auftritt. WILSON, STEARNS und THURLOW (1915) bestätigen diese Alkalose der Nebenschilddrüsenentfernten Tiere durch die Untersuchung der Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins. TURPIN (1925) fand eine Erhöhung des venösen p_H bei spasmophilen Kindern.

MC CALLUM und VOETGLIN (1919) wiesen darauf hin, daß man durch Verschuß des Pylorus und darauffolgende häufige Magenspülungen ebenfalls eine elektrische Übererregbarkeit der Nerven und häufig auch starke Konvulsionen hervorgerufen kann. Auch HASTINGS, MURRAY und MURRAY fanden bei ihren Hunden nach Pylorusverschuß eine nervöse Übererregbarkeit, gleichzeitig mit einer Erhöhung der Alkalireserve des Plasmas. 1913 beobachtete L. BLUM bei einem Diabetiker, der große Dosen von Bicarbonat erhalten hatte, tetanische Phänomene. ROHMER erhielt nach oraler Verabreichung von Natriumphosphat laryngospastische und tetanische Anfälle bei Kindern. Die alkalischen Phosphate steigern stark die Alkalireserve und rufen eine intensive Alkalinität des Blutes hervor. Und schließlich fand MORRIS eine Steigerung der elektrischen Erregbarkeit nach intravenöser Injektion von Na_2CO_3 , während sie nach Injektion von Säuren vermindert war. Trotzdem kann die Erhöhung der Alkalireserve allein nicht die Ursache der Tetanie sein, denn auch bei der länger dauernden Überventilation wird das Bicarbonat stark vermindert.

Vor diesen Resultaten hat man sich natürlich gefragt, ob die ganze Frage der neuromuskulären Übererregbarkeit nicht vom p_H abhängig sei. Das trifft aber nicht zu. Die Hunde von HASTINGS, MURRAY und MURRAY behielten nach Obstruktion des Pylorus ein praktisch unverändertes p_H . Und GRANT, der am isolierten Gastrocnemius des Frosches arbeitete, hat gezeigt, daß das einzige p_H , das eine Steigerung der Erregbarkeit verursachen kann, 10 ist, ein Wert, den man niemals beim Menschen gefunden hat. Die Wasserstoffionenkonzentration ist also nicht der hauptsächlich und direkte Faktor der neuromuskulären Übererregbarkeit. Die Bestimmung des p_H ist jedoch auch für die RONA-TAGAHASHISCHE Formel notwendig, mit deren Hilfe man den Spiegel des ionisierten Ca ausrechnen kann. Wir werden bald hierauf zurückkommen.

Wir wollen uns nun mit dem Nenner der Gleichung $Na : Ca$ beschäftigen. Mehrere Autoren haben an den Einfluß geglaubt, den eine Verminderung des Gesamtcalciums im Blut haben könnte. Die Meinungen waren lange Zeit geteilt darüber: MAC CULLUM, LINTZ, VERMLYE, LEGGET und BOAS (1920) beschrieben bei einem Fall von Pylorusstenose mit tetanischen Krämpfen eine Verminderung des Gesamtcalciums im Blut. HASTINGS, MURRAY und MURRAY (1911) machten künstliche Pylorusstenosen bei Hunden, und fanden im Gegenteil eine Vermehrung des Calciums. HARROP berichtete über einen Fall von tetanischen Krämpfen nach einer Injektion von Natriumbicarbonat bei dem der Calciumspiegel herabgesetzt war. GRANT und GOLDMANN (1920) stellten wieder eine Vermehrung des Ca im Serum nach Hyperventilationstetanie fest. NOEL PATON, FINDLAY und WATSON fanden, daß der einfache Sturz des Ca im Serum keinen Einfluß auf die neuromuskuläre Übererregbarkeit hat.

MORRIS hat Katzen Calciumchlorat intravenös injiziert und fand, daß dieses eine deutliche beruhigende Wirkung auf die Übererregbarkeit der Muskeln und Nerven hat. Man kann jedoch nicht lediglich der Steigerung des Calciumspiegels den guten therapeutischen Effekt, den einige Autoren bei der Anwendung von $CaCl_2$ -Injektionen fanden, zuschreiben. J. B. S. HALDANE hat in dieser Tat gezeigt, daß das $CaCl_2$ deutlich sauer reagiert, der therapeutische Effekt kann also lediglich eine Säurewirkung sein und auf diese Weise indirekt zur Erhöhung des ionisierten Calciumspiegels führen.

Übrigens besitzt das Ammoniumchlorat, das auch nur durch seinen sauren Charakter wirken kann, einen ebenso guten therapeutischen Effekt als das CaCl_2 . Außerdem läßt schon das Einatmen von 3—4% CO_2 -haltiger Luft das CHVOSTEKSCHE Phänomen bei Spasmophilen verschwinden (TURPIN). Das Licht, das eine sehr gute Wirkung auf spasmophile Zustände ausübt, hat eine deutlich azidotische Wirkung. In einem bei dieser Therapie sehr resistenten Fall, hat TURPIN beobachtet, daß der Spiegel des ionisierten Calciums ungewöhnlich niedrig geblieben war, während sich der Gesamtcalciumgehalt von 52 auf 82 mg pro Liter erhöht hatte.

Die meisten Autoren (HOWLAND und MARRIOTT 1918, BROWN, LACHLAN und SIMPSON 1920, TRENDLENBURG und GOEBEL 1921, STHEEMANN 1921, KRAMER und TISDALL 1921, JACOBWITZ 1921, DENIS und TALBOT 1921, SALVESEN 1923, WORINGER 1923, DE GEUS 1924, LESTOCQUOY 1924) sind jedoch der Ansicht, daß bei der infantilen Tetanie der Gesamtcalciumgehalt des Blutes ebenso wie der Calciumgehalt des Gehirnes erniedrigt ist.

Der Calciumgehalt des Gehirnes der Kinder variiert mit dem Alter. Bei Neugeborenen ist er erhöht, dann nimmt er ab bis zum 4. Monat, um dann langsam wieder anzusteigen. Diese Beobachtungen sind 1906 von VON QUEST gemacht worden.

Nach seinen Untersuchungen falle er von 0,074% auf 0,047%. In gewissen Fällen besteht zwar keine absolute Verminderung der Gleichung $\text{NaK} : \text{CaMg}$, sondern eine Gleichgewichtsstörung im Sinn einer Vermehrung der Na und der K-Ionen. Alle Autoren betonen dagegen, daß der Calciumgehalt des Blutes der Säuglinge erstaunlich konstant ist und auch von der Nahrung nicht beeinflusst wird. Die gegebenen Zahlen variieren von einem Autor zum andern etwas, vermutlich auf Grund der verschiedenen Technik. Man gibt Werte zwischen 105 mg pro Liter (HOWLAND) und 122 (WORINGER) an.

Bei den Tetanischen sinkt diese Zahl dagegen bedeutend. HOWLAND und MARRIOTT nennen Werte von 56 mg, WORINGER 65 mg. Die Erniedrigung beträgt also ungefähr 50%. WORINGER betont außerdem, daß er keinen einzigen Fall von sicherer klinischer Spasmophilie gefunden habe bei dem nicht auch das Calcium vermindert gewesen wäre. Die 32 Fälle, die er untersucht hat, waren in einem Alter von 3 Monaten bis zu 3 Jahren. Er hat sie in 4 Kategorien geteilt, je nach ihren Symptomen. Die erste Kategorie mit Pfötchenstellung der Hände und Fußspasmen enthielt 3 Fälle, sie hatten einen Calciumspiegel von 80, 63 und 62. In die zweite Kategorie gehörten 17 Fälle, sie hatten Anfälle von Laryngospasmus und eine Calcämie von: 78, 72, 69, 69, 66, 66, 65, 64, 63, 60, 59, 58, 56, 55, 50. In der dritten Kategorie traten klonische Zuckungen des Gesichtes, der Beine und Arme auf, sie enthielt 7 Fälle, mit einem Kalkspiegel von 85, 73, 69, 65, 62, 58. Als vierte folgt die latente Spasmophilie, die in einer elektrischen oder mechanischen Übererregbarkeit bestand und 5 Fälle umfaßt, mit einem Blutgehalt von 94, 86, 70.

Der Durchschnitt dieser Zahlen ist für die Tetanischen 68, die Laryngospastischen 64, die Eklampthischen 68, für die Latenten 79. Man kann daraufhin sagen, daß es selten ist, daß man konvulsive Anfälle auftreten sieht bei einem Calciumspiegel der über 80 liegt.

Die Schwere der Anfälle steht aber nicht in direktem Zusammenhang mit der Verminderung des Ca. Dieselben Fälle, wenn man sie nach ihrer Schwere und nicht nach ihren Krankheitsformen einteilt, geben: 10 leichte Fälle mit 64 mg, 8 mittlere Fälle mit 66 mg, 6 schwere Fälle mit 66 mg.

HOWLAND und MARRIOTT haben ebenfalls gefunden, daß der Ca-Spiegel des Blutes der Spasmophilen erniedrigt ist, aber daß auch bei wiederholten Untersuchungen im Verlauf der Krankheit kein Zusammenhang mit der augenblicklichen Höhe des Ca und den Anfällen gefunden werden kann. Der Ca-Spiegel kann sogar im Moment eines Anfalls ein ganz normaler sein.

Man überzeugt sich also sehr schnell, daß wenn der Ca-Gehalt des Blutes eine Rolle spielt, es doch nicht der Gesamtgehalt ist, der ins Spiel tritt. Die Arbeiten der GROENINGESCHEN Schule haben die Aufmerksamkeit zuerst auf das ionisierte Calcium gelenkt. (HAMBURGER, BRINKMAN und VAN DAM). Diese Autoren zeigten, daß wenn man den Säuregehalt einer Lösung mit einem bestimmten Ca-Gehalt verändert, man Verschiebungen des Gehaltes an ionisiertem Calcium erhält, die die renale Durchlässigkeit und die neuromuskuläre Erregbarkeit verändert.

Nach RONA und TAKAHASHI (1913) kommt das Calcium des Plasmas in 3 verschiedenen Formen vor. 1. Als ionisiertes, dialysierbares Calcium, das etwa ein Fünftel des gesamten Gehaltes ausmacht; 2. als ebenfalls dialysierbares Calciumcarbonat, ebenfalls ein Fünftel bis zwei Fünftel der gesamten Menge; 3. als kolloidales Calcium, das mit den Eiweißkörpern

verbunden ist, nicht dialysierbar und das drei Fünftel des gesamten ausmacht. Der Spiegel des ionisierten Ca ist nach diesen Autoren mittels der Formel $Ca' = k \frac{H^+}{HCO_3}$ auszurechnen.

Die Konstante k beträgt dabei 350 und steht, wie man sieht, mit dem p_H und dem Bicarbonatgehalt des Blutes in Beziehung. Diese Formel ist inzwischen schon durch BRINKMANN und VAN DAM angegriffen worden. Man ist also zu dem Schluß gekommen, daß die Tetanie von dem Spiegel des ionisierten Calciums abhängt, aber nicht von dem des Gesamtcalciumgehaltes. Auch diese Formulierung ist sicher nur eine vorläufige, aber nach ihr hängt der Gehalt des Blutes an ionisiertem Ca wie man in der RONASchen Formel gesehen hat, eng mit dem p_H des Blutes zusammen. Man begreift also auch die Wichtigkeit der Alkalose in der Frage der Tetanie.

Dieses sind kurz die verschiedenen Theorien der Spasmophilie und der neuromuskulären Übererregbarkeit im allgemeinen. Es sind jedoch nicht die einzigen und wir werden noch andere erwähnen, die den Ursprung der Spasmophilie in der toxischen Eigenschaft gewisser Substanzen suchen.

Vor einigen Jahren hat BIEDL geglaubt, daß das Histamin die tetanischen Anfälle hervorrufen würde. BERKELEY und BEEBE waren der Ansicht, es sei das Ammoniak. CATHCART konnte tetanische Anfälle durch intravenöse Injektion von Ammoniumcarbonat hervorrufen, aber nach dem, was wir von der Alkalose gesagt haben, kann man sich natürlich fragen, ob es nicht das Ammoniak ist, das in diesem Fall wirkt.

Es ist sicher, daß die Entfernung der Nebenschilddrüsen das Erscheinen von tetanischen Krisen verursacht und den Calciumspiegel vermindert (MC CALLUM, SAVESEN). Außerdem ist es 1925 COLLI gelungen, das Hormon der Nebenschilddrüsen zu isolieren und einen sicheren therapeutischen Effekt festzustellen, gleichzeitig mit seiner calciumsteigernden Wirkung. Die Nebenschilddrüsen regulieren also zweifelsohne den Calciumwechsel. N. PATON und FINDLAY stellten dann 1917 fest, daß der Urin und das Blut von Tieren, denen man die Nebenschilddrüsen entfernt hat, reich an Guanidin ist. Es gelang außerdem PATON, die Symptome einer Tetanie bei Tieren durch Injektion von Chlorhydrat- und Nitratverbindungen des Guanidins hervorzurufen. Damit haben wir eine zweite unbestreitbare Tatsache, nämlich, daß die Tetanie durch Nebenschilddrüsenentfernung der Ausdruck einer endogenen Intoxikation durch Guanidin ist.

Wir finden beide Stoffwechselstörungen bei der kindlichen Tetanie wieder. Wie man gesehen hat, ist diese außer neben den Anfällen, durch eine *Hypocalcämie* gekennzeichnet und es besteht außerdem auch eine *Steigerung des Guanidins im Urin* (BURNS und SHARPE 1916).

Wie sind diese Tatsachen zu vereinigen? Die Autoren sind übereingekommen, anzunehmen, daß das oder die toxischen Produkte krampfauslösend auf einem Gebiet wirken, das durch den Sturz des ionisierten Calciums vorbereitet ist. Mit anderen Worten: Die Alkalose und die Verarmung des Blutes an ionisiertem Calcium schafft einen Zustand, der neuromuskulären Übererregbarkeit, während die Auslösung der Krampfanfälle von den toxischen Substanzen abhängt.

Wir wollen auf die Unsicherheit dieser Theorien über die Alkalose nicht weiter eingehen. Die meisten Autoren, die das p_H bei der infantilen Tetanie bestimmt haben, haben sich colorimetrischer Methoden bedient. Wenn wir an die Erfahrungen bei der Epilepsie und dem Carcinom denken, so müssen wir uns fragen, ob das p_H elektrometrisch gemessen nicht doch vielleicht normal sein wird. Dann würden die ganzen Theorien zusammenstürzen und man fände, daß ebenso wie bei der Epilepsie auch hier der Spiegel des ionisierten Calciums ein normaler ist.

Aber wir sind mit dieser ganzen Frage noch nicht fertig. Es scheint, als ob die Mehrzahl der Autoren, die sich in den letzten Jahren mit diesen Phänomenen beschäftigt haben, die *Wichtigkeit des Sauerstoffmangels für die neuromuskuläre Übererregbarkeit* verkannt haben. Schon 1910 zeigten HILL und FLAKE, daß das Facialisphänomen bei der Hyperventilation, ebenso wie die subjektiven Zeichen nicht auftreten, wenn man den Versuch mit Sauerstoff durchführt. DAVIES, J. B. S., HALDANE und KENNAWAY beobachteten dieselbe subjektive Besserung nach Sauerstoffeinatmung.

Man weiß seit langer Zeit, daß die *Asphyxie die Erregbarkeit des Zentralnervensystems steigert*.

KAYA und STARLING zeigten 1910, daß die Asphyxie des Rückenmarkes bei einem dezerebrierten Hund eine allgemeine Kontraktion aller Muskeln des Körpers hervorruft und MATHISON zeigte wenig später, daß das Phänomen nicht an die Vermehrung der Kohlensäure, sondern an die Verminderung der Sauerstoffspannung gebunden ist. N. PATON, FINDLAY und WATSON zeigten außerdem, daß die elektrische Erregbarkeit der Nerven in umgekehrtem Verhältnis zu der äußeren Temperatur steht. MORRIS hat diese Versuche dadurch bestätigt, daß er die Tatze eines Hundes mit Eis bedeckte. Aus dem, was man vorher schon über die Wirkung einer lokalen Kälteapplikation gehört hat, weiß man, daß die Sauerstoffversorgung des Gewebes vollkommen reduziert wird, wenn die Kälteeinwirkung lange genug anhält.

MC CALLUM hat dieselben Resultate erhalten, indem er die Arterie eines Gliedes abband und so eine plötzliche Anämie hervorrief. Auch MORRIS sieht die neuromuskuläre Erregbarkeit von Tieren, die er stark zur Ader gelassen hat, zunehmen. Diese Steigerung der Erregbarkeit tritt auch auf nach Injektionen von Cyanür, die einen ebensolchen Sauerstoffmangel hervorrufen, als ob man den Muskel in eine reine Stickstoffatmosphäre gebracht hätte (C. L. EVANS). Einige Versuche die CAMPBELL 1926 durchgeführt hat und die ihrer besonderen Sorgfalt wegen Beachtung verdienen, haben eine besondere Stütze zu der Theorie gebracht. Er injiziert unter die Haut oder in die Bauchhöhle von Tieren 3—500 cm³ eines Gases, gewöhnlich Stickstoff und läßt es hier, bis die Kohlensäure und die Sauerstoffspannungen des injizierten Gases konstant geworden sind. Diese Konstanz tritt natürlich erst auf, wenn ein Gleichgewicht mit den Gasen der umgebenden Gewebe eingetreten ist, was im allgemeinen einige Tage dauert. Die Injektion des Gases ruft eine lokale Hyperämie hervor, die erst langsam wieder verschwindet, weshalb das Gleichgewicht erst viel später eintritt als bei einem Pneumothorax (DAUTREBANDE und SPEHL).

Wenn er einmal stabilisiert ist, bleibt der Kohlensäure- und der Sauerstoffspiegel bemerkenswert konstant, bis zu dem Moment, wo das Gas vollkommen resorbiert ist. Diese Resorption geschieht sehr langsam. 500 cm³ Stickstoff brauchen etwa 2—3 Wochen bis zum völligen Verschwinden.

Unter diesen Bedingungen stellte CAMPBELL fest, daß die normale Kohlensäurespannung 45—50 mm Hg beträgt, die Sauerstoffspannung dagegen 20—30 mm Hg unter der Haut und 30—40 mm Hg in der Abdominalhöhle eines Kaninchens und einer Katze. Nachdem CAMPBELL so erst den normalen Wert der Sauerstoffspannung in den Geweben eines Tieres kannte, rief er eine Tetanie und Konvulsionen hervor, und bestimmte dann in regelmäßigen Intervallen die Veränderungen der Sauerstoffspannung in dem Gasdepot.

Die Tetanie ruft CAMPBELL bei seinen Versuchstieren hervor, indem er intravenös Guanidin Insulin, Wasser, ammoniakalische Salze, Cyanur oder Strichnin injiziert, oder indem er sie eine sehr sauerstoffarme Luft einatmen läßt, oder eine Nebenschilddrüsenentfernung durchführt. Er richtet es so ein, daß die Konvulsionen erst nach einigen Stunden auftreten, so daß er Gasproben entnehmen kann, bevor die Muskelkrämpfe die Sauerstoffspannung der Gewebe verändert haben. Er fand, daß unter diesen Bedingungen vor den Krampfanfällen ein Sauerstoffsturz auftritt. Dieselbe Erscheinung tritt auf bei der Überventilation. Auch Alkohol, der direkt in die Blutbahn injiziert ist, hat dieselbe Wirkung und auch das Histamin steigert die neuromuskuläre Erregbarkeit (MORRIS). Die Resultate von CAMPBELL, die auf Tab. 46 zusammengestellt sind, sind sehr instruktiv. Man sieht, daß mit einer Ausnahme von drei Fällen bei allen vor dem Auftreten der Muskelkrämpfe ein Sturz der Sauerstoffspannung aufgetreten ist. Die drei Ausnahmefälle treten auf bei der Vergiftung

durch Cyanur durch Strichnin und bei der Nebenschilddrüsenentfernung. Wie man bald sehen wird, ist die Vergiftung durch Cyanur dadurch charakterisiert, daß es den Zellen unmöglich ist Sauerstoff zu absorbieren. Die intracellulären Oxydationsprozesse unterbleiben und das Gewebe leidet unter einem ebenso starken Sauerstoffmangel, als ob es sich in reinem Stickstoff befände. Wir können nicht sagen, ob dasselbe der Fall ist, bei der Vergiftung durch Strichnin oder bei der Nebenschilddrüsenentfernung. Das Einzige, was man sagen kann, ist, daß die Anwendung von Sauerstoff bei der Strichninvergiftung von großen Nutzen ist, und daß bei gleichzeitiger Sauerstoffatmung und Strichninvergiftung es länger dauert, bis die Krämpfe auftreten (GOCAN 1925).

Tabelle 46. Beziehungen zwischen dem Sauerstoffmangel der Gewebe und den tetanischen Erscheinungen (CAMPBELL).

	Sturz der O ₂ - Spannung des Gewebes vor dem Auftreten von Krämpfen	Alkalose	Guanidinver- giftung	Kalkverarmung
Überventilation	+	+	—	—
Guanidininjektion	+	—	+	—
NaHCO ₃	+	+	—	—
Na ₂ SO ₄	+	—	—	±
NaCl	+	—	—	±
Insulin	+	—	—	—
Histamin	+	—	—	—
Alkohol	+	—	—	—
Wasser	+	—	—	—
Ammoniumsalze	+	±	—	—
Sauerstoffmangel	+	—	—	—
Injektion von Cyanur	—	—	—	—
Strichnin	—	—	—	—
Nebenschilddrüsenentfernung	—	±	±	+

Schafft man eine Alkalose, so tritt auch hier ein Sturz des Gewebssauerstoffes auf, ebenso wie bei der Guanidinvergiftung, und in noch zwei weiteren Fällen von wahrscheinlicher Kalkarmut. CAMPBELL hat außerdem beobachtet, daß die Sauerstoffspannung um 25% zunimmt, wenn die Krämpfe und das Zittern auftreten, wie das bei jeder Muskelanstrengung der Fall ist. Eine ähnliche Erhöhung der Gewebsspannung des Sauerstoffes folgt auch auf die Absorption von NH₄Cl und von CaCl₂ und CAMPBELL denkt, daß diese Erhöhung der Sauerstoffspannung des Gewebes von der Acidose herrührt, die das Freimachen des Sauerstoffes und des Oxyhämoglobins beschleunigt.

Wir haben hier also eine Zusammenstellung von klinischen Erscheinungen und experimentellen sowie therapeutischen Erfahrungen, die es uns wahrscheinlich sein lassen, daß die *Veränderungen des Blutes nicht die alleinige Ursache der Spasmophilie* sein kann.

Wir kommen nun auf den *Überventilationsversuch* zurück und behaupten, daß er, um physiologisch zu wirken, nicht den Rhythmus, sondern die Tiefe der Atemzüge verändern muß. Ist die Atmung kurz und oberflächlich, so berührt sie kaum die tiefe Alveolarluft und durchlüftet lediglich den toten Raum, d. h. die Trachea und die großen Bronchien. Ist die Atmung dagegen tief, so wird die Luft der tiefen Alveolen ventiliert und der Zweck des Versuches, nämlich der Sturz der alveolären Kohlensäure, ist schnell erreicht. Die alveoläre Kohlensäure muß bei einem gut geleiteten Versuch im Verlauf von wenigen Minuten auf die Hälfte vermindert sein. Es ist wohl auch unnötig zu erwähnen, daß der Versuch bei weitem wirksamer ist, wenn die Versuchsperson in einem Sessel sitzt mit bequem aufgestützten Armen.

Die Alkalose bei dem Hyperventilationsversuch ruft sekundär noch einige mehr oder weniger gut bekannte Symptome hervor: Das p_H des Urins steigt an. Das Ammoniak des Urins wird vermindert oder verschwindet vollkommen. Das Verhältnis von NNH_3 zu Gesamt-N nimmt ab. Oft sieht man auch im Urin Milchsäure auftreten (MACLEOD und KNAPP, ADLESBERG, ANREP und CANNAN), was von manchen Autoren als das Zeichen eines Kompensationsversuches des Organismus gegenüber der Alkalose aufgefaßt wird. Außerdem findet man häufig im Urin Acetonkörper (WIGGLEWORTH). Das ist ein Phänomen, das man ebenfalls nach Bicarbonataufnahme findet, und das an einen Fehler der Glucoseverbrennung gebunden ist, der seinerseits wiederum durch die Alkalose bedingt ist.

Zum Schluß ist es notwendig, noch einiges über die *Kreislaufveränderungen bei dem Hyperventilationsversuch* zu sagen. Man weiß, daß der Blutdruck progressiv sinkt, wenn man ein Tier längere Zeit überventilieren läßt. Dieser Sturz des Blutdruckes ist eine Wirkung auf die vasomotorischen Zentren des Bulbus und des verlängerten Markes, durch die Verarmung des Blutes an gelöster Kohlensäure (DALE und EVANS). Auch die venöse Spannung sinkt ab, das rechte Herz füllt sich schlecht, der Puls wird immer schneller, das kardiale Debit und das Blutvolumen wird immer kleiner und schließlich stirbt das Tier im Shock (HENDERSON und HAGGARD). Verursacht man dagegen diese Überventilation mit einer Luft, die 5—6% CO_2 enthält, so entsteht keines von all diesen Phänomenen. Die gasförmige Alkalose kann schon an sich wichtige Kreislaufstörungen verursachen.

Wahrscheinlich muß man es dieser zirkulatorischen Verlangsamung und dem Sauerstoffmangel zuschreiben, daß keine größere Apnoe auftritt, wenn man die Hyperventilation 20 oder 30 Minuten lang durchführt, als wenn man nach 2—3 Minuten aufhört.

Diese zirkulatorische Verlangsamung ist auch die Ursache der Cyanose der Extremitäten, die man oft nach einer Überventilation von 20—30 Minuten auftreten sieht. Diese relative Stauung kann übrigens auch schon viel früher auftreten. PETERS, BULGER, EISENMANN und LEE fanden, daß das venöse Blut nach 5 Minuten Hyperventilationsversuch ein Defizit von 3 Vol.-% Sauerstoff gegenüber dem arteriellen Blut hatte, was ungefähr einer Entsättigung von 15% Oxyhämoglobin entspricht. Sie fanden sogar, daß der Chlorspiegel des venösen Plasmas nach 5 Minuten Versuchsdauer im Verhältnis zum normalen venösen Blut erniedrigt war, obgleich die Überventilation im allgemeinen den Chlorspiegel des arteriellen Blutes ansteigen läßt. Diese zirkulatorische Verlangsamung spielt wahrscheinlich in vielen Fällen von Tetanie auch eine Rolle. CAMPBELL hat in der Tat festgestellt, daß in den Tetaniefällen, die durch die oben angegebenen Mittel hervorgerufen waren, die Sauerstoffspannung der Gewebe sich nach der Anwendung von analeptischen Mitteln wieder hob.

Schließlich kann man dieser Kreislaufverlangsamung und dem Vorhandensein von organischen Säuren im Blut auch noch die Tatsache zuschreiben, daß der Urin von einigen Kranken, die längere Zeit überventiliert hatten, nach dem Versuch saurer und mehr Ammoniak enthalten hatte als vorher.

V. Die flüchtigen Alkalosen.

Die flüchtigen Alkalosen sind eine häufige Erscheinung in der Pathologie. Sie sind fast immer die Folgeerscheinung eines großen Kohlensäureverlustes,

der im allgemeinen nach einer primitiven Überventilation auftritt. Abgesehen von der willkürlichen Überventilation kann sie durch Reizung des Atemzentrums und durch Sauerstoffmangel entstehen.

1. *Reizung des Atemzentrums.* Der Respirationmechanismus ist sehr leicht durch die verschiedensten äußeren Einwirkungen beeinflussbar. Die Überventilation ist die Antwort des Organismus auf diesen Reiz. So kann auch der Schmerz zu einer so heftigen Akapnoe führen, daß ein Shockzustand eintritt (HENDERSON und HAGGARD 1910—1923). Diese Phänomene des Shocks treten nicht auf, wenn die Einatemungsluft ein Gemisch von 5—6% Kohlensäure ist. Die Einatmung von Substanzen wie dem Wasserstoff ist eine andere Ursache der Akapnoe (HENDERSON und HAGGARD).

Eine Reizung der pulmonösen Vagusendigungen führt ebenfalls zu einer schnellen und oberflächlichen Atmung und dadurch bald zu einer flüchtigen Alkalose (HALDANE, MEAKINS und PRIESTLEY 1919) und bedingt eine starke Entsättigung des arteriellen Blutes an Oxyhämoglobin (MEAKINS und DAVIES 1920).

2. *Das Sauerstoffbedürfnis.* Es ist bei weitem die häufigste Ursache der flüchtigen Alkalose in der Pathologie, obgleich sie in den meisten Fällen zusammen mit der Hyperkapnoe auftritt (s. Tabelle 16 und 17).

Es nimmt verschiedene Formen an, die man, um klar zu sehen, streng unterscheiden muß.

Das Sauerstoffbedürfnis kann durch eine Verarmung des Blutes an Sauerstoff, durch Anämie, durch die Kreislaufverhältnisse oder durch Veränderungen des Gewebes selbst bedingt sein. Bei dieser Einteilung kann man alle verschiedenen Arten klassifizieren, ohne sich direkt mit dem Säurebasengleichgewicht des Blutes zu befassen. Auch die zahlreichen physiologischen und physiopathologischen Erscheinungen, die man anders nicht unterbringen kann, gehören hier hin.

a) *Das Sauerstoffbedürfnis durch Sauerstoffmangel des Blutes.* Es ist immer eine Folge eines primitiven Sturzes des alveolären Sauerstoffes; das Blut, das die Lungen verläßt, hat nicht die normale Oxyhämoglobinsättigung, mit anderen Worten, ein Teil des gemischten venösen Blutes kommt in die Vena pulmonalis zurück, ohne genügend oxydiert zu sein. Dieser Sturz der arteriellen Sauerstoffspannung kann verschiedene Ursachen haben.

1. *Bronchiale Obstruktion. Veränderungen des Lungenepithels. Insuffizienz der tiefen Ventilation.* Es ist unnötig, auf die Obstruktion der verschiedenen Bronchialäste einzugehen; jeder genügend große Verschuß, einerlei, ob er durch einen Tumor, durch Spasmen oder durch eine Membran gebildet ist, führt zu den Folgeerscheinungen eines respiratorischen Widerstandes. Wenn die Verengerung der Bronchien genügend weit getrieben ist, so führt sie schließlich zu einer Verarmung der Einatemungsluft an Sauerstoff. Die Situation ist um so ernster, je mehr Bronchien verschlossen worden sind.

Bei gewissen Affektionen, wie dem Emphysem, der Lungentuberkulose, der chronischen Bronchitis, besteht eine Verdickung der Alveolarwände. Die Kohlensäure, die 25mal leichter diffusibel ist als der Sauerstoff, kann dann noch passieren, während der Sauerstoff viel schwerer in das Blut gelangt. Die Lage wird noch viel schwieriger, da gleichzeitig die Alveolen ungenügend ventiliert sind, durch eine an sich schon schlechte Atmung und da dadurch die Alveolarluft arm an Kohlensäure ist.

Das auffälligste Beispiel einer Sauerstoffverarmung durch insuffiziente Durchlüftung ist die Pneumonie. STADIE (1919) und HARROP (1919) haben darüber Untersuchungen angestellt, indem sie das Verhältnis von arteriellem Sauerstoff und der Cyanose berücksichtigten. Da diese Erkrankung eine wichtige Eigenschaft der Physiologie des Gasaustausches deutlich zeigt, halten wir uns kurz dabei auf.

Es wird gut sein, nochmals zu wiederholen, daß das, was für den Organismus wichtig ist, die Menge Sauerstoff ist, die im Plasma des arteriellen Blutes enthalten

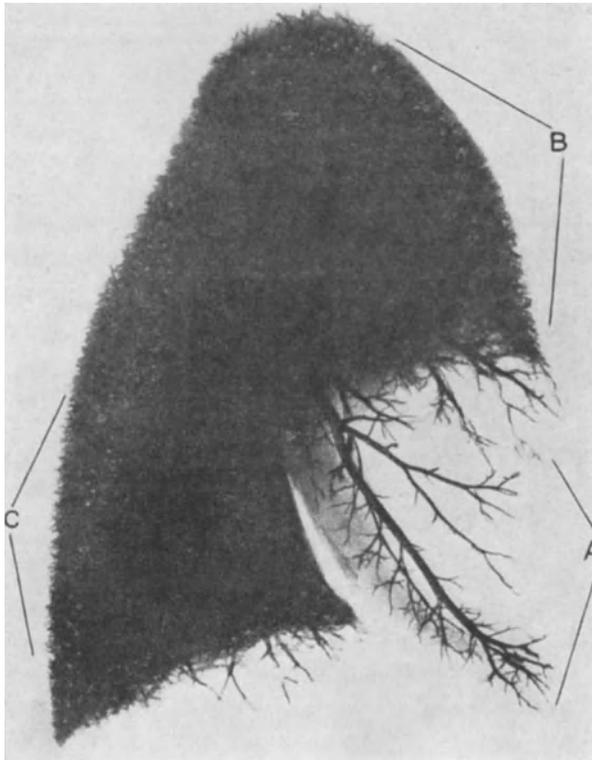


Abb. 46. Kreislaufveränderungen bei der Pneumonie. (Nach Gross.)

ist und nicht die Sauerstoffspannung in den gut ventilierten Alveolen. Sind die Alveolen durch Sekretion oder durch irgendeine andere Schädigung verstopft, so kann das Blut, auch wenn es weiter mit ihnen in Verbindung tritt, sich nicht oxydieren, und wird auch nach dem Austritt aus den Lungen venöse Eigenschaften haben. Ist dagegen die Zirkulation im Niveau der verstopften Alveolen angehalten, so wird das Blut, das aus den anderen Teilen der Lungen kommt nicht verändert sein, da es nicht mit dem venösen Blut in Verbindung kommt. Die Abb. 46 stammt von GROSS und stellt eine pneumonische Lunge dar, in die man durch die Arteria pulmonalis Bismut injiziert und dann geröntgt hat. Die Zone C entspricht dem normalen Lungengewebe, B einer Partie mit roter Hepatisation und A einer mit grauer.

Wenn es stimmt, daß in der Zone A keine Ventilation mehr möglich ist, so hat das doch keinen Einfluß auf die Sauerstoffsättigung des Blutes, da diese Partie nicht mehr vom Blut durchströmt wird. Die Zone B wird normal durchströmt, aber das Blut wird durch die Veränderungen in den Alveolen nicht vollkommen oxydiert sein, und durch seine Beschaffenheit wird auch das arterielle gemischte Blut aus allen Teilen der Lunge eine weniger hohe Sauerstoffspannung besitzen als normalerweise. Daraus folgt eine Sauerstoffverarmung des Blutes (STADIE, HARROP, MEAKINS). Die Atmung wird oberflächlich, und die Unregelmäßigkeit der tiefen Ventilation wird durch diese oberflächliche Atmung noch verstärkt.

Es ist aber bekannt, daß der respiratorische Austausch in der Pneumonie stark vermehrt ist, eine Arbeit von MEAKINS gibt als mittleren Wert der Lungenventilation die große Zahl von 700 l pro Stunde an. Wird es denn dann nicht möglich sein, daß die gut ventilierten Zonen das Defizit decken?

Diese Frage zwingt uns von neuem, auf die *Dissoziationskurve des Sauerstoffes* einzugehen. *Sie gibt uns die Erklärungen der Erscheinungen bei dem künstlichen Pneumothorax und bei der Pneumonie.*

Wir werden auf die verschiedenen Fragen bei künstlichem Pneumothorax, wie sie von DAUTREBANDE beschrieben worden sind, an Hand eines lange verfolgten *Beispiels* eingehen. Die linke Lunge war der Sitz von schweren und ausgebreiteten tuberkulösen Läsionen, die rechte Lunge war gesund. Vor der Anlegung des Pneumothorax war die Oxyhämoglobinsättigung deutlich unter der Norm. Es war also erklärlich, daß schon vorher das gemischte arterielle Blut einen Mangel an Sauerstoff zeigte. Die rechte Lunge konnte also den Ausfall durch die kranken Teile der linken Lunge nicht kompensieren.

Gehen wir nun kurz auf die Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins ein. Oberhalb von 85 mm Hg ist diese Kurve praktisch horizontal, das will heißen, daß in gesunden Lungen es einerlei ist, ob die Alveolarluft 100 oder 120 mm Hg-Sauerstoffspannung hat, das arterielle Blut wird nicht besser gesättigt sein. Das ist jedoch anders in kranken Lungen; hier hat der alveoläre Sauerstoff nur eine geringe Spannung, so daß das Blut das es verläßt, nicht mit Sauerstoff gesättigt ist. Und da die gesunde Lunge das Defizit nicht kompensieren kann, wird auch das Gemisch des arteriellen Blutes eine Sauerstoffsättigung haben, die unter der Norm liegt.

Was wird nun geschehen, wenn wir die kranke Lunge komprimieren? Die gesunde Lunge atmet dann allein und um so besser als sie für zwei atmen muß. Andererseits tritt in die kranke und komprimierte Lunge fast kein Blut mehr ein (HENGER 1881, SPEHL 1881, DAUTREBANDE und SPEHL 1922). Das Gemisch des arteriellen Blutes müßte also vollständig mit Sauerstoff gesättigt sein. Und in der Tat konnte man feststellen, daß schon nach der ersten Füllung das arterielle Hämoglobin zu 90% gesättigt war.

Wenn der Pneumothorax sich resorbiert, bevor die tuberkulösen Läsionen geheilt sind, so treten dieselben Verhältnisse wie zuerst wieder auf, das arterielle Blut ist nicht mehr voll gesättigt. Eine neue Auffüllung kann das alles wieder ändern und läßt in unserm Fall die Oxyhämoglobinsättigung wieder von 91 auf 98 ansteigen, bei welchem Wert sie während der ganzen Kompression bleibt. Bei Beendigung der Kur, wenn die Läsionen abgeheilt sind, entfaltet sich die Lunge wieder, die Hindernisse, die zuvor bestanden, sind verschwunden, das Gemisch des arteriellen Blutes kommt aus zwei normal arbeitenden Lungen und die Oxyhämoglobinsättigung wird auf 97% bleiben. Kurz zusammengefaßt: Vor der Anlegung des Pneumothorax eine niedrige Oxyhämoglobinsättigung, nach der ersten Auffüllung einen Anstieg und einen erneuten Abfall bei vorzeitiger

Resorption des Gases. Nach Neuauffüllung erneuter Anstieg, der auch bestehen bleibt, wenn nach erfolgter Heilung der Pneumothorax sich resorbiert.

Es ist jetzt leicht, die Unwirksamkeit einer Überventilation bei Pneumonien zu erklären. Genau so wie bei der Tuberkulose können die gut durchlüfteten Zonen das Defizit der andern nicht kompensieren und das arterielle Gemisch muß ungenügend mit Sauerstoff gesättigt sein.

Da die Kohlensäure jedoch besonders diffusibel ist, kann bei der starken Durchlüftung gewisser Teile der Lungen hier ein größerer Teil dem Blut entzogen werden und dadurch eine Akkummulation in anderen Teilen kompensiert werden. Da andererseits durch die Form der Dissoziationskurve des Sauerstoffes das Blut bei einem Druck über 85 mm Hg doch nur eine bestimmte Menge Sauerstoff absorbiert, so folgt daraus, daß der respiratorische Quotient bei diesen Affektionen ein erhöhter sein muß. MEAKINS fand in der Tat 1920, daß der Respirationsquotient bei Pneumonien 1 erreichen kann.

2. *Congenitale Herzfehler mit Septumdefekten.* Der Mechanismus dieser Sauerstoffverarmung ist leicht zu verstehen. Eine bestimmte Menge Blut, die je nach der Größe des Defektes verschieden ist, passiert vom rechten in den linken Vorhof oder Ventrikel ohne die Lunge passiert zu haben. Die Reaktion des Organismus darauf ist dieselbe wie bei dem Emphysem, nämlich eine Erhöhung des Hämoglobinspiegels bis zu 18% in einzelnen Fällen. Diese Kompensation ist in der Ruhe vollkommen genügend, versagt jedoch bei der geringsten Anstrengung, weil das Blut sich dann nicht mehr genügend oxydieren und auch die überschüssige Kohlensäure nicht ausscheiden kann.

Tabelle 47. Kongenitale Herzfehler. Analyse der Gase des Blutes und der Alveolarluft bei zwei Kindern.

Alveolarluft			mm Hg	Venöses arterialisirtes Blut						
pro 100	mm Hg	pro 100		CO ₂ Vol.-%						
3,26	22,8	16,36	114	35,0	27,0	56,8	153	7 240 000	69,5	
3,61	25,3	16,75	116	33,5	25,0	50,8	147	6 200 000	—	

Einige Zahlen, die der Autor zusammen mit MEAKINS in zwei Fällen beobachtet hat, geben einen Begriff von dem Austausch zwischen Lungen und Blut unter diesen Bedingungen. Das, was ich venöses arterialisirtes Blut nenne, ist venöses Blut eines Unterarmes, der in einem Bad von 45° gelegen hat. Auf diese Weise gelingt es sowohl beim normalen Menschen (MEAKINS und DAVIES 1920—23) als auch bei allen Herzkranken (DAUTREBANDE 1926), ein Blut zu erhalten, das genau so stark mit Sauerstoff gesättigt ist als das arterielle. Diese Tabelle zeigt deutlich das große Defizit an Sauerstoff des arteriellen Blutes bei normaler Alveolarspannung desselben Gases.

3. *Sturz der Sauerstoffspannung der Einatemungsluft.* Es bestehen mehrere Mittel, um die Spannung des Sauerstoffes in der Einatemungsluft zu vermindern. Das einfachste ist, die Versuchsperson eine Luft einatmen zu lassen, die einen gewissen Prozentgehalt an Stickstoff hat. Die physiologischen Reaktionen auf diese brutale Sauerstoffarmut sind schon beschrieben worden. Derartige

Vorkommnisse sind bei Unfällen in den Bergwerken beobachtet worden; eine solche Verarmung der Einatemungsluft an Sauerstoff kommt in der Tat in schlecht ventilierten Räumen vor auch ohne Explosionen, lediglich als Folge von Oxydationen (HALDANE).

Das gegenwärtige Kapitel wird sich ausschließlich mit dem Gasaustausch bei niedrigem Barometerstand befassen. Die dabei festgestellten physiologischen Erscheinungen sind vor allem im Gebirge beobachtet worden. Wir werden nur auf die Tatsachen näher eingehen, die inzwischen als sicher erscheinen. Die Physiologie der Höhen ist vor allem von ZUNZ, LOEWI und MOSSO untersucht worden. BARCROFT war bei seinen Besteigungen des Monte Rosa und des Ollengpasses der Erste, der systematisch die Blutgase in der Höhenlage beobachtet hat. Die englisch-amerikanische Expedition des Pick-Peak mit DOUGLAS, HALDANE, I. HENDERSON und SCHNEIDER hat wichtige Aufschlüsse gebracht, aber die meisten unserer Kenntnisse verdanken wir der Expedition in die Anden 1921—22.

Bevor wir auf die neueren Ergebnisse dieser Expeditionen eingehen, wollen wir eine Arbeit von PAUL BERT aus dem Jahre 1876 kurz erwähnen. Die Bergkrankheit ist hier in besonders einleuchtender Weise beschrieben worden und die Symptome des Sauerstoffmangels, die er beschreibt, entsprechen genau dem, was 40 Jahre später HALDANE, KELLES und KENNAWAY gefunden haben.

Wir werden hieran ferner ein Kapitel aus derselben Abhandlung über die Beobachtungen mit komprimierter Luft anschließen.

1. *Die Verdünnung der Luft.* Der Barometerstand wird um ungefähr 1 cm verringert bei jeden 100 m, die man vom Meeresspiegel ab senkrecht in die Höhe steigt. Diese Verdünnung ist eine gleichmäßig progressive, wenn wir z. B. 76 cm am Meeresspiegel annehmen, haben wir auf 1,123 m Höhe 66 cm, auf 2000 m 56 cm usw. Der höchste Punkt, den die Menschen erreicht haben, ist von M. GLAISHER mit seinem Ballon 8840 m gewesen. Dort fiel er ohnmächtig in seine Gondel.

Derartige Veränderungen können auf den menschlichen Organismus nicht ohne Einfluß bleiben. Jedermann ist sich darüber klar, daß bei sehr starken Höhendifferenzen immer Störungen sowie charakteristisches Übelbefinden auftritt mit einer Intensität, die individuell verschieden ist, die aber von hunderten von Bergsteigern der Alpen, des Kaukasus, der Anden und des Himalaja beschrieben worden ist.

Diese Krankheit äußert sich zunächst in einer Müdigkeit, die in keinem Verhältnis zu dem zurückgelegten Weg oder der geleisteten Arbeit steht; die Beine erscheinen wie aus Blei. Dann wird die Atmung kurz und mühsam, der Puls beschleunigt, das Herz schlägt heftig und die Pulsschläge schaffen Sensationen im Kopf. Danach treten Ohrensausen, Schwindel und Ohnmacht auf, das allgemeine Übelsein wird so stark, daß der Reisende anhalten muß. Gleichzeitig tritt Übelkeit und Erbrechen mit dem Schwächegefühl auf, und man hat allen diesen Erscheinungen den Namen Bergkrankheit gegeben.

Zu Beginn der Erscheinungen genügt eine kurze Ruhepause, um sie vollkommen verschwinden zu lassen, und diese rasche Besserung unterscheidet sie von den gewöhnlichen Ermüdungserscheinungen. Wenn aber in den größeren Höhen die schwereren Symptome erscheinen, unter anderem z. B. Nasenbluten und auch Lungenbluten, dann gelingt es nicht mehr, mit einfacher Ruhe den früheren Zustand wieder zu erhalten. Ruhe wird immer als Erleichterung empfunden.

Die Reisenden erzählen, daß man sich in Ruhe viel weniger krank fühlt, besser zu Pferd als zu Fuß. Auf den Hochebenen des nördlichen Himalaja genügt schon ein etwas schneller Marsch, das Besteigen der kleinsten Hügel, eine etwas schwere Traglast, um die Leute zu Boden zu werfen.

Aus diesem Grunde treten diese Erscheinungen bei den Fliegern erst viel später auf als bei den Bergsteigern. Seitdem MONTGOLFIER der Menschheit die Mittel gegeben hat, die Kette, die sie an die Schwere der Erde bindet, zu lösen, haben unzählige Menschen die Wolken überflogen. Erst bei einer Höhe von über 6000 m treten die ersten Erscheinungen auf, die an die Bergkrankheit erinnern.

Auf der Erde kommen diese Krankheiten schon viel schneller und, je nach der Formation des Gebirges, verschieden. In den Alpen treten unter 3000 m kaum Symptome auf, in den Anden von Bolivia und Peru erst über 4000 m Höhe, und in den äquatorialen Kordillern oder auf dem Himalaja kann man noch höher steigen. Im allgemeinen ist die Höhenlage, bei der die Krankheit auftritt, etwas höher als die des ewigen Schnees, worin sich deutlich der Einfluß der Temperatur zeigt. Was aber die individuellen Dispositionen betrifft, so führt eine Ausführung dagegen uns zu weit.

Diese eigenartigen und heftigen Erscheinungen sind von den Reisenden, den Ärzten und den Forschern auf die verschiedensten Arten erklärt worden. Die Eingeborenen nehmen im allgemeinen einen übernatürlichen Einfluß an, oder Dämpfe, die die Luft in dieser Höhe verändern. In den Anden sollen das hauptsächlich Antimondämpfe sein, und in den Himalajagebieten Pflanzenausdünstungen. Es erübrigt sich von selbst, auf diese Hypothesen einzugehen.

Unter all den Theorien, dieses Übelsein zu erklären, die alle keine experimentelle Kritik vertragen, ist eine, die allmählich überall anerkannt worden ist und unter deren größten Anhängern DE SAUSSURE ist. Man weiß, daß der atmosphärische Druck auf jeden Zentimeter der Körperoberfläche einen Druck von 1,03 kg ausübt. Multipliziert man diese Zahl mit der Körperoberfläche, so erhält man einen sehr hohen Wert, z. B. für einen mittleren Menschen 15 000 kg. Wir sind mit dieser großen Zahl im Gleichgewicht, und wird sie vermindert, so bildet sich an der Körperoberfläche eine große Blase, die Herzkraft ist nicht mehr genügend im Gleichgewicht und daher treten Kongestion und Hämorrhagien der Schleimhäute auf usw.

Es ist erstaunlich, daß eine derartige manifeste Theorie im Gegensatz zu den elementaren physikalischen Gesetzen der Menschen steht. Wo wären wir, wenn wir wirklich ein Gewicht von 15 000 kg zu tragen hätten und wenn jede Barometerschwankung uns 100 oder 200 kg hinzufügen würde? Glücklicherweise erspart die Kompressionsunfähigkeit unserer Gewebe uns ein derartiges Zerdrücktwerden oder ein derartiges Aufplatzen.

Eine andere Theorie, die von DE SAUSSURE aufgestellt worden ist, ist bedeutend ernster zu nehmen. Auf dem Gipfel des Montblanc ist die Luft etwa nur halb so schwer als auf dem Meeresspiegel. Wenn wir also in einer Zeiteinheit eine gewisse Menge Luft in unseren Lungen zirkulieren lassen, so bedeutet das nur die Hälfte an Gewicht von der, an die wir gewohnt sind. Daraus kann man auf ein Insuffizienz der Atmung schließen, oder genauer gesagt, auf eine Insuffizienz der Sauerstoffabsorption. Daß die Atembeschleunigung, die das Defizit zu decken versucht, ungenügend ist, hat unter anderm auch MARTINS gesagt,

denn sie müßte sowohl an Frequenz als auch an Amplitude sich verdoppeln, um zu genügen. Schließlich hat JOURDANET noch hinzugefügt, daß der Sauerstoff durch seine verminderte Spannung sich weniger gut im Blut lösen wird, woraus auch wieder eine Todesursache erwachsen kann, die dieser Autor „anoxyhémie“ nennt.

Man hat auf all diese Theorien zahlreiche Entgegnungen gehabt, DE SAUSSURE hat man entgegengehalten, daß auch bei einer halben Atmosphäre noch mehr Sauerstoff in der Luft ist, als für die Atmung notwendig ist. Herrn JOURDANET wurde erwidert, daß nach den schönen Untersuchungen von FARNET die Menge des im Blut enthaltenen Sauerstoffes nicht mit dem Barometerstand variiert.

Meine Erfahrungen haben dagegen bewiesen, daß DE SAUSSURE und JOURDANET recht hatten.

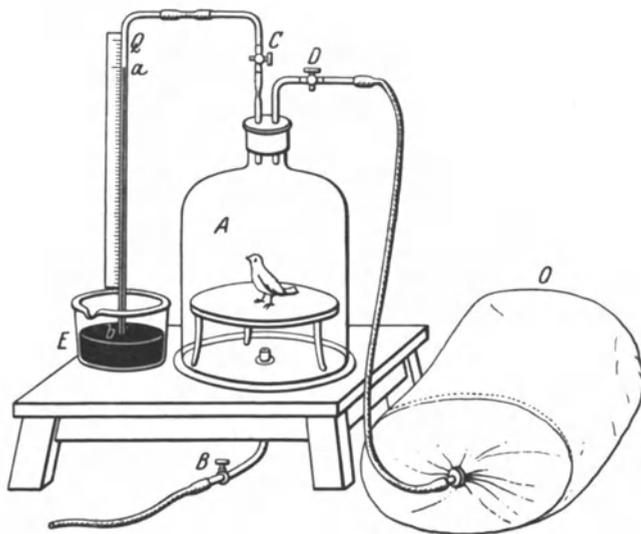


Abb. 47. Apparatur zur Untersuchung über den Einfluß niedriger Sauerstoffspannungen. (PAUL BERT.)

Sie haben die Beobachtungen dieses erfahrenen Arztes bestätigt, der bei den Einwohnern der Hochebene von Anahuac den Einfluß des Luftdruckes feststellte, der sich bei der geringsten Krankheit klar zeigt. Ich kann ihnen hier nicht alle Untersuchungen wiederholen, die mich zu der Ansicht gebracht haben, daß alle Erscheinungen, die bei einer schnellen, oder auch langsamen Luftdruckveränderung auftreten, mit dem Sauerstoffgehalt der Luft zusammenhängen, so daß man asphyktische Erscheinungen haben kann, mitten in der reinen und stärkenden Gebirgsluft.

Aber ich kann ihnen hier einen Versuch wiederholen, der so einfach ist, daß man ihn immer repetieren kann, und der ihnen zeigen wird, daß es nicht die Verringerung des Barometerdruckes ist, die diese Erscheinungen hervorruft, sondern daß sie auf chemisch-physikalischem Wege entstehen, und daß es die Unfähigkeit des Blutes ist, sich genügend zu oxydieren.

Ein Spatz wird unter eine pneumatische Glocke gesetzt (A), die mit einem Quecksilbermanometer in Verbindung steht (CE). Durch das Rohr B verringere ich nun progressiv den Druck der in der Glocke besteht. Wenn das Manometer auf 30 steht, zeigt der Vogel

Übelkeiterscheinungen, bei 20 cm fällt er auf die Seite, bei 18 treten lebhaftere Zuckungen auf und er würde schnell sterben, wenn ich nicht durch den Hahn D Sauerstoff aus dem Sack O zuführen würde. Wie sie sehen kommt der Vogel sofort zu sich, ich lasse ihn sich etwas erholen und wiederhole dann den Versuch. Jetzt sehen sie wie die ersten Erscheinungen erst bei 20 cm auftreten und wir erreichen den Druck von 13 ohne daß der Vogel umsinkt, wir erreichen also viel tiefere Werte als das erstmal, ohne daß der Vogel in Gefahr ist.

Daraus können wir klar sehen, daß es *nicht die Verringerung der Spannung* ist, die die Erscheinungen hervorgerufen haben, *sondern nur die Verringerung der Sauerstoffspannung allein*, die verhinderte, daß das Gas in genügender Menge in das Blut eindringen konnte. Ich habe diese Versuche nicht nur an Vögeln, sondern auch *an mir selbst* gemacht mit genau denselben interessanten Erscheinungen. Ich konnte in den Laboratorien der Sorbonne große Apparate einbauen, die mir erlaubten, den Einfluß der verdünnten und der komprimierten Luft zu beobachten. Ich habe mich selbst dann in einen solchen Apparat gestellt und nahm einen Sack mit Sauerstoff mit mir.

Wenn die Pumpe im Gang war, dauerte es nicht lange, bis ich alle klassischen Erscheinungen der Dekompensation an mir selbst empfand: Beschleunigung von Puls und Atmung, die bei der geringsten Bewegung noch zunahm, Übelkeitsgefühl, Nausea, sensorische und intellektuelle Störungen. Ich empfand mich allen Dingen gegenüber gleichgültig und unfähig, zu denken oder zu handeln, z. B. fühlte ich mich unfähig die Zahl meiner Pulsschläge mit drei zu multiplizieren.

Alle diese Erscheinungen verschwanden wie durch ein Wunder, als ich meinen Sauerstoffsack öffnete, und traten wieder auf, als ich an die Außenluft zurückkam.

Ich möchte einige Einzelheiten aus diesem Versuch erzählen. Im selben Maße, wie der Druck abnahm, stieg der Puls an; bei einer Spannung von 42 cm, die etwa der Höhe des Montblanc entspricht, war er von 60 auf 84 gestiegen. In diesem Augenblick nahm ich 2—3 Atemzüge Sauerstoff und der Puls sank sofort wieder auf 71, ich machte dann eine Bewegung und er stieg wieder auf 100 an, um nach erneuter Sauerstoffatmung wieder auf 71 zu sinken. Ich konnte innerhalb ein und einer halben Stunde, in der die Spannung immer unverändert war, 10mal diese plötzlichen Schwankungen willkürlich hervorrufen und meinen Puls um 10—20 Schläge ansteigen lassen. Übrigens war das ein Versuch den ich nicht wiederholen möchte, denn denselben Abend hatte ich deutliche Zeichen einer Kongestion, die ich dem plötzlichen Wechsel der cerebralen Zirkulation zuschreibe.

Die Versuche dagegen, in denen die Sauerstoffatmung eine dauernde war, gaben keinerlei unangenehme Nacherscheinungen. In einem Fall war mein Puls von 60 auf 85 angestiegen in dem Moment, wo die Spannung auf 40 cm gesunken war. Ich nahm sofort Sauerstoff und die Pulsfrequenz sank auf 65, wo sie während des ganzen Versuches blieb, um am Ende sogar bis auf 48 weiter abzusinken. Während dieser Zeit war die Spannung sogar bis 246 mm gesunken, was ungefähr einer Höhenlage von 9000 m entspricht, also eine noch größere

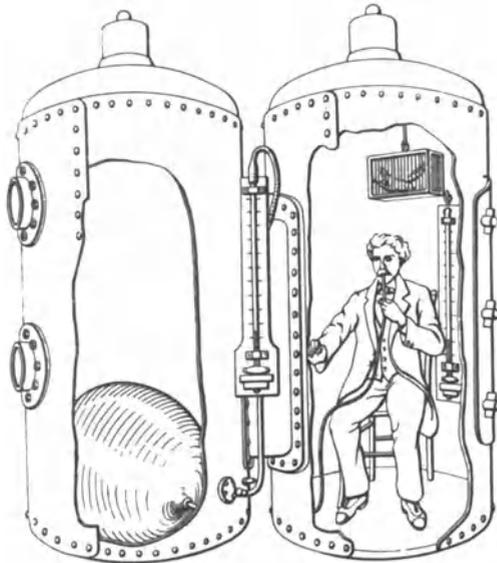


Abb. 48. Kammer, in der PAUL BERT seine Untersuchungen über die Wirkung des Sauerstoffmangels auf den Menschen gemacht hat.

Höhe als die des Himalaja, die GLAISHER und COXWELL fast so verhängnisvoll geworden wäre, und wo SIVEL und CROCÉ-SPINELLE umgekommen sind. Ich empfand dabei nicht das leiseste Übelsein oder richtiger, das was ich zu Beginn des Versuches empfunden hatte, war vollkommen verschwunden. Ich hatte während des Versuches neben mir einen Spatz, der bei diesem Druck auf die Seite gefallen war und starke Krankheitserscheinungen bot; ich wollte den Versuch eigentlich so weit gehen lassen bis er gestorben sei, aber meine Assistenten, die mich von außen her durch Glasfenster beobachteten, verweigerten trotz meiner lebhaften Protestationen den Dienst und so mußte ich den Versuch abbrechen. Ich hielt meinem Spatz meinen Sauerstoffschlauch unter den Schnabel und er kam alsbald wieder zu sich und wir entzogen uns gesund einer Situation, die nur ihm unangenehm gewesen war.

Zwei andere Personen, außer mir, sind noch in die Zylinder gestiegen und haben ebenso wie ich die wohltätige Wirkung des Sauerstoffes gespürt, es waren die Herren CROCÉ-SPINELLI und SIVEL; ersterer, der sehr empfindlich gegenüber der Dekompensation ist, hatte ganz blau-schwarze Ohren und Lippen und konnte fast nichts mehr sehen, als er sich endlich entschloß den Sauerstoff zu benutzen. Die Wirkung war eine ganz plötzliche, er konnte wieder sehen und auch die Cyanose der Lippen und Ohren verschwand alsbald.

Nach den Erfahrungen dieser Versuche machten sie am 22. März 1874 erneut einen Aufstieg und erreichten eine Höhe von 7 500 m (30 cm Spannung), das Schwächegefühl, die Sehstörungen, die Nausea waren nicht sehr stark und verschwanden nach ihren Beschreibungen bei jedem Zug Sauerstoff, den sie zu sich nahmen.

Am 15. April 1875 brachen sie erneut auf, ich war damals nicht in Paris und konnte das Auffüllen der Sauerstoffballons nicht selbst überwachen. Ich hätte sie wahrscheinlich größer machen lassen, habe aber doch auch nicht an den Umstand gedacht, der die Ursache zu der ihnen bekannten Katastrophe wurde. Der Schlauch mit dem Sauerstoff hing in einem gewissen Abstand über ihren Kopf, sie nahmen ihn nur, wenn die Krankheitserscheinungen zu stark waren, und als sie ihn dann ergreifen wollten war ihnen der Arm gelähmt. Herr TISSANDIER, der einzige der die Katastrophe überlebte, hat uns die Einzelheiten angegeben. Beide sind gestorben auf etwa 8600 m Höhe, bei einem Druck, der noch stärker war als der, den ich in meinem Zylinder ertragen hatte ohne irgendwelche Erscheinungen zu fühlen. Wenn die Vorrichtungen leichter zu ergreifen gewesen wären, würden die Flieger vor den gefährlichen Folgen der Lähmung bewahrt gewesen sein.

Aber, um wieder auf die Theorie der Dekompressionserscheinungen zurückzukommen, so haben meine Versuche in den Zylindern gezeigt, daß diese Erscheinungen lediglich von der Sauerstoffspannung der Einatemungsluft abhängen. Ein Flieger ist bei einem Druck von einer halben Atmosphäre genau so gesund wie unter normalem Druck, wenn nur seine Einatemungsluft auch 21% Sauerstoff enthält. Umgekehrt ist ein Mensch, der eine Luft einatmet, die nur den halben Sauerstoffgehalt hat, genau so krank, auch wenn er sich bei einem gewöhnlichen Druck befindet. Unter diesen Bedingungen ist dann die Oxydation eine ungenügende und es drohen asphyktische Erscheinungen, daher rührt auch die Beschleunigung seiner Atmung, die ihn zwingt, zum Sauerstoff Zuflucht zu nehmen, und daher stammen auch die Pulsbeschleunigung und später die nervösen und muskulären Schwächezustände.

Wenn der Mensch, dessen Blut arm an Sauerstoff ist, sich absolut ruhig verhält, so empfindet er kaum Übelkeit, denn der Organismus braucht dann sehr wenig Sauerstoff zu seinen Oxydationen. Wenn er sich jedoch bewegt oder in die Höhe klettern will, so braucht er bedeutend mehr als sein Blut enthält. Es treten dann unmittelbar die Krankheitserscheinungen auf und bessern sich zuerst wieder in einer vollkommenen Ruhe. Das ist der Grund, warum die Bergsteiger das Übelsein so viel schneller empfinden als die Flieger oder Ballonfahrer, die keine Arbeit leisten.

Je kälter die Luft ist, um so schneller treten diese Erscheinungen auf. Wenn es dagegen warm ist, so hat der Organismus nur wenig Sauerstoff notwendig,

um seine Körpertemperatur konstant zu halten. Aber mit einer äußeren Kälte steigern sich die Wärmeverluste des Körpers und die Oxydationsprozesse müssen zunehmen. Das ist der Grund, warum die Bergkrankheit schneller in den Alpen auftritt, die kalt sind als in den Anden oder im Himalaja.

So sind die Erscheinungen des verminderten Druckes asphyktische Phänomene, die man am wirksamsten durch Einatmen einer Luft bekämpft, die um so reicher an Sauerstoff sein soll, je geringer der Druck ist.

2. *Die komprimierte Luft.* „Auf die Anregung von JUNOD, DE PRAVAZ und DE TABARIE hin, haben sich die Ärzte seit einer Reihe von Jahren komprimierter Luft als Therapie bei verschiedenen Krankheiten bedient und haben bemerkenswerte Erfolge in der Behandlung von Anämien, chronischer Bronchitis und emphysematösem Asthma erzielt. Von physiologischen Erscheinungen haben sie immer eine Verlangsamung der Herzstätigkeit festgestellt, ebenso der Atmung bei einer Vergrößerung der respiratorischen Amplitude. Ich gehe jedoch hierauf nicht näher ein, diese Ärzte haben gewöhnlich nur ein Drittel oder eine halbe Atmosphäre angewandt, und mich interessierten mehr Versuche mit höheren Kompressionen. Diese starken Spannungen sind in der Industrie in den letzten Jahren häufig angewandt worden, und zwar vor allem bei zwei Gelegenheiten: 1. *Den Tauchern* und 2. *dem Brückenbau.*

Die *Taucher* stecken ihren Kopf in eine Maske aus Metall mit Drahtfenstern und hier hinein wird komprimierte Luft gepreßt, so daß ein Gleichgewicht zwischen der Luft in der Maske und dem umgebenden Wasser besteht. Schuhe aus Blei und eine wasserundurchdringliche Kleidung vervollständigen die Ausrüstung, die man ein Scaphander nennt. ROUQUAYROL und DENAY-ROUSE hatten dem Taucher auf seinem Rücken ein Reservoir mit komprimierter Luft mitgegeben, so daß er sich vom Schiff entfernen konnte. Die Taucher, die so Korallen, Perlen und Schwämme suchen, können in eine Tiefe bis 40 m gehen und atmen dann eine Luft von 5 Atmosphären ein.

Die Apparate zum *Bau einer Brücke* sind eine bedeutende Verbesserung der alten Taucherglocke. Ihr Prinzip stammt von TRIGER (1841), der sie als erster anwandte, um die Minen unter der Loire zu konstruieren. Das Prinzip ist denkbar einfach und auf Abb. 49 dargestellt. Es ist dasselbe, wie wenn kleine Kinder sich damit amüsieren in ein wasserhaltiges Gefäß zu blasen. Man versenkt in den Fluß eine Glocke, die dieselbe Form hat wie der Pfeiler, der gebaut werden soll. An ihrem Ende befindet sich eine Kammer in die komprimierte Luft hineingeblasen wird, und so wird der Boden dieser Kammer getrocknet. Die Arbeiter

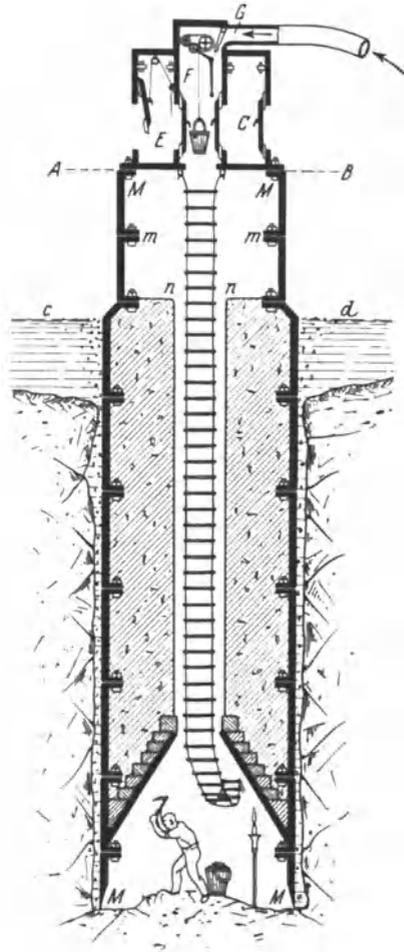


Abb. 49. Querschnitt durch eine Taucherglocke (CAISSON) zum Brückenbau.

können dann in einem Schacht hinunterklettern und auf dem Grund im Trocknen graben. Der Zylinder sinkt dann durch sein eigenes Gewicht immer tiefer herab, bis man soliden Boden gewonnen hat. Dann ist nur noch das Innere des Zylinders mit Beton auszufüllen und der Pfeiler ist fertig.

Bei diesen Bauarbeiten arbeiten die Arbeiter ebenfalls bei Spannungen bis zu 5 Atmosphären. Wie bei den Tauchern, so sind auch hier Unfälle vorgekommen, die zum Tode geführt haben. Die ersten Erscheinungen dieser Zustände sind ein lästiges Jucken der Haut, das die Arbeiter die „Läuse“ nennen, dann treten heftige Schmerzen in den Muskeln und den Gelenken, die am meisten gearbeitet haben, auf, dann Lähmungen, vor allem der unteren Extremität und schließlich der Tod. Von 160 Arbeitern, die am Bau der Brücke über den Missouri gearbeitet, erkrankten 30 schwer und starben 12.

Ich werde sie mit all den verschiedenen Erklärungen, die von den Ärzten gegeben wurden, verschonen. Zunächst bestand eine physikalische Erklärung, „wenn man in den Zylinder hinuntersteigt, wird man erdrückt“. Die Arbeiter der Kehler Brücke hatten ein Sprichwort, das hieß „man zahlt beim Gehen“. Diese Bemerkung war richtig, und hätte zu mehr Nachdenken veranlassen sollen. Es ist die *Dekompensation* und *nicht die Kompression*, die schädlich ist.

Aber wie wirkt sie? Hier habe ich eine Ratte, die in diesem Behälter einem Druck von 10 Atmosphären ausgesetzt ist; ich öffne jetzt den Hahn und stelle wieder normalen Druck her. Das Tier dreht sich 2—3mal um sich selbst und ist dann tot. Würde ich jetzt eine Autopsie machen, so fände ich das Herz und die großen Gefäße voll mit Gas. Dieses Gas ist Stickstoff und etwas Kohlensäure.

Das Tier hat in der komprimierten Luft geatmet und sein Blut und seine Gewebe in den durch die Physik bedingten Verhältnissen mit Gas gesättigt. Ich habe es dann unter normale Verhältnisse gebracht, das Gas ist frei geworden, es entweicht, wie aus einer Bierflasche, die man öffnet.

Der Sauerstoff verbindet sich sofort wieder, aber der Stickstoff macht sich frei und nimmt noch Kohlensäure mit sich. Der Tod erklärt sich dann leicht durch das Aufhören der Blutzirkulation.

Dieses Freiwerden der Gase löst merkwürdige Erscheinungen aus, die ich leider nicht hier erklären kann. Dagegen kann ich sagen, daß eine große französische Gesellschaft die Vorsichtsmaßregeln, die ich ihr angegeben habe, angewandt hat, und daß dort keine Unfälle mehr vorgekommen sind.

Man darf jedoch andererseits auch nicht glauben, daß die Anwendung von komprimierter Luft gefahrlos sei. Bringt man z. B. einen Spatz unter einen Druck von 20 Atmosphären, so sieht man, daß er nach einigen Minuten in heftige Zuckungen fällt, die sich zu Krämpfen steigern, schlimmer als beim Tetanus, und an denen er schnell stirbt.

Diese schrecklichen Symptome sind keine Zeichen der Kompression, dafür habe ich einen doppelten Beweis. Zunächst kann man sie auch schon bei 5 Atmosphären erzielen, wenn man statt Luft reinen Sauerstoff verwendet, und andererseits treten sie auch nicht auf bei 20 Atmosphären, wenn man eine Luft verwendet, die arm an Sauerstoff ist.

Muß man also glauben, daß es der Sauerstoff ist, der bei hohem Druck die Tiere tötet. Ich habe lange gezögert, bis ich den Lebensspender alles Lebendigen dafür verantwortlich machte, es erschien mir undankbar, aber ich mußte zu diesem Schluß kommen. Der Sauerstoff, der uns am Leben erhält, tötet uns, wenn er in zu starker Konzentration vorhanden ist. Ich habe dieses paradoxale Gift und seine Einwirkungen auf unsere Gewebe genau untersucht.

Ich fand eine andere staunenswerte Tatsache. Als ich sah, daß ein Spatz davon getötet wurde, stellte ich mir vor, daß er die organischen Verbrennungen zu sehr unterstützen müsse, das arme Tier zu schnell verbrennen würde, indem es seine Stoffe verbrauchte, in gesteigerter Weise seine Temperatur erhöhe. Meine Überraschung war groß, als das Thermometer mir bei einem Tier während seiner stärksten Krämpfe eine Erniedrigung der Temperatur um mehrere Grade angab. Die Analyse der andern Erscheinungen bestätigte meine Beobachtung und brachte mich zu folgendem merkwürdigen Schluß. Der Sauerstoff in zu starker Konzentration tötet, indem er die Verbrennungen verhindert.

Seine gefährliche Wirkung beginnt sich bei 5 Atmosphären bemerkbar zu machen. Aber es ist möglich, daß sie beim Menschen schon früher auftritt, und ich bin sehr im Zweifel, ob ihm nicht einige Schädigungen bei Arbeitern, die mehrere Monate in komprimierter Luft gearbeitet haben, zuzuschreiben sind. Auf jeden Fall ist es klar, daß bei einem Druck von mehr als 6 Atmosphären die Arbeiter nicht mehr nur von den Gefahren der Dekompression bedroht sind, sondern auch von denen der Kompression.

Die schädigende Eigenschaft des Sauerstoffes bei starker Spannung tötet nicht nur die höher entwickelten Tiere, sondern sämtliche Lebewesen.

Man weiß seit PASTEUR, daß die fermentativen Erscheinungen aus zwei verschiedenen Arten bestehen, die einen sind die wahren Fermente, die andern die Diastasen. Der Sauerstoff in erhöhter Spannung wirkt verhindernd auf die ersteren und ist ohne Einfluß auf die zweite Art.

So kann man die Gärung des Mostes, das Sauerwerden des Weines, die Fäulnis des Fleisches usw. vollkommen verhindern durch Anwendung von komprimiertem Sauerstoff. Wenn er seine tötende Wirkung einmal ausgeübt hat, so kann man auch ruhig den normalen Druck wieder herstellen, wenn man sich vor den Keimen von außen schützt, wird sich keine Fermentation mehr bilden.

Ich hatte gehofft, so Fleisch, Eier usw. aufheben zu können, aber das war eine Illusion, diese Substanzen verfaulen dann zwar nicht, aber bekommen durch Pseudofermentationen einen unangenehmen Geschmack, sodaß sie nicht mehr zu verwenden sind.

Man versteht, wie wichtig es war, sich dieses neuen Mittels bedienen zu können, um die Wirkung von lebenden Wesen oder anatomischen, lebenden Elementen unterscheiden zu können. Ich kann hier nicht im einzelnen darauf eingehen, aber die komplexe Frage der Fermente und der Virus wird daraus Nutzen ziehen.

Wir werden noch auf den Einfluß des reinen Sauerstoffes, seine Störungen, sowie wohltuenden Wirkungen zurückkommen.



Abb. 50. Krämpfe, die durch die Einwirkung von hohen Sauerstoffspannungen hervorgerufen werden. (PAUL BERT.)

Auf Grund der Versuche von PAUL BERT haben in den letzten 50 Jahren zahlreiche Autoren versucht, das *Problem der Bergkrankheit* zu lösen. Wir wollen uns nun auch etwas mit diesem komplexen und wichtigen Phänomen befassen, und zwar zunächst mit den Veränderungen des alveolären und des im Blut befindlichen Sauerstoffes. Wir werden dabei vor allem auf die Versuche der Andenexpedition zurückkommen.

Auf Grund des Luftdruckes fällt die alveoläre Sauerstoffspannung von 100 auf 53 mm Hg bei dem Unterschied vom Meeresspiegel zu einer Höhenlage von 4300 m. Das arterielle Blut, das in der Tiefe zu 95% gesättigt ist, erreicht nur noch einen Wert von 86%, sowohl bei den Reisenden als auch bei den Eingeborenen.

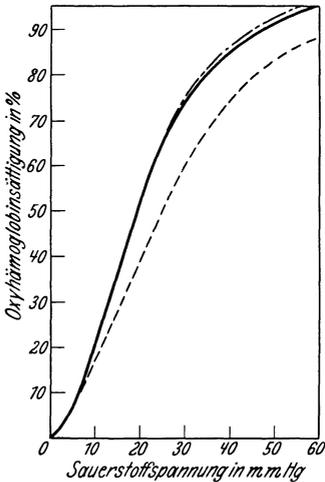


Abb. 51. Dissoziationskurven des Oxyhämoglobins – die untere Kurve auf dem Niveau des Meeresspiegels, die mittlere bei 4300 m Höhe nach einer Eingewöhnung von einigen Tagen, die obere ist die eines Eingeborenen aus den Anden (Andenexpedition).

Betrachtet man nun die Dissoziationskurve des Sauerstoffes, so sieht man, daß bei 53 mm das Hämoglobin nur zu 80% mit Sauerstoff gesättigt ist. Wie soll man sich diesen Unterschied der Oxyhämoglobinsättigung des arteriellen Blutes bei dem Höhenunterschied erklären? Das heißt, daß bei einer gegebenen Sauerstoffspannung das Hämoglobin im Gebirge mehr Sauerstoff absorbiert als wie auf der Höhe des Meeresspiegels, und dadurch wird natürlich die Passage dieses Gases von den Lungen in das Blut begünstigt. Diese Linksverschiebung der Dissoziationskurve ist eine Folge der Hyperalkalinität des Blutes, wie wir gleich sehen werden (Abb. 51).

Das ist aber nicht die einzige Blutveränderung auf die man eingehen muß. Das Blut vermehrt bei einem solchen Barometersturz auch seinen absoluten Hämoglobinspiegel, wodurch natürlich die Menge des einfach gelösten Sauerstoffes zunimmt.

Es ist allgemein bekannt, daß zwei verschiedene Stadien zu unterscheiden sind, nämlich die *Erhöhung des Hämoglobinspiegels* und die *der roten Blutkörperchen*. Sobald man in der Höhe ankommt, nimmt man eine Zunahme der Zahl der roten Blutkörperchen wahr, die nur ein kompensatorischer Faktor sein kann. Man hat oft gemeint, daß sie durch eine bessere Durchspülung der Capillaren, durch eine bessere Blutzirkulation bedingt sei. Das scheint jedoch nicht den Tatsachen zu entsprechen, denn man hat festgestellt, daß beim normalen Menschen der Spiegel des Hämoglobins und die Anzahl der roten Blutkörperchen gleich sind im arteriellen Blut, in dem der Capillaren und der Armvene. Diese Beobachtung des Autors stimmt mit der verschiedener anderer Autoren überein, die ebenfalls gefunden haben, daß keine Reserve von roten Blutkörperchen in den Capillaren des Abdomens besteht, wie das SCHNEIDER und HAVENS 1915 angegeben hatten. Die plötzliche Erhöhung des Hämoglobinspiegels scheint vielmehr nach den Erfahrungen der Andenexpedition durch eine Eindickung des Blutes, eine Verminderung des Volumens von zirkulierendem Blut herzurühren, die ihrerseits wieder durch die Kälte hervorgerufen ist.

BARCROFT und MEAKINS konnten 1922 in der Tat zeigen, daß das Volumen des zirkulierenden Blutes mit der Außentemperatur variiert. Das will aber nicht heißen, daß die Gewebe Wasser durch Verdunsten verlieren (GRAWITZ 1895) oder durch die Nieren (BIRLEY 1918), denn das Körpergewicht bleibt absolut konstant, die Menge des ausgeschiedenen Urins steigt nicht an, und die Hyperglobulie tritt bei Fliegern schon nach einigen Minuten auf, auch wenn man eine Transpiration oder eine Verdunstung verhindert (SCHNEIDER 1919). Das Wahrscheinlichste ist, daß sich diese *Konzentration des Blutes durch eine Passage von Flüssigkeit aus dem Blut in das Gewebe vollzieht* (BOGERT, UNDERHILL und MENDEL 1916, SCOTT, HERMANN und SNELL 1917). Zu Beginn eines Aufenthaltes in der Höhe wiederholen sich eigentlich alle Erscheinungen einer zirkulatorischen Verlangsamung. Dieser Vergleich wird noch zutreffender, wenn man an die Versuche DAUTREBANDES denkt, der 1926 zeigte, daß ein kaltes lokales Bad von 9–10° das kardiale Debit verringert, während es den Hämoglobinspiegel erhöht.

Außerdem muß man an eine *Kontraktion der Milz* denken, die durch das Sauerstoffbedürfnis hervorgerufen werden kann (BARCROFT 1926, LÉON BINET 1928). Vielleicht, daß eine *Milzkontraktion zum großen Teil für die Hämoglobinvermehrung verantwortlich* zu machen ist, wenn der Sturz der Spannung so schnell erfolgt, wie im Flugzeug oder in einer Druckkammer. Man weiß dagegen nicht, ob sie im Gebirge auch eine Rolle spielt.

Nach einer gewissen Zeit ist diese Hyperglobulie auf Grund von Wasserentziehung durch eine *wahre Hyperglobulie* ersetzt, die oft Wochen braucht, um ein definitives Gleichgewicht zu erreichen. Diese ist dann durch das *Auftreten von zahlreichen neugebildeten roten Blutkörperchen im Blut* bedingt. Das Volumen des Blutes ist dann jedoch wieder normal geworden, sodaß es sich jetzt um eine *wahre Hyperglobulie* handelt. Der Grad dieser Vermehrung und der Erhöhung des Hämoglobinspiegels steht in direktem Verhältnis zu der Höhe, die manreicht. Bei Personen, die akklimatisiert sind, rechnet man im allgemeinen für eine Differenz des Luftdruckes von 100 mm Hg eine Steigerung des Hämoglobins von 10% (FITZGERALD).

Wir sind nach dem Vorhergegangenen eher imstande, uns *mit den Veränderungen der Kohlensäure im Gebirge* zu befassen. Wir werden sie von zwei Seiten aus betrachten: *in den Alveolen und im Blute*. FITZGERALD fand 1913 bei akklimatisierten Bergbewohnern, daß die alveoläre Kohlensäure um so niedriger sei, je höher die Lage.

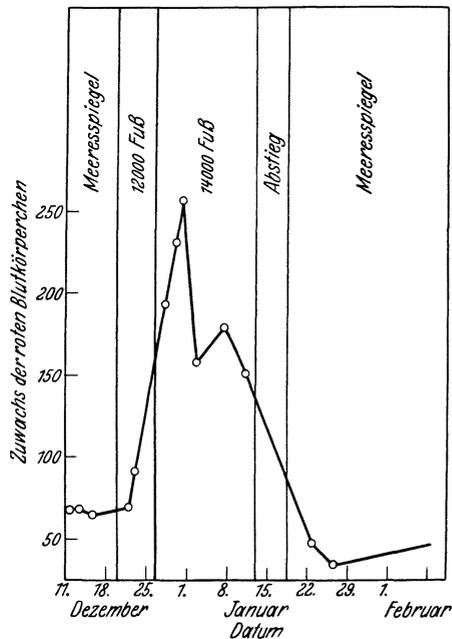


Abb. 52. Veränderung der Anzahl der roten Blutkörperchen in den verschiedenen Höhenlagen (Andenexpedition).

Aus einer großen Anzahl von Untersuchungen zieht der Autor den Schluß, daß die alveoläre Kohlensäure um 4,2 mm sinkt pro 100 mm Hg Druckunterschied. Kein einziger Physiologe leugnet diesen Sturz und jedermann nimmt an, daß er durch eine Vermehrung der Atmung bedingt sei. Bis in die letzten Jahre hinein hat jedoch Unklarheit über die Art dieses Mechanismus geherrscht.

BOYCOTT und HALDANE (1908) glaubten, daß die Hyperpnoe des Sauerstoffbedürfnisses an die Bildung von Milchsäure gebunden sei und daß die Überventilation eine Folge einer Erniedrigung des p_H sei. Das war auch der Schluß, den die Expedition des Pikes-Peak aus ihren Untersuchungen gezogen hat.

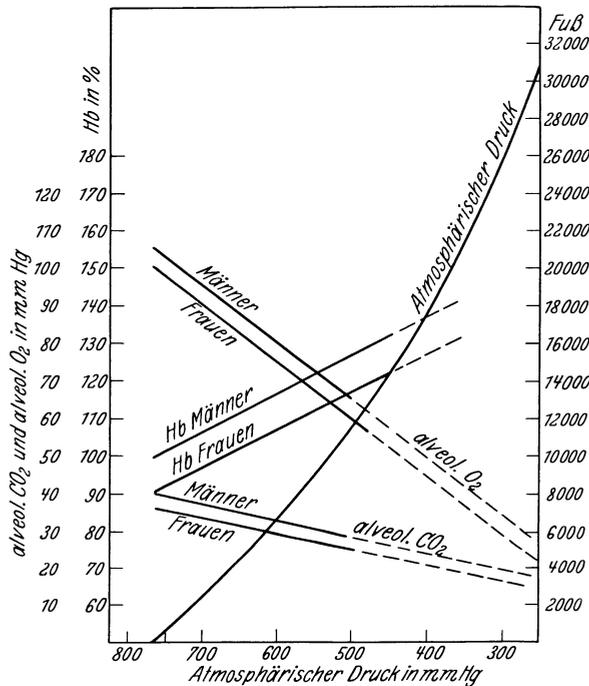


Abb. 53. Veränderungen der alveolären Kohlensäure und des Hämoglobinspiegels in den verschiedenen Höhen. (FITZGERALD.)

Diese Theorie ist jedoch in der Zwischenzeit wieder von ihren Autoren verlassen worden. Daß der Grund für den Sturz der alveolären Kohlensäure nicht durch die Milchsäure hervorgerufen ist, ist durch die Tatsache bewiesen, daß bei der Rückkehr in die Ebene die Alveolarluft ihre ursprüngliche CO_2 -Spannung erst nach Wochen wieder annimmt, während die größten Mengen von Milchsäure, die der Organismus z. B. durch Muskelanstrengung bildet, in einer Stunde immer schon ausgeschieden sind (RYFFEL 1909).

Die Theorie der Acidose ist durch die der flüchtigen *Alkalose* ersetzt worden, die besser begründet zu sein scheint.

Y. HENDERSON und HAGGARD haben gezeigt, daß das Sauerstoffbedürfnis eine Hyperpnoe hervorruft und so das saure Radikal der Gleichung $H_2CO_3 : NaHCO_3$ vermindert; dadurch entsteht eine flüchtige Alkalose, die ihrerseits wieder durch die Abnahme des basischen Radikals kompensiert wird. Diese Abnahme des Nenners ist durch die verlangsamte Ausscheidung der Säuren durch die Nieren bedingt, es tritt ein Urin auf, dessen titrierbare

Säure und Ammoniakgehalt vermindert ist (HASSELBACH und LINDHARD 1915–1916, HALDANE KENNAWAY und KELLAS 1919, SUNDSTROEM 1919, DAVIES, HALDANE und KENNAWAY 1920). Nach den Erfahrungen dieser Autoren kann man sich auch ein Bild machen, wie die verschiedenen Stadien der Bergkrankheit erfolgen: 1. zunächst Sauerstoffbedürfnis durch den Sturz des Barometerstandes, 2. Reizung des Atemzentrums, 3. eine darauffolgende Hyperpnoe, 4. durch eine zu rasche Ausscheidung von Kohlensäure, 5. Veränderung des Verhältnisses von H_2CO_3 zu NaHCO_3 , 6. durch eine Erhöhung des p_{H} , eine arterielle Alkalose, 7. eine kompensatorische Verminderung des Bicarbonats, 8. ein Sinken der Dissoziationskurve der Kohlensäure. Diese verschiedenen Stadien konnten bei der Andenexpedition nachgewiesen werden.

Obwohl noch eine ganze Reihe von Tatsachen zu erklären wären, auf die wir hier nicht näher eingehen können, wie z. B. der Zusammenhang von dem inneren Mechanismus der Akklimatisierung, so sind wir schon nach dem Vorangegangenen besser in der Lage, das Problem des Gasaustausches im Gebirge zu betrachten.

Zunächst ist es schwierig, die Theorie HALDANES von der Sauerstoffsekretion der Lungen im Hochgebirge weiter aufrechtzuerhalten. Denn die Oxyhämoglobinsättigung des Blutes bleibt auch nach einigen Wochen Akklimatisation noch immer relativ niedrig. Außerdem boten die Untersuchungen an den Eingeborenen, die während der Andenexpedition vorgenommen wurden, die niedrigsten Werte, trotzdem diese fast horizontale Rippen hatten, was ein Diffusionsmaximum und eine regelmäßige Ventilation am meisten begünstigt.

Dagegen ist es nun leicht, die Erhöhung der Dissoziationskurve des Sauerstoffes am arteriellen Blut zu erklären. Diese ist hervorgerufen vor allem durch die gesteigerte Ausscheidung von Kohlensäure. Daraus geht hervor, daß trotz des Sturzes des alveolären Sauerstoffes das Blut in den Lungen einen größeren Teil absorbiert als wie bei normalem p_{H} .

Zusammen mit der Erhöhung des Hämoglobinspiegels ist dies vielleicht ein Grund für die Akklimatisation, obwohl es nicht sicher ist, welchen Nutzen der Organismus aus dieser Linksverschiebung seiner Dissoziationskurve zieht. Diese ist bei normaler Alveolarspannung zwar erhöht, sinkt aber dann nach links ab.

Daraus folgt, daß bei normalem p_{H} das Blut seinen Sauerstoff schwerer an die Gewebe abgibt als bei normaler Kurve. Darauf läßt sich jedoch erwidern, daß nur das p_{H} der Gewebe von Wichtigkeit ist und daß eine Anhäufung von Kohlensäure in den Capillaren die Wasserstoffionen im Blut um so schneller ansteigen läßt als das basische Radikal im Blut vermindert ist. Das würde dann bedeuten, daß das p_{H} des Gewebes im Gebirge schneller sinkt als am Meeresspiegel und daraus läßt sich auf eine Verschiebung der Dissoziationskurve nach rechts schließen.

a) *Das anämische Sauerstoffbedürfnis.* Es erklärt sich von selbst, denn das Blut ist arm an Hämoglobin. Die Sauerstoffspannung ist normal, es fehlt lediglich an einem genügenden Transportmittel, den Geweben wird pro Kubikzentimeter Blut weniger Sauerstoff zugeführt.

Man kann drei verschiedene Arten von Sauerstoffarmut durch Anämie unterscheiden:

1. die eigentliche Anämie,
2. die Hämorrhagie,
3. die anormale Reduktion des Hämoglobins.

1. *Die eigentliche Anämie:* Wenn das Blut nur 25% Hämoglobin enthält ist es klar, daß die gesamte Sauerstoffmenge, die vom Blut in das Plasma übertritt, um drei Viertel vermindert ist.

Es ist auch klar, daß die progressive Entsättigung des Blutes einen nachteiligen Einfluß auf das Gewebe haben muß. Man weiß, daß das venöse Blut nur zu einem Drittel entsättigt ist nach der Sauerstoffabsorption durch das Gewebe. Von 18 Volumenteilen Sauerstoff werden nur 5—5,5 benutzt, die restlichen zwei Drittel bilden das, was LUNDSGAARD 1918 die Sauerstoffreserve genannt hat. Wenn wir nun annehmen, daß ein Blut nur 5 Vol.-% Sauerstoff enthält, was ungefähr einem Hämoglobingehalt von 27% entspricht, so ist es

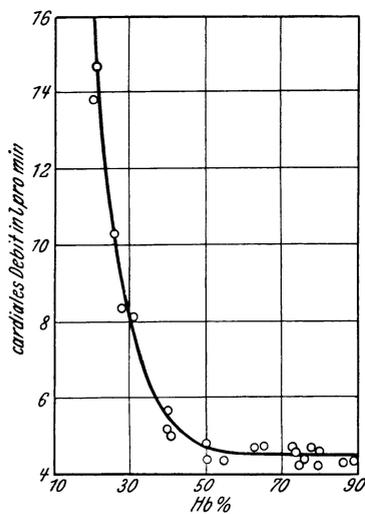


Abb. 54. Beziehungen zwischen kardialem Debit und Hämoglobinspiegel in der Ruhe.

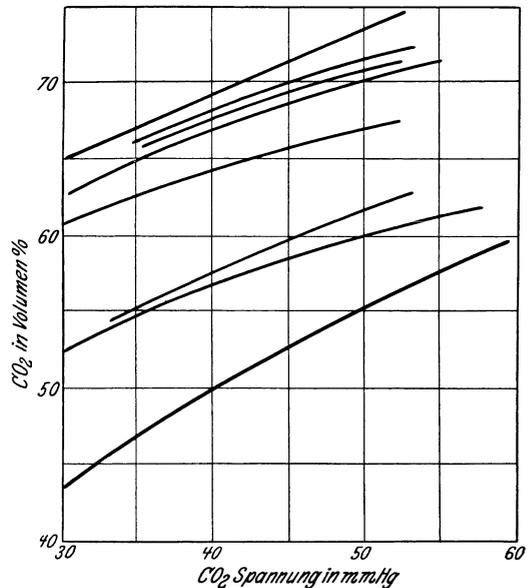


Abb. 55. Schwankungen der Dissoziationskurve der Kohlensäure von einem Tag zum andern bei einem Fall von perniziöser Anämie. — Die untere Kurve ist die eines normalen Blutes.

klar, daß es nicht nur keine Sauerstoffreserve haben kann, sondern auch, daß in den Geweben die Sauerstoffspannung auf 0 mm Hg fallen muß, was sonst nur in der Agonie auftritt, wenn nicht ein kompensatorischer Faktor eingreift. Außerdem mußte jede Muskelanstrengung bei einer solchen Anämie unmöglich sein.

Es gibt eigentlich nur einen einzigen Faktor, der kompensatorisch auftreten kann, das ist eine *beschleunigte Erneuerung der für das Gewebe notwendigen Sauerstoffmenge*, mit anderen Worten, eine *schnellere Zirkulation*. Man weiß in der Tat, daß bei ernsteren Anämien eine Beschleunigung des Kreislaufes eintritt. Aber die Autoren, die sich bis jetzt mit dieser Frage beschäftigt haben, haben ihre Untersuchungen nur auf einen kleinen Teil des Organismus ausgedehnt (KRAUS 1897, MORAWITZ und ROEHMER 1909 und vor allem STEWART 1915—17).

Um lokale Schwankungen des Kreislaufes, die auf sehr zahlreiche Einflüsse auftreten können, zu vermeiden, hat DAUTREBANDE das kardiale Debit der Anämischen bestimmt.

Aus der Abb. 54, die aus 22 Beobachtungen an 4 Fällen besteht, geht hervor, daß das *kardiale Debit um so höher ist, je niedriger der arterielle Hämoglobinspiegel*. Es kann bis auf 300% anwachsen, wenn das Hämoglobin bis auf 20% sinkt und man bemerkt ebenfalls, daß beim Ruhenden das kardiaale Debit einen normalen Wert annehmen kann, soweit der Hämoglobinspiegel auf 50% ankommt und daß oberhalb dieses Wertes sich die Geschwindigkeit des Blutstromes nicht mehr verändert. Es ist so, als ob der Organismus bei einem Hämoglobinspiegel von 50% seine Gewebsatmung auch ohne Kreislaufbeschleunigung bewältigen könnte.

Die Gewebsatmung wird außerdem durch den besonderen „Zustand des Säurebasengleichgewichtes in der Anämie“ begünstigt. PETERS und BARR (1921) haben gezeigt, daß bei einer schweren Anämie das p_H ungewöhnlich niedrig ist. Wie ist diese Tatsache mit der beschleunigten Zirkulation zu vereinbaren? Das liegt an der besonderen Form der Kohlensäuredissoziationskurve bei diesen Kranken. 7 Beobachtungen von PETERS und BARR sowie von MEANS, BOCK und WOODWELL (1921), sowie 24 weitere Bestimmungen von DAUTREBANDE stimmen darin überein, daß bei der schweren Anämie die Dissoziationskurve der Kohlensäure beträchtlich abgeplattet ist. Das liegt daran, daß das Blut arm an roten Blutkörperchen ist und dadurch auch arm an Phosphaten und an Hämoglobin, arm an den wichtigsten Puffern, die der Organismus besitzt.

Daraus folgt, daß für eine gegebene Erhöhung der Kohlensäurespannung in den Geweben die Menge des gebildeten Bicarbonates geringer sein wird als bei einem Gesunden und daß deshalb der Sturz der Kohlensäure viel deutlicher sein muß. Die Abb. 55 stellt einige dieser Kurven dar, die in einem Fall von perniziöser Anämie während 10monatlicher Beobachtung gefunden wurden.

Wie aus den Untersuchungen von LUNDSGAARD und von DAUTREBANDE hervorgeht, ist die Menge der ausgestoßenen Kohlensäure und des Sauerstoffes bei den Anämischen dieselbe, wie bei einem Normalen. Es ist also klar, daß das p_H des Gewebes dieser Kranken niedriger als das normale sein muß, was dann andererseits wieder zur Folge hat, daß der Sauerstoff schneller von den roten Blutkörperchen in das Plasma übertritt.

Damit ist die Dyspnoe Anämischer bei den geringsten Anstrengungen erklärt. Die Muskelanstrengung schafft die aller ungünstigsten Bedingungen des Sauerstoffmangels und der Erniedrigung des p_H im Atemzentrum.

Man sollte auch die Höhe der Dissoziationskurve auf Abb. 51 beachten. Und um sie zu erklären, wird man sich der großen Menge von Plasma erinnern, die das Blut Anämischer besitzt, ein Plasma, das immer reicher an Bicarbonat ist als an roten Blutkörperchen. Außerdem ist wichtig, daß die Dissoziationskurve Anämischer an verschiedenen Tagen verschiedene Form annehmen kann.

2. *Die Hämorrhagie*. Wenn eine Hämorrhagie von einer gewissen Schwere besteht, befinden wir uns einer Anämie gegenüber, gegen die der Organismus wehrlos ist. So weiß man, daß trotz aller Anstrengungen des Organismus das Volumen des Blutes konstant zu erhalten durch Flüssigkeitspassage von dem Gewebe in das Blut, das Volumen des venösen Blutes doch progressiv abnimmt (CORBETT 1897, MILLROY 1917, HENDERSON 1909—10, MANN 1915, DALE 1919—20). Die Gewebszellen befinden sich bald zwei sehr schweren Ursachen der Sauerstoffarmut gegenüber, erstens dem Verlust an roten Blutkörperchen und zweitens der zirkulatorischen Verlangsamung.

Dadurch entsteht eine beträchtliche Vermehrung der Ausatemungsluft und dadurch ein Sturz an Bicarbonat des Blutes.

Dieses Verschwinden der Basen im Blut ist nach HENDERSON ein kompensatorischer Faktor. Es scheint uns, daß es lediglich eine Folge von Bicarbonatpassage in die Gewebe in gewissen gestauten Gebieten sein kann, gleichzeitig durch die Bicarbonatarmut der Flüssigkeit, die in andern Gebieten in das Blut zurückströmt (MILLROY). Daß die Überventilation nicht nur durch die Anämie bedingt ist, und daß der Bicarbonatsturz nicht nur ein kompensatorischer Faktor der gasförmigen Alkalose gegenüber ist, ersieht man aus der Abb. 52, die HENDERSON und HAGGARD entnommen ist, und wo man sieht, daß die Injektion von

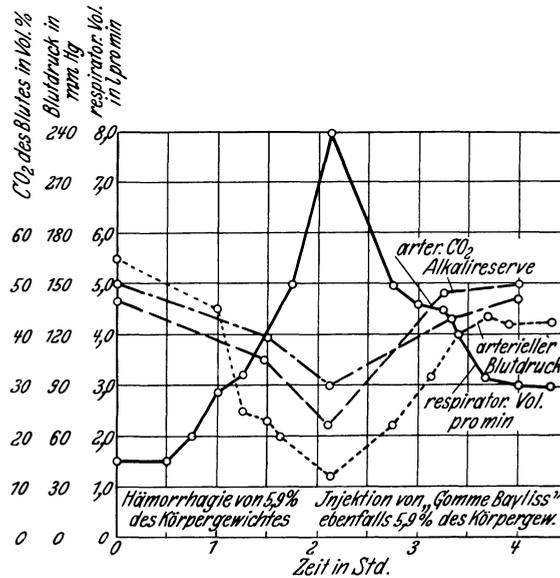


Abb. 56. Einfluß einer Hämorrhagie auf die Atmung. (HENDERSON und HAGGARD.)

Gummi, die den normalen Blutdruck durch zirkulatorische Beschleunigung wieder herstellt, die Alkalireserve erhöht und die Dyspnoe in relativ kurzer Zeit zum Verschwinden bringt.

Es ist also anzunehmen, daß das Sauerstoffbedürfnis des Gewebes, das durch die zirkulatorischen Veränderungen hervorgerufen wird, eine mindestens ebenso große Rolle spielt, wie die Abnahme an roten Blutkörperchen.

3. *Anormale Verminderung von Hämoglobin.* Es gibt noch andere Arten von anämischem Sauerstoffbedürfnis, die eine immer wichtigere Stellung in der Physiologie einnehmen; wir sprechen von den Fällen, wo ein Teil des vorhandenen Hämoglobins nicht mehr richtig funktionieren kann, weil es in einer Verbindung ist, die fester ist als die des Oxyhämoglobins. Dieser oft verhängnisvolle Zustand findet sich nach der Umwandlung des Hämoglobins in Methämoglobin, wie sie bei manchen Dysenteriearten auftritt, oder auch im Verlauf von gewissen Vergiftungen durch Nitrite oder Chlorate. Das klassische Beispiel tritt bei der Kohlenoxydvergiftung auf, die wir als den Typ dieser Art von Sauerstoffmangel beschreiben werden. Die Bindungsgesetze des Hämoglobins mit dem

Kohlenoxyd sind von DOUGLAS, J. S. HALDANE und J. B. S. HALDANE 1912 beschrieben worden und kürzlich von M. NICLOUX von neuem aufgestellt worden.

Die schädliche Wirkung des Kohlenoxyds besteht darin, daß seine Affinität zu dem Hämoglobin 300mal größer ist als die des Sauerstoffes, das heißt, daß in dem Moment, wo sich das Blut in einer Atmosphäre befindet, deren partielle Kohlenoxydspannung $\frac{1}{300}$ des Sauerstoffes beträgt. So ist die Menge des Carboxylhämoglobins gleich der des Oxyhämoglobins. Durch diese Eigenschaft und durch sie allein besitzt das Kohlenoxyd seine toxischen Eigenschaften. HALDANE, und in einem späteren Versuch mit NICLOUX auf andere Weise, haben endgültig die spezifische Wirkung des Kohlenoxydes auf das Zentralnervensystem widerlegt. Ein Versuchstier wird in hohem Maße mit Kohlenoxyd vergiftet, dann wird es unter Druck gebracht. Unter diesen Bedingungen steigt dann die Spannung des einfach gelösten Sauerstoffes mit der Erhöhung des Barometerdruckes an und wenn diese Menge genügend ist zur Gewebsatmung des Tieres, so lebt es ohne die geringste Störung weiter. Man kann übrigens keinerlei Schluß aus den Läsionen, die man makroskopisch und mikroskopisch am Zentralnervensystem findet, ziehen. Allein die Sauerstoffarmut genügt, um ähnliche Läsionen hervorzurufen.

Nachdem man die Wirkungsweise des Kohlenoxydes kennt, ist es ein leichtes, die Reaktionen des Organismus abzuleiten. Wir werden noch einmal kurz darauf eingehen, um dann auf die Zirkulationsstörungen der Akapnoe zu kommen, die HENDERSON untersucht hat.

Das Kohlenoxyd wirkt auf den Gasaustausch durch das Sauerstoffbedürfnis, das es hervorruft. Die Atmung wird schneller, das Volumen der eingeatmeten Luft steigt an, die Wirkung davon ist, daß das Kohlenoxyd leichter in das Blut eindringen kann und daß eine große Menge von Kohlensäure ausgeschieden wird. Außerdem wird eine arterielle Akapnoe hervorgerufen, die nach HENDERSON von einem kompensatorischen Alkalisturz gefolgt ist. Wenn diese Akapnoe lange genug dauert, führt sie zu einer progressiven Verminderung der Atmung und schließlich zu einem fatalen Stillstand. Das Tier stirbt, ohne den geringsten Versuch einer Atemanstrengung zu machen.

Zu den respiratorischen Störungen kommen schnell die *zirkulatorischen* hinzu, die der Akapnoe eigen sind: Schmerz, wiederholte Reizung des Atemzentrums. Sie erscheinen jedoch nicht, wenn man dem Tier während des Versuches eine kohlenäurereiche Luft (5—6%) zu atmen gibt. Die Zirkulationsschwäche zeigt sich in einem Sinken des Blutdruckes, in einer Verlangsamung des venösen Rückflusses (HENDERSON und HAGGARD) und in einer Abnahme des Vasomotorentonus (DALE und EVANS 1922).

DALE und EVANS schreiben lediglich dieser *Depression des Vasomotorenzentrums* den Sturz des arteriellen Blutdruckes zu, den man beobachtet, wenn man eine intensive künstliche Atmung durchführt. In der Tat sinkt der Blutdruck bei der Katze, wenn man eine Überventilation hervorruft; das systolische Debit ist nicht mehr beträchtlich vermindert, genau so wenig, wie der Rhythmus und die Kraft der Systolen, oder die Füllung der Ventrikel, oder der venöse Blutdruck in Mitleidenschaft gezogen sind.

Die Ursache dieses initialen Sturzes des Blutdruckes muß also in den peripheren Gefäßen gesucht werden. Die Hypotonie muß also durch die Verminderung der

peripheren Resistenz bedingt sein, die ihrerseits wiederum eine Folge der *Er-schlaffung des Tonus der Arterien oder der Capillaren oder beider ist*. Die Autoren kommen zu dieser Annahme durch Ausschließen von allen anderen Möglichkeiten, aber sie wird unterstützt durch die plethysmographische Messung des Volumens einer Pfote oder einer Intestinalschlinge. Der Sturz des Blutdrucks durch die Überventilation ist von einem Anschwellen des Organes begleitet. Wird jedoch die Überventilation mit einer an Kohlensäure reichen Luft ausgeführt, so nimmt der Blutdruck und das Volumen wieder seinen ursprünglichen Wert an, womit bewiesen ist, daß das Phänomen nicht durch ein mechanisches Hindernis der Zirkulation bedingt ist.

Nach DALE und EVANS sind die *vasomotorischen Zentren in dem Bulbus der Sitz der Störung*, denn diese Zentren sind nach den heutigen Erfahrungen nicht nur sehr leicht durch Schwankungen des p_H , sondern vor allem durch eine Verminderung der Kohlensäurespannung beeinflussbar.

Auf diese Weise muß wohl auch der Blutdrucksturz erklärt werden. Außerdem haben HENDERSON und sein Mitarbeiter an zahlreichen Versuchen gezeigt, daß der Füllungszustand des Herzens durch den Sturz der venösen Spannung mangelhaft, daß das systolische Debit und die contractile Kraft des Herzens vermindert und das Herz dekompensiert ist. Dadurch wird die arterielle Spannung auch noch vermindert.

Wie soll man also bei einer Kohlenoxydvergiftung physiologisch vorgehen? Es ist unnötig, auf die Nutzlosigkeit eines Aderlasses näher einzugehen, wodurch dem Organismus nur noch eine weitere Menge von roten Blutkörperchen und von Blutflüssigkeit entnommen wird, die er bei dem sinkenden Blutdruck notwendig hat. Es sind *drei verschiedene Wege* zu empfehlen.

1. Der *einfache Weg* besteht darin, die *Zufuhr von Kohlenoxyd zu beseitigen*. Die Verbindung des Giftes mit dem Hämoglobin ist in der Tat reversibel; die roten Blutkörperchen leiden für die Dauer nicht dadurch, und nach und nach wird das Kohlenoxydhämoglobin wieder durch Oxyhämoglobin ersetzt.

Diese Methode ist jedoch nicht genügend, wenn der Patient im Koma ist. Unter diesen Umständen ist die Atmung dann oft sehr schwach, und wenn man dann das Blut untersucht, so sieht man, daß es sich nur sehr langsam von seinem Kohlenoxyd wieder frei macht. Man muß also so schnell als möglich mit einer Therapie anfangen, da die Zellen auch unter dem Einfluß der Asphyxie leiden können, wenn kein neues Gift mehr zugeführt wird.

2. In manchen Fällen kann auch die *Anwendung von reinem Sauerstoff*, die sonst sehr angebracht ist, noch *ungenügend* sein. Man wird sich daran erinnern, daß die zirkulatorische Verlangsamung nicht nur die Ausscheidung des Giftes verlangsamt, sondern auch das schnelle Eindringen von neuem Sauerstoff in die Gewebe verlangsamt. Wenn man daher mit der Sauerstofftherapie anfängt, bevor die zirkulatorische Verlangsamung eingesetzt hat, so ist es klar, daß sie einen sehr günstigen Einfluß haben muß, und zwar einen um so besseren, je größer die alveoläre Konzentration dieses Gases ist. Von dieser alveolären Konzentration hängt in der Tat die Menge des Sauerstoffes ab, die in das Gewebe eindringt und vor allem, wie man in Abb. 57 sieht, die Geschwindigkeit, mit der das Kohlenoxyd bei der Passage durch die Lungen ausgeschieden wird.

Da bei der Kohlenoxydvergiftung eine Akapnoe durch Sauerstoffmangel besteht, so kann es sein, daß bei der Sauerstoffzuführung die Lungenventilation

abnimmt durch das Verschwinden des Sauerstoffmangels und des vorhergegangenen Sturzes der alveolären Kohlensäure. Deshalb ist das Kohlenoxyd nicht viel schneller ausgestoßen als wie wenn man gewöhnliche Luft zu atmen gäbe. Diese Tatsache ist experimentell an Hunden nachgewiesen worden (Y. HENDERSON und HAGGARD), und aus diesen Versuchen stammt der Vorschlag, ein Gemisch von Sauerstoff und Kohlensäure zu verwenden.

3. Die *Wirkungsweise dieser Therapie ist eine dreifache*; erstens wird die Atmung gesteigert, und dadurch die Ausscheidung des Kohlenoxyds begünstigt, ebenso wie die Absorption von Sauerstoff; zweitens wird die Dissoziationskurve des Sauerstoffs erniedrigt und dadurch die Gewebsspannung dieses Gases erhöht; drittens werden die Kreislaufverhältnisse durch Ansteigen des Blutdrucks und Rückkehr des normalen Tonus der Vaso-Motoren begünstigt. (DALE und EVANS).

Die Abb. 58 ist der Arbeit von HENDERSON und HAGGARD entnommen und zeigt die gute Wirkung von Inhalationen aus Sauerstoff mit 5% Kohlensäure. Diese Tatsachen sind dann von zahlreichen Autoren und vor allem von M. NICLOUX bestätigt worden. Abb. 59 dagegen stammt aus einer Arbeit von MELLANBY und zeigt die Unwirksamkeit einer reinen Sauerstoffinhalation im Moment, wo die Atembewegungen bei einem mit Kohlenoxyd vergifteten Tier fast völlig verschwunden sind und die ausgezeichnete Wirkung einer Kohlensäureeinatmung.

Andererseits darf man nicht vergessen, daß die Kreislaufverlangsamung den Anlaß zu lokalen organischen Störungen geben kann (cerebrales Ödem, Degeneration) und daß der Patient auch oft nicht mehr ins Leben zurückgerufen werden kann, selbst wenn sein Blut vollkommen frei von Kohlenoxyd ist.

Gegenwärtig existieren in Amerika und in England Sauerstoffbomben, die ein Gemisch von Sauerstoff mit 5% Kohlensäure enthalten, und die Stadt

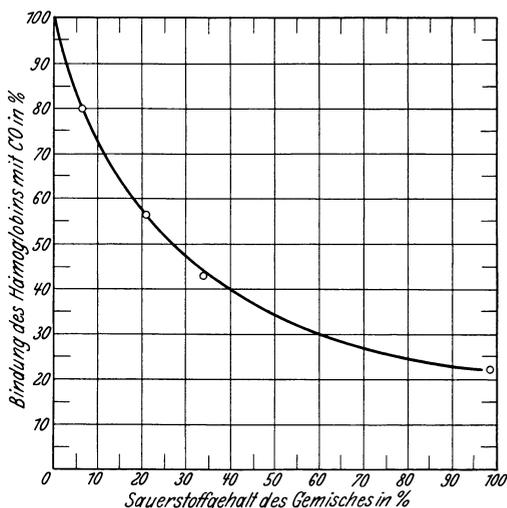


Abb. 57. Dissoziationskurve des Kohlenoxydhämoglobins bei einem konstanten CO-Gehalt (0,0145) und verschiedenen Sauerstoffspannungen. (HALDANE.)

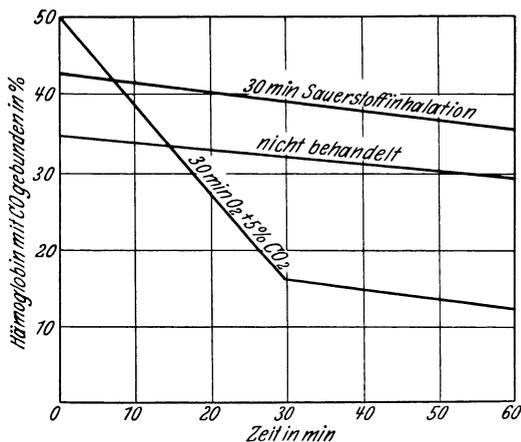


Abb. 58. Wirksamkeit der Inhalationen eines Gemisches von Sauerstoff und Kohlensäure bei der Kohlenoxydvergiftung. (HENDERSON und HAGGARD.)

New York hat einen Rettungsdienst eingerichtet, der diese Bomben besitzt und sie bei den dort häufigen Kohlenoxydvergiftungen anwendet.

Unglücklicherweise besteht dieses System nur in New York und es ist schwierig sich in Europa solche Bomben in größerer Menge zu verschaffen. Da andererseits die Vergifteten oft lange Zeit hindurch diese Inhalationen benötigen, so sind die Bomben schnell leer und man ist machtlos, wenn man es mit mehreren Vergifteten auf einmal zu tun hat.

Dagegen gibt es einen Apparat, der es ermöglicht, zu der atmosphärischen Luft Kohlensäure in diesem Prozentsatz zuzusetzen und die wohltuende Wirkung dieser Methode ist von HALDANE an Mäusen experimentell nachgewiesen worden.

Die notwendige Apparatur ist in Abb. 60 dargestellt, sie besteht aus einem großen Reservoir, das mindestens 60 Liter Wasser enthält und das mit Hilfe von einem Hahn so angeordnet ist, daß es regelmäßig pro Minute einen Liter Luft durch ein konisches Gefäß zieht, das eine Kapazität von 300 cm^3 hat und in dem sich eine Maus befindet.

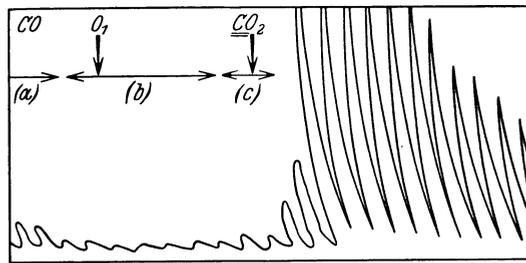


Abb. 59. Wirkung der Kohlensäure. Unwirksamkeit des reinen Sauerstoffs bei einer schweren CO-Vergiftung. (MELLANTZ.)

Durch den Hahn D der Zeichnung kann man sehr langsam einen Strom von Kohlensäure einschalten, der aus einer Kohlensäurebombe stammt. Dieser Kohlensäurestrom wird durch ein Wasserreservoir hervorgerufen, das höher liegt und dessen Abfluß geregelt sein muß. Das Gas gelangt dann durch den Hahn G nach D. Vor dem Versuch sind alle Teile bis G mit reinem Kohlenoxyd gefüllt und der Wasserabfluß ist so geregelt, daß die Kohlenoxydkonzentration in dem System ungefähr $0,3\%$ beträgt. Es ist sehr leicht, einen gleichmäßigen Abfluß zu erhalten, wenn man die Tropfen in E oder die Blasen in F zählt.

2—3 Minuten, nachdem man das Kohlenoxyd in das System eingeleitet hat, scheint die Maus zunächst kraftlos zu werden, sie verliert das Gleichgewicht und bald bleibt sie ausgestreckt liegen und ist augenscheinlich ohne Besinnung. Schaltet man dann den Hahn D ein und läßt ein Gemisch von $4\text{—}5\%$ Kohlensäure mit atmosphärischer Luft zuströmen, so kommt das Tier langsam wieder zu sich, obwohl man das Kohlenoxyd weiter einwirken läßt. Es erhebt sich wieder und fängt an, sich langsam zu bewegen. Ersetzt man nun das Gemisch durch eine reine Luft, so fällt das Tier wieder um wie vorher. Der Kontrast ist um so interessanter, als der Kohlenoxydgehalt in allen drei Fällen der gleiche war.

Wie soll man diese Wirkung der Kohlensäure erklären? Die zunächstliegende Erklärung ist natürlich, daß die Kohlensäure die Atmung vermehrt und dadurch die Kohlensäurespannung in den Alveolen erhöht. HALDANE hat in der Tat gezeigt, daß bei gleichen Bedingungen die toxische Wirkung des Kohlenoxyds ansteigt oder geringer wird, je nach dem ob der Sauerstoffgehalt in der Luft verringert oder vermehrt ist. Je höher die Sauerstoffspannung in den Alveolen ist, um so schwächer ist die Proportion des Kohlenoxyds, das sich mit dem Hämoglobin verbinden oder verbunden bleiben kann. Die Abb. 57 ist die

graphische Darstellung dieses Phänomens. Es ist möglich, daß die Kohlensäure die alveoläre Sauerstoffspannung von 14 auf 18 oder 19 $\%$ erhöht, was natürlich das Kohlenoxyd weniger toxisch werden läßt und eventuell den therapeutischen Effekt erklären könnte.

Es scheint indessen, daß man diese Wirkung nicht allein der Erhöhung der alveolären Kohlensäure verdankt, denn der Effekt ist genau derselbe, wenn man den Hahn in Verbindung mit einem Sack bringt, der etwa 5 $\%$ Kohlensäure und 15 $\%$ Sauerstoff enthält. Es ist jetzt nicht mehr möglich, die Wirkung der Kohlensäure auf eine eventuelle Erhöhung der Sauerstoffspannung zu beziehen, denn die muß unter diesen Verhältnissen eher erniedrigt sein. Man kann

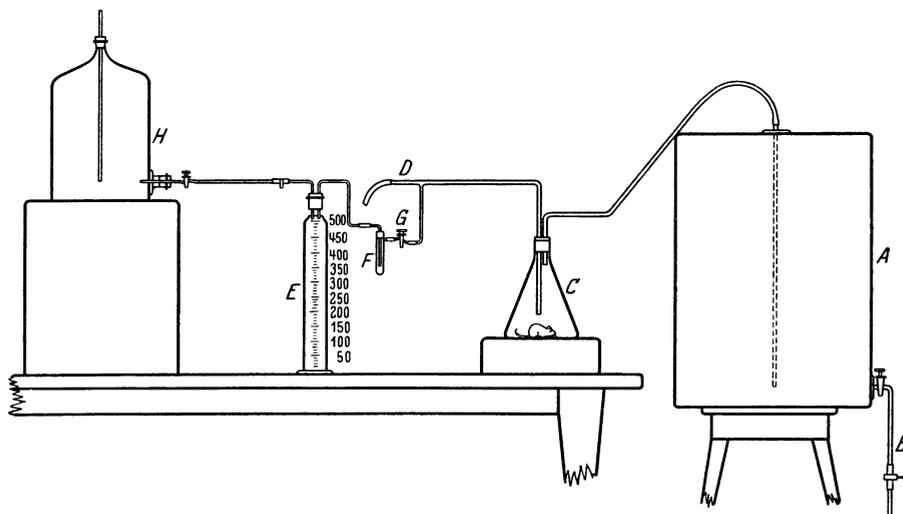


Abb. 60. Apparatur zu Untersuchungen über die therapeutische Wirkung eines Gemisches von atmosphärischer Luft und Kohlensäure bei der CO-Vergiftung. (HALDANE.)

sogar feststellen, daß eine Kerze in der Luft, die dem Versuchstier so wohl tut, ausgeht.

Man kann in diesem Fall die Besserung wirklich nur auf die Veränderung der Kreislaufverhältnisse beziehen in dem Sinn, wie wir das vorher angegeben haben.

Bei der Kohlenoxydvergiftung, ebenso in jedem Fall von Sauerstoffbedürfnis ohne Akapnoe, wirkt die Kohlensäure wie ein spezifisches Antidot.

Die Vergiftungen durch Gase in den Bergwerken.

Ein Kapitel von angewandter Physiologie, das sich mit den Vergiftungen durch Bergwerksgase beschäftigt, mag hier Platz finden. Es können zwar verschiedene Arten von Gasen in den Bergwerken vorkommen, aber die häufigste Ursache der Vergiftungen ist das Kohlenoxyd. Man hat lange geglaubt, daß alle Todesfälle bei schlagenden Wettern durch Verbrennungen entstanden seien, das stimmt jedoch nicht, wie schon seit 1895 HALDANE nachzuweisen versucht hat. Eine Untersuchung über die Todesursache der Unglücksfälle

in den Bergwerken hat ergeben, daß die Mehrzahl der Opfer an einer Kohlenoxydvergiftung zugrunde gegangen sind. Eine große Anzahl von anderen Todesursachen war die Erstickung und bevor wir auf die Explosionen und die Kohlenoxydquellen in den Minen eingehen, wollen wir doch noch erwähnen, daß es möglich ist, daß die Luft in gewissen Minen eben zu wenig Sauerstoff enthält.

Das kann in gewissen Minen ohne jede Explosion vorkommen. Wenn das Bauholz sich zersetzt, nimmt es Sauerstoff auf und scheidet ebensoviel Kohlensäure aus. Es tritt ein richtiger Oxydationsprozeß auf, der so weit gehen kann, daß in gewissen schlecht ventilierten Minen aller Sauerstoff durch Kohlensäure ersetzt werden kann. Einige Analysen der Luft solcher Minen haben einen Gehalt von 80% Stickstoff und 20% Kohlensäure ergeben.

Die Arbeiter kennen diese Minen daran, daß das Licht ihrer Lampen erlischt, ohne daß eine Explosion aufgetreten ist. Eine Lampe erlischt, wenn der Prozentgehalt des Sauerstoffs unter 15% sinkt, dann ist die Luft gefährlich. Diese besonderen Bedingungen führen jedoch sehr selten wirklich zu Gefahren. Die Kohlensäure steigert die Atemtätigkeit derart, daß bei starken Konzentrationen schon eine Kurzatmigkeit eintritt, die die Arbeiter rechtzeitig warnt, auch wenn die Lampen nicht erlöschen würden.

Die *schlagenden Wetter* sind eigentlich Leuchtgas, Methan. In sehr gefährlichen Minen kann bis zu 2 oder 300 cm³ Methan enthalten sein. Das Methan wird von den Kohlen ausgeschieden, wenigstens nach der allgemeinen Annahme, es wird frei bei einer Spannung von 30 Atmosphären *oder mehr*. Das Freiwerden dieses gefährlichen Gases trifft immer mit dem Vorhandensein von pulverisierter Kohle zusammen, die gewöhnliche Kohle in Blöcken entwickelt sehr selten Methan.

Wenn der Methangehalt 60% der Luft beträgt, wird diese sehr explosiv. Ist das Methan jedoch in stärkerer Konzentration vorhanden, so entzündet es sich seltsamerweise nicht, wodurch die Gefahr der schlagenden Wetter bedeutend herabgesetzt wird.

Die physiologischen Eigenschaften des Methans sind die eines indifferenten Gases wie des Stickstoffes, und eine Mischung von 79% Methan und 21% Sauerstoff hat genau dieselben physiologischen Eigenschaften wie die Luft.

Das will jedoch nicht heißen, daß die schlagenden Wetter keine Gefahr bedeuten, denn in Wirklichkeit reduziert das Gas den Sauerstoffgehalt der Luft um ein beträchtliches. Im Gegenteil ist die Gefahr, die es durch die Asphyxie bietet eine viel größere, denn der Arbeiter durchläuft ohne Lampe oder mit einer elektrischen einen schlecht ventilierten Gang und wird nicht von der Gefahr gewarnt, wie das bei einer kohlenäurereichen Luft geschieht.

Wenn die schlagenden Wetter explodieren, so wirken sie aber auf den Organismus auf ganz andere Art, nämlich durch das Kohlenoxyd, das bei der Verbrennung entsteht. Das Kohlenoxyd ist dasjenige Gas, das bei allen Explosionen gebildet wird. Früher schrieb man alle Explosionen in den Minen den schlagenden Wettern zu, aber seit etwa 45 Jahren weiß man, daß die Explosion nicht nur durch den Kohlenstaub hervorgerufen wird, sondern daß auch eine ganze Anzahl von Explosionen ohne das Vorhandensein von Methan auftreten. Der Kohlenstaub ist vor allem für die Ausbreitung der Explosion von großer Wichtigkeit, wie die Beobachtungen 1910 gezeigt haben. Untersuchungen, die man zu jener

Zeit vor allem in England gemacht hat, zeigten, daß eine bestimmte Mischung des Kohlenstaubes mit Schotter die Gefahr der Ausbreitung verhindert. Diese Untersuchungen fanden sofort praktische Anwendung in Großbritannien, und in den letzten Jahren sind nur Explosionen in den Minen vorgekommen, die diese Mischung nicht angewendet hatten.

Das Kohlenoxyd kann aber außerdem noch aus einer anderen Quelle stammen. Es kann sich nämlich aus Kohle spontan entwickeln. Die frisch gebrochene Kohle kann Oxydationsprozesse durchmachen, die Hitze entwickeln. Ist diese Hitzeentwicklung so groß, daß sie nicht schnell verflüchtigen kann, so erhitzt sich die Kohle. Da der Oxydationsprozeß umso lebhafter vor sich geht, je höher die Temperatur ist, so findet dann bald eine sehr heftige Entwicklung statt, falls Sauerstoff in genügender Menge vorhanden ist.

Aus diesem Grunde kann ein Kohlentransport über Meer sehr gefährlich sein, wenn die Kohle zu sehr aufeinandergepreßt ist. In den Bergwerken können gewisse Adern eine direkte Gefahr dieser Art bedeuten. Je höher die Temperatur während dieser langsamen Oxydation ist, desto größer ist die Kohlenoxydentwicklung.

Man sieht also, daß die *Ursachen der Unglücksfälle in den Bergwerken mannigfaltig* sind, daß aber das *Kohlenoxyd eine überragende Rolle* spielt.

Wie kann nun ein Arbeiter sich davor schützen, wie kann er das Vorkommen dieses Gases merken? Wenn eine Sohle wie nach einem schlagenden Wetter voll ist mit Kohlenoxyd, so können die Retter sich durch Isoliermasken schützen. Es gibt *zweierlei Arten von diesen Apparaten*, eine mit Sauerstoffgeneratoren und eine nach HOPCALITE.

Die ersteren bestehen aus einer Bombe, die den Sauerstoff unter Druck enthält und aus einem Sack, in den er langsam eindringt. Von diesem Sack geht dann ein weicher Schlauch aus, der in den Mund genommen wird. Die ausgeatmete Luft geht durch einen anderen Schlauch wieder in den Sack zurück, nachdem sie erst über Natronkalk gestrichen ist, zur Absorption der Kohlensäure. Der Sauerstoff kommt dann in die Lungen zurück und so weiter. Auf diese Weise atmet der Arbeiter reinen Sauerstoff und braucht sich um die giftigen Gase nicht zu kümmern (s. Abb. 65). Diese Apparate leisten gute Dienste, da sie aber im allgemeinen recht kompliziert sind, so sollten sie häufiger und länger von denen getragen worden sein, die sie im Augenblick der Gefahr benützen wollen. Man kann nicht genug darauf hinweisen, daß diese Apparate für den Ungeübten gefährlich sind und bei schlechtem Gebrauch schon den Tod verursacht haben. Das haben die Engländer und die Deutschen ebenfalls gefunden und dort werden diese Apparate nur von einer berufsmäßigen Rettungsmannschaft getragen, in deren Hände sie große Dienste leisten.

Die anderen Apparate nach HOPCALITE sind noch sehr wenig im Gebrauch. LAMB, BRAY und FRAZER (1920) haben nach jahrelangen Versuchen den Apparat angegeben, der darauf beruht, daß das Kohlenoxyd durch gewisse Magnesium- und Kupferverbindungen oxydiert wird, daß dadurch Kohlensäure gebildet und diese dann unmittelbar nach der Entstehung aufgesaugt wird. Diese Apparate sind ganz besonders praktisch und scheinen in den letzten Jahren sich sehr gut bewährt zu haben. Gewisse amerikanische, deutsche und englische Firmen stellen den Apparat her und behaupten, daß er auf mehrere Stunden hinaus einen großen Prozentgehalt CO verträgt.

Diese Bedingungen müssen aber in jedem einzelnen Fall wieder von neuem geprüft werden. Auf jeden Fall haben diese Apparate den großen Vorzug gegenüber den anderen, daß sie leicht und handlich sind (s. Abb. 61).

Sie werden jedoch die Apparate mit dem Sauerstoffbehälter nicht ganz verdrängen können, denn sie sind nur in einer Atmosphäre zu verwenden, die noch genügend Sauerstoff enthält, was in den Bergwerken nicht immer der Fall ist. Außerdem wirken sie viel weniger gut, sowie ihre Innenseite feucht wird.

Um das Vorhandensein von Kohlenoxyd festzustellen, bedienen sich die Chemiker eines Papiers, das mit Palladiumchlorat getränkt ist. Das ist jedoch ein Vorgang, der in der Tiefe einer Sohle schwer durchzuführen ist, außerdem muß dazu schon die Aufmerksamkeit auf diese Möglichkeit gerichtet sein.

Eine andere Art, die auf physikalischen Eigenschaften beruht verdient Beachtung:

Man hat gesehen, daß das Kohlenoxyd eine große Affinität zu der färbenden Substanz des Blutes hat, daß das Hämoglobin etwa 300mal leichter gebunden wird als mit Sauerstoff. Nehmen wir also ein Gefäß, das etwas Blut bei einer Atmosphäre von 21% Sauerstoff und 0,07% Kohlenoxyd enthält, so finden wir nach einigen Minuten, daß etwa die Hälfte des Hämoglobins sich mit Kohlenoxyd gebunden hat und die Hälfte mit Sauerstoff. Praktisch müßte man tagelang in dieser Atmosphäre gewesen sein, damit das Blut diese Zusammensetzung bekommen hat.



Abb. 61. Ein Apparat nach HOPCALITE. Die Maske hat eine expiratorische Klappe unter dem Kinn.

Für die Geschwindigkeit der Vergiftung gilt das Gesetz, daß sie von der Menge der eingeatmeten Luft abhängt, mit anderen Worten von der Menge des Kohlenoxyds, das sich pro Minute mit dem Hämoglobin verbinden kann, und auch von einigen anderen Faktoren, auf die wir nachher eingehen werden.

Nehmen wir an, daß ein ruhender Mensch pro Minute 5 Liter Luft einatmet. Fünf Liter Luft enthalten 0,07% Kohlenoxyd, d. h. 3 cm³ dieses Gases, so daß in einer Stunde 210 cm³ Kohlensäure eingeatmet würden.

Der menschliche Körper enthält im Durchschnitt 5 Liter Blut. Diese 5 Liter können im allgemeinen 1 Liter Sauerstoff transportieren, so daß auch nach einer Vergiftung von etwa einer Stunde auch nur 21% Kohlenoxyd im Blut vorhanden ist (Abb. 62).

Wenn der Körper in Bewegung ist, so ist die Kohlenoxydabsorption beschleunigt, da das Volumen der eingeatmeten Luft größer ist, und obwohl die Vergiftung nicht schwerer ist als in Ruhe, so wirkt sie doch schneller.

Nehmen wir nun zwei Individuen an, ein großes und ein kleines, oder besser noch, ein Erwachsener und ein

Kind; alle beide seien in Ruhe und derselben Atmosphäre ausgesetzt: der kleinere von beiden wird das Kohlenoxyd schneller absorbieren und schneller vergiftet sein.

Das liegt daran, daß ein Individuum um so mehr einatmet, je größer seine Oberfläche im Verhältnis zu seinem Gewicht ist. Um nun im Beispiel zu bleiben, so ist die Oberfläche relativ um so größer, je kleiner sein Gewicht ist. Das Volumen des Blutes hängt von dem Gewicht ab und nicht von der Oberfläche (Abb. 63). Aus all dem geht hervor, daß ein kleiner Mensch der Kohlenoxydvergiftung rascher erliegt als ein großer.

Alle diese theoretischen Betrachtungen haben ihre praktische Anwendung gefunden. 1895 schlug HALDANE vor, *sehr kleine Tiere dazu zu benutzen, um das Vorhandensein eines gefährlichen Kohlenoxydgemisches festzustellen.*

Ein kleines Tier, wie ein *Kanarienvogel*, braucht eine ungeheure Menge Sauerstoff. Man weiß auch, daß diese kleinen Tiere annähernd ihr Körpergewicht an Nahrung zu sich nehmen pro Tag. Um ihre inneren Verbrennungen zu ermöglichen, müssen sie also große Mengen Luft einatmen und da andererseits ihr Kreislauf sehr schnell ist (700—800 Herzschläge pro Minute, BUCHANAN) so ist ihre ganze Blutmenge sehr schnell mit dem Kohlenoxyd der umgebenden Luft in Gleichgewicht.

Sie zeigen also die Wirkungen des Giftes sehr schnell. Die Maus, die häufig in Deutschland verwendet wird, wird schwer, sinkt um, während der Kanarienvogel von seiner Stange fällt. Ein Kohlenoxydgemisch, das für einen Menschen nach etwa einer Stunde gefährlich

wäre, wirkt bei diesen Tieren schon nach 5 Minuten. Wenn nach einer Explosion von schlagenden Wetter die Rettungsmannschaften hinabsteigen, so sehen sie die Gefahr am Verhalten der Tiere. Die Erfahrung hat sogar gezeigt, daß diese Leute so die Zeit abschätzen konnten, die ihnen noch übrig blieb um sich zu retten. Der Mensch hat eine Körperoberfläche, die etwa das 20fache der dieser kleinen Vögel im Verhältnis zum Gewicht beträgt. Sein Blut braucht also das 20fache an Zeit um mit der gleichen Atmosphäre ins Gleichgewicht zu

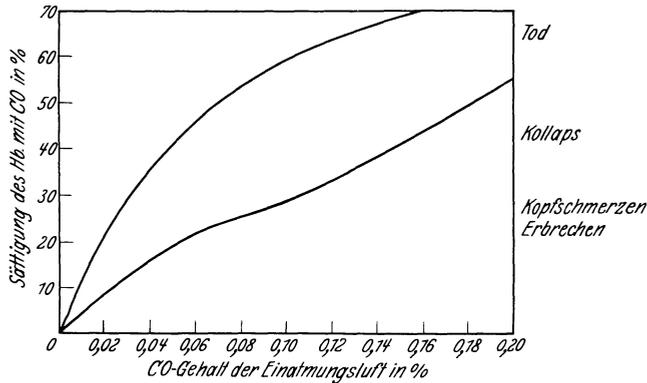


Abb. 62. Sättigung des Blutes mit Kohlenoxyd; obere Kurve in vitro; untere in vivo (HENDERSON).

kommen. Man muß natürlich außerdem noch mit einem Sicherheitskoeffizienten rechnen, denn eines der ersten Symptome der Kohlenoxydvergiftung kann die vollkommene Lähmung der Beine sein, die dann den Dienst versagen. Dieses Test ist auch während des Krieges von den englischen und den amerikanischen Pionieren angewandt worden, es stellt ein gutes Beispiel dar für den Nutzen, den man aus biologischen Versuchen ziehen kann.

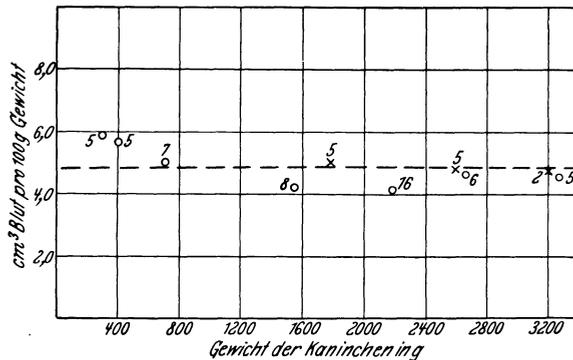


Abb. 63. Blutvolumen in Kubikzentimeter pro 100 g Körpergewicht beim Kaninchen. — Die Punkte entsprechen den Werten BOYCORTS, die Kreuze denen von DREYER und RAY. Die Zahlen geben die Anzahl der Bestimmungen, die jedesmal gemacht wurden.

Das englische Gesetz schreibt jetzt vor, daß jedes Bergwerk, das mehr als 100 Mann beschäftigt, mindestens 2 Testvögel besitzen muß, und daß jede Hilfsstation ebenfalls einen halten soll.

Außerdem gibt es besondere Käfige um das Gas besser lokalisieren zu können. Ein solcher ist in Abb. 64 dargestellt. Er besteht aus einem Käfig mit doppelter Türe und einem kleinen Gefäß mit Sauerstoff, das gleichzeitig als Griff dient. Will sich der Arbeiter von dem Vorhandensein von Kohlenoxyd überzeugen, so öffnet er die äußere Türe, die innere besteht nur aus einem Gitter, und läßt das Tier während einiger Minuten die Luft einatmen. Machen

sich Intoxikationserscheinungen bemerkbar, so schließt er schnell die Türe und öffnet den Sauerstoffbehälter.

Der Sauerstoff belebt das Tier schnell wieder, so daß es an einem anderen Ort wieder verwendet werden kann.

b) *Das zirkulatorische Sauerstoffbedürfnis.* Wie aus den vorhergegangenen Kapiteln schon zu ersehen war, besteht nicht nur ein primitives Sauerstoffbedürfnis und ein anämisches, sondern daneben noch eine Störung der Gewebsatmung, die weder von den Lungen noch von dem Hämoglobin herrührt. Das arterielle Blut ist dabei vollkommen mit Sauerstoff gesättigt und sein Hämoglobinspiegel ist normal.

Wenn die Zirkulation derart verlangsamt ist, daß ein großer Teil des Sauerstoffs schon verbraucht ist bevor er in die Capillaren kommt, so ist es klar, daß das Gewebe sich unter ebenso ungünstigen Verhältnissen befindet, als wenn das Blut schon nach dem Austritt aus den Lungen arm an Sauerstoff gewesen sei.

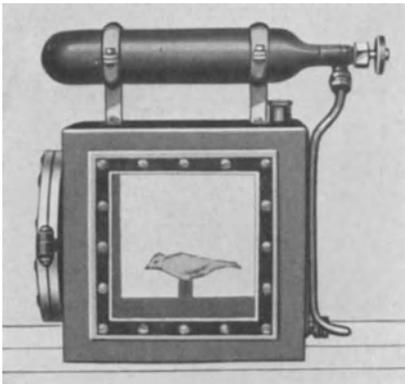


Abb. 64. Käfig mit einem Testvogel zum Nachweis von Kohlenoxyd.



Abb. 65. Rettungsausrüstung für den isolierten Apparat mit dem Käfig mit Testvogel.

Eine einfache Untersuchung des venösen Blutes dekompensierter Kreislaufkranker gibt leicht Aufschluß über diese Störung.

LUNDSGAARD (1918) hat gezeigt, daß das venöse Blut des Armes nur etwa 5—5,5 Vol.-% Sauerstoff weniger hat als das arterielle, ganz einerlei, welchen Sauerstoffgehalt das Blut gehabt haben mag. Mit anderen Worten, die Menge des von den Geweben verbrauchten Sauerstoffes ist relativ konstant, aber die Höhe der Sauerstoffreserve kann beträchtlich schwanken. Bei kompensierten Herzkranken bleibt die Zahl des absorbierten Sauerstoffes absolut normal. Bei dekompensierten Kranken dagegen verliert es viel mehr Sauerstoff, seine Reserve muß also kleiner werden.

Vergleichen wir die Werte der Oxyhämoglobinbestimmung, so besteht bei normalen und kompensierten Herzkranken eine Sättigung von etwa 50—60%, während sie bei Dekompensierten immer unter 50 liegt.

Man kann also daraus die große Rolle ersehen, die der Kreislauf für die Gewebsatmung spielt.

Es ist vielleicht gut daran zu erinnern, daß die zirkulatorische Verlangsamung eine gesteigerte Hämoglobinkonzentration und eine Hyperglobulie hervorruft, die durch die Passage von Plasmaflüssigkeit aus dem Blut in die Gewebe bedingt ist, und die man nicht als eine kompensatorische Hyperglobulie nehmen darf.

Man hat schlagende Beispiele in dem Kapitel über die zirkulatorische Acidose gesehen, die alle Veränderungen bei kompensierten und dekompenzierten Herzkranken darstellen. Man hat gesehen, daß bei der Dekompensation das venöse Blut stark entsättigt ist von Sauerstoff und daß es saurer ist als normalerweise; daß es ferner eine Dissoziationskurve hat, die niedriger ist als die des arteriellen Blutes. Das arterielle Blut dagegen ist vollkommen mit Sauerstoff gesättigt, es ist sogar hyperalkalisch, seine Dissoziationskurve ist zwar höher als die des venösen Blutes, aber immer noch erniedrigt.

Nach der Digitaliswirkung steigt die Alkalireserve des arteriellen Blutes dann an, sein p_H wird niedriger, die Alkalose verschwindet. Im venösen Blut dagegen steigt die Dissoziationskurve an und erreicht bei der Kompensation dieselbe Höhe wie die des arteriellen Blutes. Auch sein p_H nähert sich dem des arteriellen wieder und schließlich nimmt auch seine Oxyhämoglobinsättigung wieder ihren normalen Wert an. (Siehe Tabelle 33).

Dem zirkulatorischen Sauerstoffmangel schreiben DAUTREBANDE und REGNIER (1928) die *Benommenheit gewisser Kreislaufkranker* zu, analog mit dem *Delir* und der *Benommenheit bei Pneumonie*, die MEAKINS bei Sauerstoffinhalationen hat verschwinden sehen. *Ähnlich* scheint auch die *Benommenheit der Kohlenoxydvergifteten* erklärt werden zu können (HALDANE).

Dieselben Autoren (DAUTREBANDE und REGNIER 1920) schreiben auch diesem Sauerstoffmangel das *Auftreten der CHEYNE-STOKESSchen Atmung* zu, die bei Kreislaufkranken auftritt, wo das arterielle Blut auch am Ende einer Apnoe noch vollkommen mit Sauerstoff gesättigt ist, wo aber das arterielle Blut andererseits einen sehr verminderten Kohlensäurespiegel zeigt, und wo das arterielle p_H selbst nach sehr verlängerter Apnoe noch hyperalkalisch ist. Diese Tatsachen beweisen, daß weder die Lungen noch das arterielle Blut Sitz der periodischen Atmung sind, sondern daß die Ursache dafür im Atemzentrum liegt. Man hat in der Tat gesehen, daß bei dem Cheyne-Stokes durch Sauerstoffarmut mit der Ursache der Schädigung in den Lungen die alveoläre Kohlensäure ihren normalen Wert am Ende der Apnoe überschreitet, wenn das Blut genügend mit Sauerstoff gesättigt war.

Der Beweis liegt darin, daß das CHEYNE-STOKESSche Phänomen nach intramuskulärer Anwendung eines Analeptikums wie des Camphers verschwindet, während die Lungenventilation abnimmt und die alveoläre Kohlensäure ansteigt. Das zeigt, daß das Verschwinden der Atemstörung weder an eine bessere Durchlüftung des Blutes, noch an eine Reizung des Atemzentrums gebunden ist, sondern an eine bessere Umspülung des Atemzentrums wie nach einer Digitalistherapie. Dieser Cheyne-Stokes ist übrigens nicht durch Sauerstoffinhalationen zu beeinflussen.

Man findet die tiefste Akapnoe in den pathologischen Zuständen, die von einer Verlangsamung der Atmung begleitet sind und vor allem den Kreislaufstörungen, die sich in den nervösen Zentren abspielen.

Bei dem Ictus ist die Alkalose regelmäßig vorhanden. Sie geht wahrscheinlich der Stase im Bulbus voraus und die arterielle Kohlensäure kann Werte annehmen, die man mit einer gleichzeitigen Alkalose fast nicht vereinigen kann. Die Kohlensäure des arteriellen Blutes kann unter 30 Vol.-% sinken. In einem dieser Fälle, bei dem der Hämoglobinspiegel normal war, fand ich bei drei Bestimmungen, daß keinerlei Differenz zwischen den Werten der Kohlensäure im Plasma, in den roten Blutkörperchen und im gesamten arteriellen Blute bestand, eine Tatsache, die auch abgesehen von dem erhöhten p_H das sichere Zeichen einer Alkalose ist.

c) *Das Sauerstoffbedürfnis der Gewebe.* Dieser Ausdruck ist sehr schlecht gewählt, denn eigentlich ist jedes Sauerstoffbedürfnis ein durch die Gewebe bedingtes. Es handelt sich hier aber um die Wirkung einiger Substanzen, die direkt auf den Stoffwechsel des Gewebes Einfluß haben und die keine Veränderungen des Gasaustausches in den Lungen oder eine Reduktion des Hämoglobins oder eine Kreislaufeinwirkung haben. *Das Gewebe hat dann allen notwendigen Sauerstoff zur Verfügung, aber ist unfähig ihn zu benutzen.* Die Verbindungen des Cyan, des Schwefelwasserstoff und die Kälte haben diese Wirkung.

CLAUDE BERNARD (1875) hatte schon bemerkt, daß das *Cyankali* alles Leben hemmt und die Gewebsverbrennungen augenscheinlich durch eine Verbindung mit den Katalysatoren ihrer Zellen, die Eisen oder Schwefel enthalten, verhindert. Die Vergiftung mit Cyankali besteht im Grunde genommen in einer Unterdrückung aller inneren Oxydationen. Die rote Farbe des venösen Blutes ist also dadurch hervorgerufen, daß alles Hämoglobin unverbraucht von dem arteriellen in das venöse Blut übergeht. LOVATT EVANS (1919) hat eingehende Untersuchungen über diese Frage angestellt und fand, daß sehr kleine Dosen von Cyanur den Sauerstoffverbrauch des Organismus herabsetzten. Dabei ist die Überventilation sehr ausgeprägt, der respiratorische Quotient erhöht, was der sicherste Ausdruck einer akapnoeischen Sauerstoffverarmung ist.

Die Asphyxie durch Cyankali ist eine der am schnellsten auftretenden. Die plötzliche Vergiftung führt in wenigen Minuten zum Tod. Diese Vergiftungen kommen nicht sehr selten in den Häfen vor bei der Desinfektion der Schiffe. Die Blausäure, die dabei verwendet wird, entsteht auch manchmal in gefährlicher Menge, wenn Celluloid verbrennt. Wahrscheinlich muß man den Tod der hundert Personen, die in Cleveland ums Leben kamen, auf diese Ursache zurückführen, denn dort brach eine Feuersbrunst in einem Lokal aus, das zur Herstellung von Filmen diente. Die Blausäure ist sehr giftig, schon wenn sie sich in der Luft in einer Konzentration von $\frac{1}{300}$ findet. Wenn sie über eine halbe Stunde einwirkt, ist sie sogar schon in einer Konzentration von $\frac{1}{8000}$ gefährlich (HENDERSON und HAGGARD 1927). In leichten Fällen äußert sich die Vergiftung nur in Kopfschmerzen, Atemnot und Nausea; diese Erscheinungen verschwinden nach einigen Stunden Aufenthalt in frischer Luft wieder. Das Cyanur wird nämlich im Körper schnell wieder zerstört, und zwar wird es durch eine Verbindung mit Schwefel unschädlich gemacht.

Daß die Wirkungsweise dieses Giftes dieselbe ist wie eine besonders starke Sauerstoffarmut, ist dadurch bewiesen, daß es auf die Kontraktion der glatten und quergestreiften Muskeln genau so wirkt und ebenfalls auf das Zentralnervensystem und das Myokard. Außerdem ist auch die Reaktion der Vergiftung mit der des vasculären Systems auf eine Adrenalininjektion oder Reizung des Vagus identisch. In beiden Fällen hat auch das Pilocarpin keinen Einfluß mehr auf die Kontraktion des Dünndarms, des Ileums, des Ösophagus und des Uterus einer Katze. (EVANS, ALVAREZ und STARKWEATHER). NOLF hat 1925 gezeigt, daß die Reaktion der Magenmuskulatur auf eine Reizung des Vagus oder des Splanchnicus durch eine auftretende Sauerstoffarmut bedingt sind.

Auch verschwinden die Ermüdungserscheinungen der quergestreiften Muskeln in einer Atmosphäre von Stickstoff nur sehr langsam (FLETSCHER). Die Sauerstoffarmut am Myokard kann sich in einer Verringerung der contractilen Kraft auswirken, die zu Überleitungsstörungen und zum vollkommenen Block führen kann (EVANS, LEWIS). Kurz alle die erwähnten Störungen können schon durch kleine Dosen von NACN hervorgerufen werden (EVANS).

Auch kann man durch ein sehr einfaches Mittel die Sauerstoffabsorption verhindern, es genügt einen Unterarm einige Zeit in ein Bad von 8—10° zu legen und das Blut wird auch in den Venen arteriell. GOLDSCHMIDT und LIGHT 1923 und DAUTREBANDE 1924 haben in einem zeitlichen Unterschied von einigen Monaten beide diese Beobachtung gemacht. Das Gewebe, das lange genug der Kälte ausgesetzt ist, wird unfähig, den Sauerstoff zu absorbieren. Diese Tatsache ist dadurch bewiesen, daß es genügt, einen Unterarm der Kälte auszusetzen und zu stauen; das dann entnommene venöse Blut ist noch hellrot.

Dieses sind die verschiedenen Arten des Sauerstoffbedürfnisses. Wir haben sie in verschiedene Klassen eingeteilt, in Wirklichkeit sind sie kaum zu trennen und gehen ineinander über. Aber welches auch die ursprüngliche Ursache sein mag, schließlich führt sie immer zu Störungen des Kreislaufs entweder kardialen oder peripheren Ursprungs. Andererseits enden die Kreislaufstörungen meistens mit broncho-pneumonischen Erscheinungen, die sich auch auf die Sauerstoffversorgung des arteriellen Blutes auswirken.

Die durch eine starke Übertventilation hervorgerufene Akapnoe schafft Kreislaufstörungen wie das Absinken des Blutdrucks und die Verlangsamung des Blutstroms in der Peripherie. Und obwohl das arterielle Blut vollkommen mit Sauerstoff gesättigt ist, schafft schon die Kohlensäureausscheidung einen peripheren Sauerstoffmangel.

Dies kurze Beispiel muß genügen um zu zeigen, daß der Gasaustausch nicht nur von dem pulmonären Standpunkt aus betrachtet werden kann. Um den Mechanismus dieser Funktionen zu verstehen, muß man sich zunächst über ihre Auswirkung auf andere Funktionen klar werden. Das ist ja auch, worin ihre interessanteste Eigenschaft besteht.

Die Therapie des plötzlichen Sauerstoffmangels.

Die Sauerstofftherapie ist von vielen Ärzten sehr angegriffen worden. Diese stützen sich dann nicht nur auf die Untersuchungen von PAUL BERT, sondern auch auf die von LORRAIN SMITH.

LORRAIN SMITH hat gezeigt, daß Tiere, die mehrere Tage sich in reinem Sauerstoff aufhielten, eine tödlich endende Pneumonie bekamen. Diese Pneumonie wurde auch von ADAMS 1912, KARNSER 1916 und von BINGER, FAULKNER und MOORE 1927 beschrieben.

Kürzlich haben ACHARD, BINET und LEBLANC (1927) diese Untersuchungen wieder aufgenommen und sind zu interessanten Ergebnissen gekommen.

Sie benutzten als Versuchstiere Meerschweinchen und Kaninchen und sperrten diese in eine respiratorische Kammer, die mehrere 100 Liter faßte und durch die unter dem atmosphärischen Druck ein kontinuierlicher Sauerstoffstrom hindurch zog. In diesem Behälter blieben die Tiere mehrere Tage. Mit Hilfe

einer Vorrichtung konnten die Autoren Proben der Luft aus diesem Behälter entnehmen, und sie stellten so fest, daß es ein Gemisch war von etwa 80% Sauerstoff und 1% Kohlensäure. In einem solchen Gemisch tritt immer der Tod ein und zwar beim Meerschweinchen nach 3—5 Tagen und beim Kaninchen nach 5—6 Tagen. Schon am zweiten Tag des Versuches wird die Atmung der Tiere langsamer, voller und etwas sakkadierter.

Der verwendete Sauerstoff war rein, so daß der Tod nicht auf irgendwelche toxischen Gase zurückzuführen ist. Auch konnte der Tod nicht durch Fermente, die von den Exkrementen der Tiere herrührten, bedingt sein, denn ein tägliches Reinigen des Käfigs änderte nichts an den Resultaten. Auch hatten die Autoren Vergleichskäfige aufgestellt, durch die ein Strom von gewöhnlicher Luft hindurchgeleitet wurde und in diesen Käfigen konnten die Versuchstiere viel längere Zeit leben ohne die geringste Veränderung der Atmung zu haben oder bei der Autopsie eine Veränderung zu zeigen. Es ist also sicher, daß der Tod durch den Sauerstoff hervorgerufen wird. Andererseits hat der Sauerstoff seine toxischen Eigenschaften nur durch seine hohe Konzentration, denn bei einem Gemisch von nur 50% treten diese Erscheinungen nicht auf. Schon LORRAIN SMITH (1899) ist zu dem Schluß gekommen, daß diese Pneumonien nur bei einer Konzentration über 70% auftreten. Die Autoren wiesen vor allem auf die Konstanz und die große Ausbreitung dieser Läsionen hin, histologisch findet man in den Lungen alle Kennzeichen einer Pneumonie und eines alveolären Ödems. Die Ausdehnung dieses alveolären Ödems steht in umgekehrtem Verhältnis zu der Schwere der Erscheinungen, je größer die Kongestion ist, um so geringer ist das Ödem und umgekehrt.

Die Tatsachen leuchten also ein. Das Einatmen einer Luft, die 70—80% Sauerstoff enthält, führt, wenn es mehrere Tage dauert, zu bestimmten respiratorischen Störungen, die von einer Polyglobulie im Blut begleitet sind und die von der pulmonären Kongestion abhängig zu sein scheinen.

Aber der Tod tritt nicht auf, wenn der Sauerstoffgehalt nicht 50% über schreitet.

Außerdem hat CAMPBELL, der sich sehr mit diesen Versuchen beschäftigt hat, und der Versuche mit Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen angestellt hat, gefunden, daß diese Tiere sich sehr leicht an eine Atmosphäre von 60% Sauerstoff akklimatisieren und daß sie darin während vielen Wochen leben können ohne die geringsten pulmonären Erscheinungen zu haben. BARACH (1926), der sich der Kaninchen bedient, kommt zu demselben Schluß. Katzen können dagegen nur einen Prozentgehalt von 40% Sauerstoff vertragen, dann verlieren sie sehr schnell den Appetit, werden schwach und magern rasch ab. Die Autopsie dieser Katzen zeigt dann etwas pulmonäre Kongestion und einen leichten Katarrh ohne eigentliche Pneumonie.

Die *Versuche* CAMPBELLS zeigen *drei sehr wichtige Tatsachen*: 1. daß bei einigen Tieren die Intoxikationsschwelle sehr hoch ist (Maus, Ratte, Kaninchen, Affe), 2. daß bei den Kaninchen, mit denen die Herren L. SMITH, ACHARD, L. BINET und LEBLANC, CAMPBELL gearbeitet haben, diese Intoxikationsschwelle an sich sehr niedrig ist, denn diese Tiere waren bei einer Konzentration von 60% noch vollkommen gesund, während eine Atmosphäre mit 70% Sauerstoff sie schon tötet, 3. daß schließlich diese Intoxikationsschwelle bei den verschiedenen Tieren sehr verschieden ist. (Kaninchen 70%; Katzen 40%).

Für den Arzt ist aus diesen Untersuchungen nur wichtig, daß eine Atmosphäre von 40% Sauerstoff vollkommen unschädlich ist und da es in der Klinik nicht notwendig ist, höhere Konzentrationen anzuwenden, so ist die *Zuführung von Sauerstoff in allen Fällen von Anoxämie und bei der Pneumonie vollkommen gefahrlos*.

Die Cyanose, die meistens parallel mit dem Mangel einer Oxyhämoglobinsättigung einhergeht (STADE 1919), verschwindet regelmäßig schon kurz nach Anwendung von Sauerstoff, gleichzeitig nehmen alle Zeichen eines Deliriums oder einer Erregtheit ab (MEAKINS 1920).

MEAKINS dringt darauf, daß man Sauerstoff anwendet, bevor die Anoxämie zu weit fortgeschritten sei. Man kann diesen Rat nicht stark genug unterstützen: das Atemzentrum kann in der Tat sehr plötzlich dekompensiert sein, auch bei einer leichten Sauerstoffarmut im arteriellen Blut und dann wird der Erfolg jeder Sauerstofftherapie sehr fraglich. Man hat die Wichtigkeit des Sauerstoffbedürfnisses im Verlauf dieser Arbeit immer wieder gesehen, und man weiß, daß es direkt oder durch die Apnoe auch indirekt auf das kardiale Debit, auf den Blutdruck und auf die Vasomotorenzentren wirken kann. Der Sauerstoffmangel an sich kann schon ein cerebrales Ödem hervorrufen (FORBERS, COBB und FREMANT 1924) und direkt einen Einfluß auf das Herz haben, so daß er ein Vorhofflimmern hervorruft. (HAGGARD) CAMPBELL (1927—28) fand selbst bei Kaninchen und Meerschweinchen, die während einer langen Zeit einer sehr schwachen Sauerstoffspannung ausgesetzt waren, eine fettige Degeneration der Leber und des Myokards neben einer Atrophie sowohl der Rinde als des Markes der Nebennieren und einer Kongestion und Degeneration der Nieren und in einigen Fällen auch der Nervenzellen. Man sieht also die Notwendigkeit bei einer Pneumonie, neben den Kreislaufmitteln auch noch Sauerstoff zu geben, vor allem bei hohem Alter der Patienten. Ich habe während neun Tagen und Nächten einem 76jährigen Pneumoniker Sauerstoff geben lassen, der dann ohne irgend eine weitere Schädigung genesen ist. Das will heißen, daß beim Menschen die Gefahr der Sauerstofftherapie nicht besteht, wenn man in der später zu beschreibenden Weise verfährt.

Auch für die Pneumonie und die Bronchopneumonie der Kinder ist die Sauerstofftherapie das Mittel der Wahl. 1913 beschrieb ALBERT DELCOURT schon 24 Heilungen bei 24 Pneumonien und 41 Heilungen bei 42 Bronchopneumonien, die mit Sauerstoff behandelt waren. Ebenso wie WEIL und MOURIQUAND bemerkte auch er, daß die Sauerstoffinhalationen die Krankheit verkürzen.

Alle Physiopathologen sind sich darüber klar, daß *die Sauerstoffbehandlung während langer Zeit durchgeführt werden muß*. Denn wenn man einem Pneumoniker alle Stunde 5 oder 10 Minuten Sauerstoff zu atmen gibt, so ist das dasselbe, als wenn man einen Ertrinkenden von Zeit zu Zeit aus dem Wasser zieht.

Man muß eine Methode anwenden, die die Sauerstoffzufuhr des arteriellen Blutes sichert. Es erscheint mir wichtig, auf diesen Punkt noch näher einzugehen. Bis jetzt hat man *drei verschiedene Methoden* angewandt: 1. die *subcutanen oder intraperitonealen Sauerstoffinjektionen*, 2. *Kammern, die einen hohen Prozentgehalt von Sauerstoff enthielten*, 3. *Sauerstoffinhalationen*.

1. Die *subcutanen* oder *intraperitonealen Injektionen*. Man muß sich fragen, warum diese Methode eine so große Rolle gespielt hat und noch spielt. Alpinisten haben angegeben, Nutzen davon zu spüren und zahlreiche Ärzte haben Apparate angegeben, mit denen man Sauerstoff unter die Haut injizieren kann. Verschiedene Ärzte gebrauchen die Methode sogar zur Therapie der Neurasthenie.

Sie hält keiner Kritik stand.

Wie soll man sich denn auch ihre Wirkungsweise vorstellen? Man kann auf diese Weise in keinem Fall mehr als 1 oder 2 Liter injizieren, und ein gesunder und in Ruhe befindlicher Mensch braucht pro Minute 200—300 cm³.

Welchen Nutzen kann also ein Pneumoniker aus einer Sauerstoffinhalation von 4—5 Minuten ziehen?

Außerdem muß dieser Sauerstoff, der unter der Haut liegt, auf dem Venenweg die Lungen passieren, der Gewinn ist also nicht nur unbedeutend sondern einfach gleich Null. Und denselben Einwand kann man den intravenösen Injektionen von Sauerstoff machen (DRESCA 1928). Diese Methode hält ebenfalls einer Kritik nicht stand. DAVIES und RABINOVICH (1928) schufen bei Hunden eine Sauerstoffarmut nach der Methode von BINGER, BROW und BRANCH (1925), Sofort steigt dann die Atemfrequenz stark an, aber wird wieder normal oder wenigstens viel ruhiger, wenn man diesen Tieren Sauerstoff einzuatmen gibt. Diese Sauerstoffinhalationen bringen die Oxyhämoglobinsättigung wieder auf ihren normalen Wert. Subcutane oder intraperitoneale Injektionen haben dagegen keinerlei Einfluß, weder auf die Atemfrequenz noch auf die Oxyhämoglobinsättigung des arteriellen Blutes. Die Tabelle 48 illustriert diese wichtigen Versuche, die übrigens von SPEHL und LEMORT bei Emphysematikern 1928 bestätigt worden sind.

Es ist nicht möglich, an Tatsachen diese Methode zu beweisen. Vielleicht daß man als Einwand eine Reflexwirkung anführen könnte, aber dann würden Stickstoffinjektionen ebenso zu empfehlen sein.

Tabelle 48. Vergleichende Werte der intraperitonealen und subcutanen Injektionen von Sauerstoff und der Inhalationen bei Sauerstoffbedürfnis (DAVIES und RABINOVICH).

Fall	Gewicht in kg	Normale Oxyhämoglobinsättigung in %	Oxyhämoglobinsättigung des arteriellen Blutes in % nach Lungenembolien	Oxyhämoglobinsättigung nach subcutaner O ₂ Injektion	Anzahl der injizierten cm ³	Oxyhämoglobinsättigung nach zweimaliger Injektion	Anzahl der injizierten cm ³	Oxyhämoglobinsättigung nach Sauerstoffinhalation
1	14	92	85	87	150	86	1000	94,0
2	23	89	81	81	150	83	1000	94,0
3	13	88	78	87	200	—	—	97,0
4	19	87	80	85	350	82	500	95,0
6	17	86	56	43,5	300	—	—	94,5
8	15	85	80	80	1000	—	—	98,0
10	13	91,5	56	53	500	53	500	94,5

2. Die *Kammern mit Sauerstoff*. Diese Kammern entsprechen natürlich den Anforderungen der Physiologie, man ist immer sicher, wieviel Sauerstoff

sie enthalten, aber durch die ungeheure Menge Sauerstoffs, die sie erfordern und ihren hohen Anschaffungswert sind sie wenig im Gebrauch. Nur einige

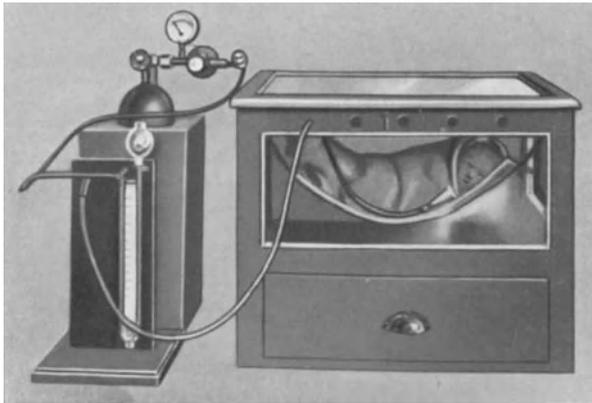


Abb. 66. Apparatur für asphyktische Neugeborene.

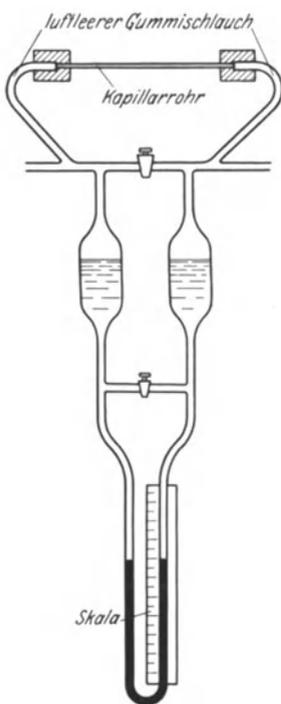


Abb. 67. Aerometer für zwei Flüssigkeiten verschiedener Dichte: z. B. 1. Bromäther, 2. Schwefelsäure, oder 1. verdünnte Schwefelsäure mit einem Zusatz von Kupfersulfat, 2. CCl_4 .

große Krankenhäuser in England und Amerika benutzen sie und es gibt dort einige, in denen bequem mehrere Pneumoniker gleichzeitig liegen können.

Es existieren auch kleinere Kammern, in die man nur den Kopf oder den Rumpf des Patienten hineinsteckt, aber diese Kammern sind sehr unbequem und stören den Patienten, so daß er trotz des Sauerstoffs Erstickungsgefühle

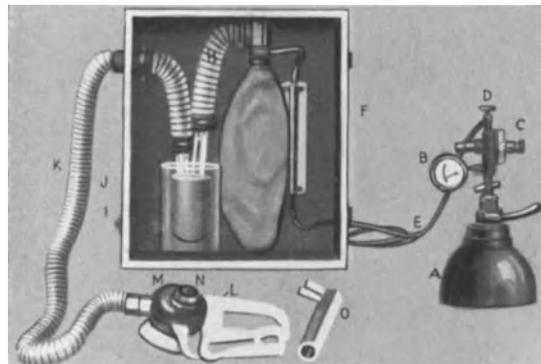


Abb. 68. Apparatur nach DAVIES-GILCHRIST zur Sauerstoffanwendung.

haben kann. Diese kleinen Kammern sind also nicht sehr zu empfehlen. Sie werden aber immer mehr in geburtshilflichen Kliniken angewendet, um asphyktische Neugeborene nach der YANDELL-HENDERSONSchen Methode (Sauerstoff

und Kohlensäure) ins Leben zurückzurufen. Eine solche Kammer ist in Abb. 66 dargestellt, sie besteht aus einer respiratorischen Kammer mit einer Hängematte,



Abb. 69. Apparatur zur Anwendung von Sauerstoff und Kohlensäure.

in der der Säugling liegt, einem Behälter für die Wärmflaschen und einer Bombe, die Sauerstoff und Kohlensäure enthält und an der ein Zähler angebracht sind,



Abb. 70. Derselbe Apparat wie Abb. 65 bei gleichzeitig ausgeführter künstlicher Atmung.

3. *Die Inhalationen.* In dieser Kategorie sind nach drei verschiedenen Arten von Apparaten zu unterscheiden: 1. *der Trichter*, 2. *der Nasenkatheter*, 3. *die ganze Serie der Masken*; die von den zahlreichen Autoren angegeben worden ist.

Man trifft noch recht häufig eine Methode, bei der dem Patienten ein Sack mit Sauerstoff gegeben wird, an dem ein Trichter ansitzt, der ziemlich weit

von dem Gesicht des Patienten entfernt ist. Diese Inhalationen sind übrigens schon wegen dem Füllungsgehalt des Sackes intermittierend und diese Anwendung des Sauerstoffes ist beinahe ebenso unzweckmäßig als die subcutanen Injektionen.

Auch wenn der Trichter wirklich nur einen Zentimeter von dem Mund und der Nase entfernt ist, so konnten DAVIES und GILCHRIST (1925) feststellen, daß in der Alveolarluft nur 47% Sauerstoffspannung war, trotz eines Debits von 8 Litern in der Minute. Diese Methode sollte ebenfalls verlassen werden.

Wahrscheinlich war es STOKES, der als erster den Gedanken hatte, den Sauerstoff mit einem Nasenkatheter zuzuführen. Diese Methode wurde zum ersten Male systematisch durchgeführt während des Krieges im belgischen Militär-lazarett in Cabourg unter der Leitung von M. NOLF (COLARD und SPEHL 1917). Dies ist eine Methode, die man auch ohne kostspielige Apparate in wenigen Minuten am Bett des Kranken einrichten kann. Eine Uretersonde dringt durch die Nase bis in die Rachenhöhle vor und ist außen mit einer Sauerstoffbombe verbunden. Zwischen Bombe und Katheter schaltet man eine Waschflasche mit drei Öffnungen, eine um den Sauerstoff zuzuführen, die zweite um den Sauerstoff austreten zu lassen, und die dritte, um ein Manometer zu befestigen. Man kann dann an dem Manometer, das graduirt ist, den Sauerstoff pro Minute ablesen.

Will man die Sauerstoffmenge ganz genau feststellen und besitzt man keine Bomben mit Regulator, so kann man ein empirisch graduiertes Anemometer einschalten. Das Modell eines solchen mit zwei Flüssigkeiten von verschiedener Densität ist in Abb. 67 dargestellt.

BOURNE hat diesen Katheter bei Kindern angewandt, die ihn auch sehr gut vertragen, wenn man ihn etwas mit Cocain, Vaseline einfettet.

Die besten Apparate sind aber immer noch die Masken, wo die Schläuche fast vollkommen die Nase verschließen. Da der Sauerstoff einesteils ein teures Medikament ist und es andererseits indiziert ist, den Spiegel dieses Gases nicht über 50% der Einatemungsluft ansteigen zu lassen, so ist es logisch, einen Apparat zu verwenden, der ein wirksames und doch nicht gefährliches Gemisch von Sauerstoff mit großer Präzision liefert. Der Apparat, der gegenwärtig am geeignetsten erscheint, ist der von DAVIES-GILCHRIST, der in Abb. 68 dargestellt ist.

Er besteht aus drei wichtigen Teilen. 1. Einem Bombenverschluß, der ein Manometer B, mit einer Klappe C und einem Regulator D enthält. Der Sauerstoff kommt in den Apparat durch das Rohr E. 2. Der Apparat selbst ist in einer Kiste eingeschlossen, in deren Wand ein Regulator befestigt ist und die einen Sack enthält, aus dem der Sauerstoff kommt.

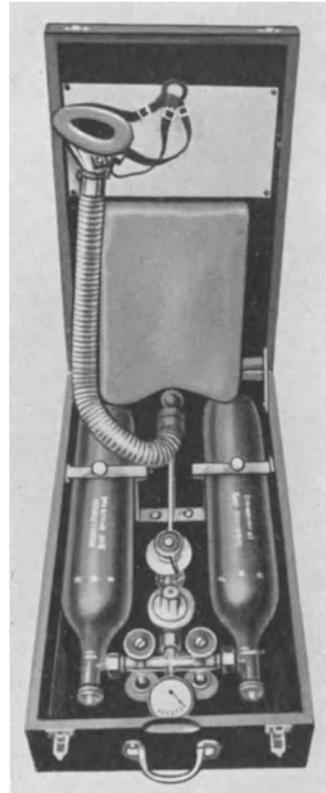


Abb. 71. Apparat für Sauerstoff- und Kohlensäuretherapie für Krankenhäuser und Operationssäle.

Von da zieht er durch einen Schlauch H in eine Waschflasche, die heißes Wasser enthält, 3. Von da zieht der Sauerstoff durch einen Schlauch K ab und kommt in die Maske L, wo sich ein Ansatzstück für die Nase befindet.

Mit diesem Apparat erhalten die Autoren so hohe Sauerstoffkonzentrationen der Alveolarluft, wie sie es wollen. Bei einem Verbrauch von nur 2 Litern in der Minute erreichen sie eine Konzentration von 30—40%. Man weiß, daß dieser Prozentgehalt genügend hoch ist; aus einer Konzentration über 20% zieht das Hämoglobin keinen weiteren Nutzen mehr, höchstens die Menge des im Plasma gelösten Sauerstoffs vermehrt sich in unbedeutender Weise. Außerdem verhindert man die Möglichkeit einer schädlichen Wirkung, wenn man bei diesen Konzentrationen bleibt.



Abb. 72. Kohlensäurepatronen und Maske.

Nur auf einige wichtige Punkte möchte ich noch einmal zurückkommen.

Wir haben auf alle Vorteile hingewiesen, die man bei der Kohlenoxydvergiftung aus einer Behandlung mit Sauerstoff und Kohlensäure zugleich ziehen kann. Seit einigen Jahren gibt es im Handel transportable Apparate, die leicht die Anwendung dieser Behandlung selbst in den Bergwerken ermöglichen. Abb. 69 stellt einen dieser transportablen Apparate dar.

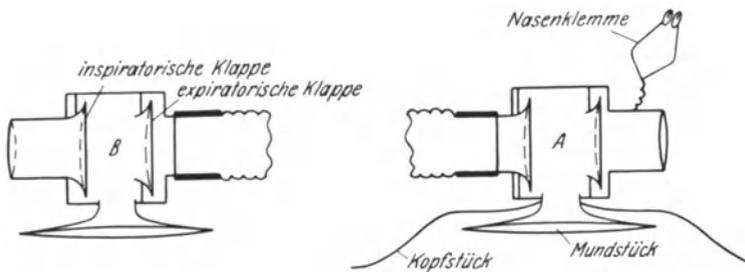


Abb. 73. Anordnung der Klappen zur Anwendung der ausgeatmeten Luft.

Wie auch die anderen Apparate dieser Art, hat er ein Manometer, einen Regulierverschluß und einen Zähler für das verbrauchte Gas,

Größere Apparate dieser Art sind für die Krankenhäuser gebaut worden (s. Abb. 71).

Wie wir schon gesagt haben, existiert auch ein Apparat, der die gleichzeitige Anwendung von Sauerstoff und Kohlensäure erlaubt. Er gleicht in seiner Bauart genau dem eben beschriebenen, nur enthält die Bombe dann Kohlensäure. Der Verschluß ist dann so geregelt, daß der Apparat automatisch pro Minute 1,5 Liter Kohlensäure liefert. Die Bombe ist derart mit einer Pumpe verbunden, daß die Luft, die daraus entweicht, etwa das 20fache Volumen der Kohlensäure hat, wodurch dann ein Gemisch entsteht, das pro Minute 30 Liter

Luft mit 5% Kohlensäure entspricht. Außerdem kann man den Kohlensäureverbrauch so einstellen, daß nur noch 3% Kohlensäure in dem Gemisch enthalten sind. Dieser Apparat ist besonders praktisch und auf Grund der Kleinheit der Bombe auch sehr handlich. Außerdem hat er den Vorzug, daß man ihn während 4—5 Stunden benutzen kann, während eine Bombe mit einem Gemisch von Sauerstoff und Kohlensäure schon in 5 Minuten leer wäre.

Besitzt man keinen Apparat, der ein Gemisch von Sauerstoff und Kohlensäure liefert, so kann man das *Kohlensäureanhydrid* auf die verschiedensten Arten verwenden.

Hat man einen DOUGLASSchen Sack, so genügt es, diesen mit Luft zu füllen, und dann etwas Bicarbonat und verdünnte Säure hinzuzugeben, oder aber man benutzt einen Gummisack, verschließt ihn mit einem Stopfen durch den man einen Ureterenkatheter gelegt hat und führt diesen durch die Nase ein. Drückt man nun gleichmäßig stark auf den Sack, so erreicht man, daß eine

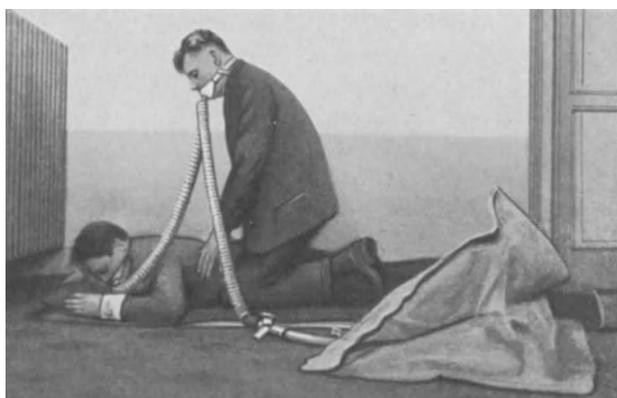
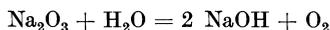


Abb. 74. Einfache Apparatur zur gleichzeitigen Anwendung von Sauerstoff und Kohlensäure.

gewisse Menge Kohlensäure eindringt, die sich mit der atmosphärischen Luft verbindet. Oder aber man kann in diesen Sack oder in jeden anderen Behälter die Kohlensäure aus einem kleinen „Sparklet“ einströmen lassen. Siehe Abb. 72.

Schließlich kann man auch an der Öffnung dieses Sackes einen Apparat anbringen, der Natriumperoxyd enthält, das bei der Berührung mit Wasser Sauerstoff entwickelt.



Da der Sack dann reinen Sauerstoff enthält, kann man einen Erstickenen ohne Furcht den Inhalt während mehrerer Minuten einatmen lassen.

Außerdem ist für den Atemstillstand des Vergifteten die Kohlensäure ebenso wichtig wie der Sauerstoff. Aus diesem Grund kann man ohne Zögern dem Patienten, wenn man keine Kohlensäure zur Verfügung hat, einfache Luft einatmen lassen, oder besser noch die ausgeatmete Luft eines anderen Menschen. Ich will hier einen ganz einfachen Apparat anführen, der für diesen Zweck sehr geeignet ist, er ist in Abb. 73 dargestellt.

Er besteht aus einem Metallgestell, das eine inspiratorische Klappe und eine expiratorische Klappe nach dem ROSLINGSchen Muster enthält, ebenso ein Gummimundstück, das zwischen die Zähne und die Wangenhaut geschoben wird. An die inspiratorische Klappe ist ein langer Schlauch angeschlossen, der wieder zu einem anderen Gestell b führt, das ebenfalls aus einer inspiratorischen und einer expiratorischen Klappe besteht und dessen

expiratorische mit dem Schlauch in Verbindung steht. Dieses zweite Gestell wird von einem Gehilfen getragen, der damit die Quelle der Expirationsluft darstellt. Dieser Gehilfe soll nach Möglichkeit seine Atmung so regeln, daß seine eigene Expiration mit der Inspiration des Patienten zusammenfällt. Auch kann derjenige, der selbst die künstliche Atmung ausführt, zweckmäßig diesen zweiten Apparat in den Mund nehmen, durch die leichten Anstrengungen, die er bei der künstlichen Atmung macht, wird seine Ausatemungsluft noch mehr Kohlensäure enthalten als die eines anderen. Um die Kohlensäuremenge noch zu erhöhen, wird empfohlen, in den Schlauch noch einen Sack einzuschalten, der etwa 10 Liter enthält.

Außerdem kann man diese Apparatur zur Anwendung von Sauerstoff mit Kohlensäure benutzen, wenn man eine Sauerstoffbombe besitzt. Dann muß die inspiratorische Klappe des Gehilfen durch einen zweiten Schlauch mit einer Sauerstoffbombe verbunden sein. Der Gehilfe atmet den Sauerstoff und wird dadurch weniger schnell ermüdet, außerdem gibt er in seiner Ausatemungsluft dem Patienten ein Gemisch von Sauerstoff und etwa 3—4% Kohlensäure (s. Abb. 74).

In den zahlreichen dringenden Fällen, wo man diese Mittel anwenden muß, ist man auf die gleichzeitige künstliche Atmung angewiesen. Ich halte es daher für notwendig einige Worte über ihre physiologischen Prinzipien zu sagen. Diese sind von HALDANE ausgearbeitet worden und beruhen auf seinen Erfahrungen beim Studium des HERING-BREUERSchen Reflexes. Die einfachste Methode von allen ist die von SCHÄFFER. Man muß sich aber vor allem darüber klar sein, daß es ganz unzweckmäßig ist die Frequenz der Atemzüge zu steigern. Beobachtet man während der künstlichen Atmung die Menge der Luft, die in die Lungen eindringt, so wird man ganz erstaunt sein festzustellen, daß sie dieselbe ist, bei schneller oder langsamer Ausführung. Und wenn man die künstliche Atmung nach einer längeren Überventilation durchführt, so kann man sogar feststellen, daß in der Periode der Apnoe fast gar keine Luft in die Lungen eindringt. Läßt man dann den Patienten einen Überschuß an Kohlensäure einatmen, so sieht man unmittelbar die Menge bei der künstlichen Atmung ansteigen. In dem Kapitel, das sich mit den Mechanismen des HERING-BREUERSchen Reflexes befaßt, findet man eine Erklärung all dieser Vorgänge. Man kann dann klar ersehen, daß es ganz zwecklos ist, eine starke künstliche Atmung durchzuführen, denn der Organismus spricht für gewöhnlich nicht darauf an, und wenn ein Mangel an Kohlensäure herrscht, so ist jede Ausdehnung der Lunge zwecklos. Es ist sogar gefährlich bei einem Komatösen einen der Apparate, der eine besonders starke künstliche Atmung gestattet, anzuwenden, denn es tritt damit die Gefahr einer Akapnoe ein.

HENDERSON und HAGGARD haben die Anwendung von Sauerstoff und Kohlensäure nach großen Blutungen empfohlen, aber es ist natürlich klar, daß das rationellere Verfahren eine Bluttransfusion ist, die gleichzeitig die Anzahl der roten Blutkörperchen und die Menge des Blutes erhöht. Das Wiederherstellen der Blutmenge ist an sich viel wichtiger als die Zuführung von einigen cm^3 Sauerstoff in das Plasma. Deshalb ist das erste, was man nach einem Blutverlust machen muß, die Wiederherstellung der Blutmenge und die Erhöhung des kardialen Debits. In zweiter Linie wichtig ist dann die Menge des im Blut zirkulierenden Hämoglobins, sowie des Sauerstoffs, der im Plasma gelöst ist. Die Wiederherstellung der Menge des Blutes gewährleistet einen Anstieg des Blutdrucks und eine bessere Füllung der Ventrikel bei jeder Kontraktion und dadurch eben ein genügendes kardiales Debit. Man wird zweckmäßig dabei die Herzarbeit durch schnell wirkende Kreislaufmittel unterstützen.

Je mehr man in die Physiologie dieser Domäne eindringt, um so mehr gibt man sich Rechenschaft von der Wichtigkeit des zirkulatorischen Sauerstoffbedürfnisses. Man kann gar nicht genug darauf hinweisen, wie sehr es alle andern Arten eines Sauerstoffbedürfnisses beeinflusst.

Besteht ein reines zirkulatorisches Sauerstoffbedürfnis, so ist es klar, daß eine Inspiration von Sauerstoff daran nichts bessert. Das Blut, das die Lungen verläßt, ist dann vollkommen mit Sauerstoff gesättigt (DAUTREBANDE) und die kleine Menge Sauerstoff, die auf diese Weise einem Kreislaufkranken noch zugefügt wird, hilft ihm nicht zum besseren Atmen. Übrigens kann man sich in vielen Fällen dieser Probe sogar bedienen um einen zirkulatorischen Sauerstoffmangel zu diagnostizieren.

Wenn nach längeren Sauerstoffinhalationen die Cyanose nicht verschwindet, so kann man sicher sein, daß der Kreislauf geschädigt ist.

Dieser selbe Test kann bei Kohlenoxydvergiftungen angewendet werden. Mehrere Stunden nach einem Unfall in einem Bergwerk sieht man oft diese cyanotischen Kranken mit kurzer und oberflächlicher Atmung, die man immer noch mit Sauerstoffinhalationen behandelt, ohne daß die Cyanose verschwindet. Das ist ein schwerer Fehler, denn man verliert eine kostbare Zeit, damit ein Gift zu bekämpfen, das nicht mehr im Blut vorhanden ist. Wenn ein Gasvergifteter, ein Ertrunkener oder ein Elektrizierter aufhört zu atmen, so ist die Anwendung von Kohlensäure in allen Fällen indiziert. Wenn jedoch der Patient noch mehrere Stunden nach dem Unglücksfall bewußtlos ist und dabei immer weiter atmet, so ist die Kohlensäure selten wirksam. Oft antwortet das Atmenzentrum dann darauf sogar mit einer Erschlaffung. Das ist dann das Zeichen, daß eine Kreislaufschwäche im Vordergrund steht, und diese ist ganz anders zu bekämpfen. Dann muß sich die ganze Therapie darauf einrichten, diese Kreislaufschwäche zu beheben und der Rest ist unwesentlich. Man muß dann den Kranken sorgsam erwärmen und ihm nur heiße Getränke geben, wenn er klar bei Bewußtsein ist. Die geringste Kongestion oder Bronchopneumonie wird dann natürlich den Sauerstoffmangel nur noch erhöhen. Man wird dann am besten sukutane Injektionen von physiologischem Serum machen und als Medikamente wird man am besten kräftig und schnell wirkende Kardiotonika anwenden. Auf diese Weise hat man alle Möglichkeiten, das kardiale und periphere Debit des Blutes zu erhöhen und die Sauerstoffzufuhr zu den Geweben zu beschleunigen. Das geeignete Medikament erscheint mir in diesem Fall eine Campherverbindung in wässriger und salicylischer Lösung, das gleichzeitig reizend auf das Atemzentrum wirkt.

Die *folgende klinische Beobachtung* ist ein gutes und einleuchtendes Beispiel.

Sie bezieht sich auf einen Bergarbeiter, der bei einer Explosion mehrere Stunden in der Tiefe der Mine geblieben war; als er wieder in die Höhe kam, war er so erregt, daß man ihn mit Gewalt auf der Bahre festhalten mußte. Diese Erregtheit ist übrigens eines der sichersten Zeichen für eine Sauerstoffarmut und trifft sich fast in allen Fällen. Er wird zunächst in ein in der Nähe befindliches Krankenhaus gebracht, wo er aber nicht so gepflegt werden konnte, wie es notwendig war. Dort wird er wieder bewußtlos und ist dauernd erregt, er ist unrein und zeigt eine totale Unempfindlichkeit. Erst 24 Stunden, nachdem er aus dem Bergwerk wieder in der Höhe war, erhielt er Sauerstoff, wodurch jedoch, wie zu erwarten war, sein Zustand in keiner Weise gebessert wurde, denn zu dieser Zeit hatte das schädliche Gas längst das Blut verlassen. Wir hatten erst 48 Stunden nach dem Unfall Gelegenheit ihn zu untersuchen und zu dieser Zeit waren seine Symptome immer noch ungefähr die gleichen, trotz Anwendung von Sauerstoff: Erregtheit, ständiges Wiederholen

immer derselben Worte, Inkontinenz für Urin, Schlaflosigkeit, Zwangsvorstellungen, der Puls war schnell und klein, die Atmung schnell und nach dem Typ des Cheyne-Stockes, es wurden 5—6 Liter reinen Sauerstoffes pro Minute inhaled, die Extremitäten waren sehr cyanotisch. Trotzdem also das Kohlenoxyd längst aus dem Blut ausgeschieden war, litt der Organismus an einem starken Sauerstoffmangel, der durch die Verlangsamung des Kreislaufes bedingt war, denn weder die Erregbarkeit noch die Cyanose oder die Art der Atmung war durch die Anwendung von Sauerstoff verändert worden. Man mußte also auf den Kreislauf einwirken, damit der Sauerstoff, der die Lungen verließ in das Gewebe dringen konnte.

Weder die Anwendung von Hitze noch die Injektionen von physiologischem Serum veränderten den Zustand, während eine einzige intramuskuläre Injektion des Campherpräparates sofort die Atmung verlangsamt und gleichmäßig werden läßt, und den Kranken in einen mehrere Stunden anhaltenden tiefen Schlaf versenkt. Die Erregtheit nahm dann beim Aufwachen sofort wieder zu, wurde aber durch eine zweite Campherinjektion wieder unterdrückt und am nächsten Tag wachte der Patient vollkommen ruhig und besonnen auf.

Kurz zusammengefaßt also eine Kohlenoxydvergiftung mit allen Erscheinungen einer solchen und vor allem großer Erregtheit, dann Veränderung des anämischen Sauerstoffmangels in einen zirkulatorischen, wie es die Regel ist. Unwirksamkeit von Sauerstoffinhalationen, dagegen sofortige Wirkung einer Gabe von löslichem Campher.

Die Behandlung die wir hier angeben, ist die Methode der Wahl für alle Zustände von akuter Kreislaufverlangsamung. Bei allen chronischen Affektionen ist dagegen die Digitalistherapie vorzuziehen, die wie wir ja gesehen haben, das kardiaale Debit ansteigen läßt und den peripheren Kreislauf wieder regelt.

Man hat die Behandlung des Sauerstoffmangels in der Therapie zu lange vernachlässigt, erst jetzt erkennt man allmählich ihre Wichtigkeit und es scheint, daß man nun mit der Anwendung der Sauerstofftherapie fast zu weit geht. Man wendet Inhalationen heute oft an, ohne sich darüber klar zu sein, ob das arterielle Blut wirklich nicht mit Sauerstoff gesättigt ist, oder ob der Mangel von den tiefer liegenden Geweben herrührt. Das Wort Kohlenoxydvergiftung ist heutzutage fast gleichbedeutend mit dem Wort Sauerstofftherapie. Man kann nicht genug darauf hinweisen, wie wichtig diese Behandlung auch wirklich ist, aber andererseits darf man auch nicht vergessen, daß sie einige Stunden nach der Vergiftung schon unwirksam ist dadurch, daß das schädliche Gas dann schon fast vollkommen aus dem Blut verschwunden ist. Und was dann im Vordergrund steht ist der Sauerstoffmangel durch Schwäche des Kreislaufs.

Möge dieser Beitrag die Wichtigkeit des Kreislaufs auch bei allen respiratorischen Erscheinungen klar gezeigt haben.

Dritter Teil.

Methoden.

Wir halten es noch für notwendig, das Prinzip gewisser wichtiger Methoden zu erwähnen. Wir können natürlich nicht alle Methoden hier beschreiben und halten es auch für das Zweckmäßigste, nur die wichtigsten Apparate und genauesten Methoden hier zu erwähnen.

Zunächst wollen wir uns mit den Apparaten beschäftigen, die zur Analyse des Blutes dienen, dann mit den Apparaten zur Messung der Ausatemluft, zur Bestimmung der Alveolarluft und zur Analyse der Kohlensäure des gemischten venösen Blutes zur Bestimmung des kardialen Debites. Dann werden wir noch einige Bemerkungen über zwei wichtige Bestimmungen der Physiopathologie hinzufügen, von denen die eine sich mit der

Reaktion des Atemzentrums auf wechselnde Kohlensäuremengen und die andere mit dem Einfluß der Muskelarbeit auf die alveolare Kohlensäure befaßt. Wir schließen dann mit den direkten und den indirekten Methoden zur Bestimmung aller Faktoren, die bei Störungen des Säurebasengleichgewichtes eine Rolle spielen können.

I. Analysen der Gase der Luft.

Die Anzahl der Apparate, die zur Bestimmung der Kohlensäure und des Sauerstoffes dienen, war von jeher eine große. Seit den HEMPELSchen Büretten und dem Apparat nach FREDERICQ, die beide große Dienste geleistet haben, haben sie sich sehr verbessert. Jetzt werden meist zwei Eudiometer verwendet, von denen der eine von HALDANE stammt und der zweite von PLANTFOL angegeben worden ist.

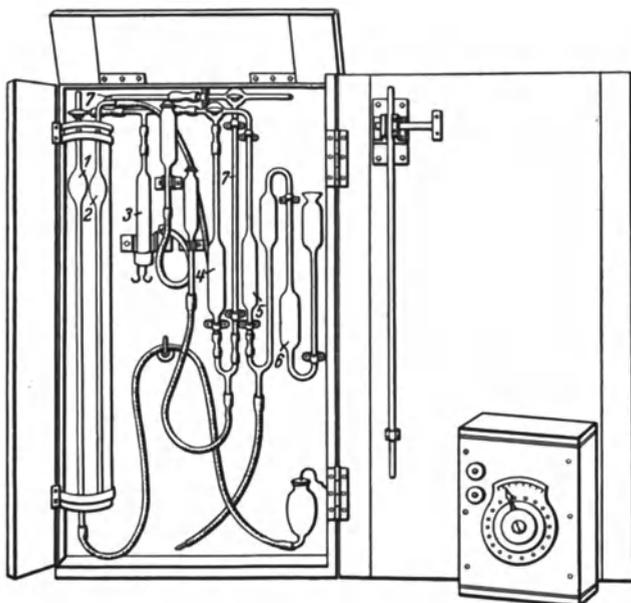


Abb. 75. Apparat nach HALDANE.

Wir werden uns auf die Beschreibung dieser beiden Apparate beschränken, schon weil sie die einfachsten und genauesten sind. Ihre Anwendung ist eine leichte, und bei zwei Bestimmungen desselben Gases soll sich für Kohlensäure kein größerer Unterschied als 0,02% und für Sauerstoff 0,04% ergeben.

1. Der Apparat von HALDANE ist in Abb. 75 dargestellt. Sein Hauptbestandteil ist eine graduierte Bürette von 10 cm³ Inhalt, an der man $\frac{1}{1000}$ ablesen kann. Diese Bürette ist durch einen Dreiweghahn mit einer zweiten verbunden, die nicht graduiert ist und eine Lösung von 20% Kalilauge zur Absorption der Kohlensäure enthält; ein zweiter Dreiweghahn führt zu einem Behälter der 10% Kaliumpyrogallat in einer in gesättigter basischer Lösung, deren Dichte 1,050 ist. Dieser Teil des Apparates dient zur Absorption des Sauerstoffes und ist gegen die Außenluft durch U-Rohr isoliert, das seinerseits wieder Pyrogallussäure enthält. Die graduierte Bürette ist in ein Wasserbad eingeschlossen, um Temperaturgleichheit zu erzielen. In dieses Wasserbad hängt neben der graduierten Bürette eine zweite nicht graduierte hinein, die dasselbe Volumen hat als die erstere und die durch ein Glasrohr mit der Sodabürette verbunden ist. Diese Bürette muß während dem Versuch gegen die Außenluft abgeschlossen und nach der Sodabürette hin geöffnet sein. Dieser Apparat kann noch eine weitere Bürette zur Bestimmung der verbrennbaren Gase beigegeben sein, in der ein Platinfaden durch elektrischen Strom zum Glühen gebracht werden kann.

Die Technik des Apparates ist folgende: Die nicht graduierten Büretten sind bis zu einem willkürlichen aber immer gleichen Niveau mit Pyrogallus bzw. Soda gefüllt. Man füllt dann die graduierte Bürette aus einem dahinterliegenden Reservoir mit Quecksilber, während der Hahn nach außen hin geöffnet ist. Dann läßt man in die Bürette 1 das zu analysierende Gas durch Senken des Quecksilbers eindringen. Dann öffnet man den Hahn der Bürette 1 gegen 4, und nachdem man in 1 genau die Menge des Gases bestimmt hat, läßt man es etwa zehnmal durch das Soda hindurchlaufen. Dann bringt man das Niveau der Bürette 4 und 7 wieder auf das gleiche Niveau und liest auf 1 das Gasvolumen wieder ab. Die Differenz ergibt die Menge der absorbierten Kohlensäure. Wenn das geschehen ist, dreht man den Hahn der Bürette 4 gegen die Pyrogallussäure und spült wieder etwa 10—30mal durch, um durch eine erneute Ablesung nachher die Menge des absorbierten Sauerstoffs festzustellen.

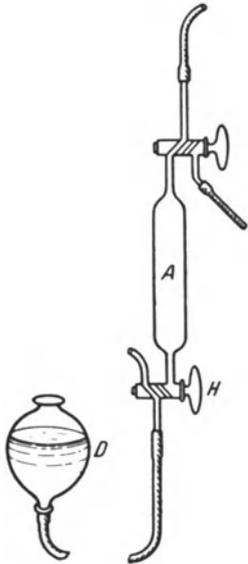


Abb. 76. BOHRsche Burette.

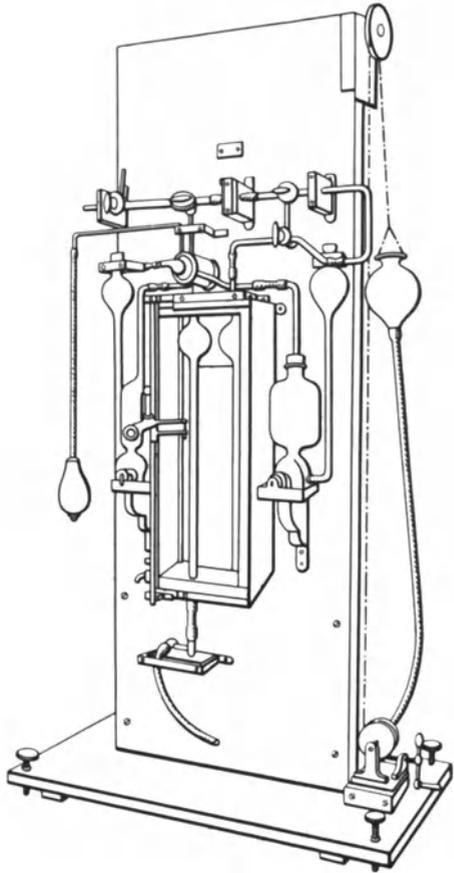


Abb. 77. Apparat nach LAULANIÉ-PLANTEFOL.

Will man ein Gas auffangen, ohne sich des Apparates zur Bestimmung zu bedienen, so benützt man am zweckmäßigsten den BOHRschen Apparat, der von HALDANE modifiziert worden ist. Er ist in Abb. 76 dargestellt. Er wird zunächst mit Quecksilber gefüllt, dann ein leerer Raum gemacht, indem man den Hahn 1 schließt, das Rohr 80 cm über das Niveau des Quecksilberbehälters hebt, der mit dem Rohr durch den geöffneten Hahn 2 verbunden ist. Um das Gas, das man analysieren will, aufzufangen, genügt es dann, zunächst den Hahn 1 nach außen hin zu öffnen und die Verbindungen zu waschen, und dann nach dem Inneren des Rohres hin, um das Gas aufzunehmen.

Dieser Behälter kann dann leicht mit dem HALDANSchen Apparat angeschlossen werden mittels eines Capillarrohres, das auf der einen Seite an die graduierte Bürette angeschlossen ist und auf der anderen mit einem Gummi an den Hahn 1. Dann füllt man die graduierte Bürette, das Capillarrohr und den Hahn 1 mit Quecksilber; danach wäscht man den Hahn 2 nach außen hin mit dem Quecksilber des Reservoirs D, und schließlich dreht man den Hahn 2 gegen den Behälter hin, das Quecksilber dringt dann ein, es entsteht ein positiver

Druck, der das Quecksilber in die graduierte Bürette zurücktreibt und mit ihm auch das zu analysierende Gas sowie man den Hahn 1 gegen den Apparat geöffnet hat.

2. Der Apparat nach LAULANIÉ-PLANTEFOL gestattet ebenso genaue Messungen auch bei größeren Gasmengen (100 cm³). Er ist in Abb. 77 und 78 dargestellt und hat gegenüber dem alten Apparat von LAULANIÉ verschiedene Besserungen.

Beschreibung des Apparates: Der Hahn v dient zur Aufnahme des Gases; er stellt die Verbindung her zwischen dem Apparat und dem Behälter des Gases oder aber mit der Außenluft. r ist ein Dreiwegehahn und führt entweder zu dem Hahn v oder zu dem Thermo-Barometer s, t. Der Analysenapparat besteht außerdem aus einem Meßapparat M, dessen Volumen graduiert angegeben ist, dann aus der Ampulle W für Quecksilber, die mit der Sodalösung und der Pyrogallussäure in Verbindung steht. Das Thermo-Barometer besteht aus einem Rohr von derselben Form und demselben Volumen wie der Maßbehälter und ist durch einen Zweivegehahn mit dem Hahn r in direkter Verbindung oder durch das semicapillare Rohr h, in dem sich ein Tropfen Öl befindet, indirekt.

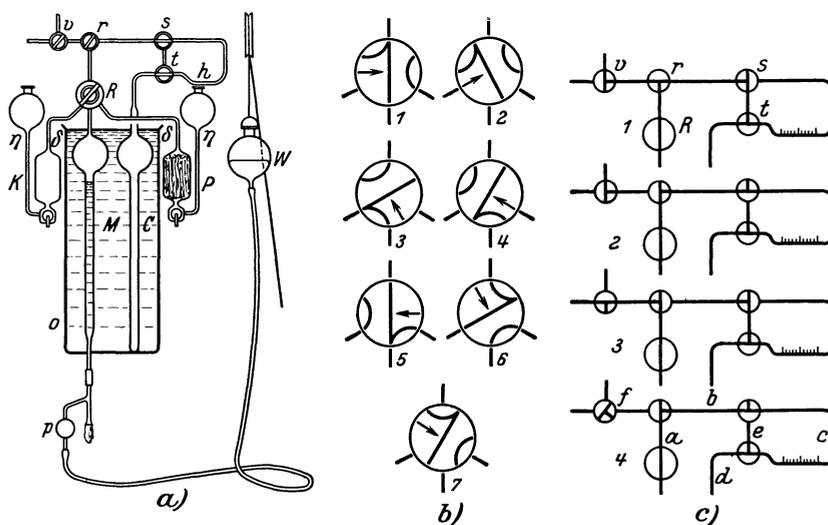


Abb. 78. Stellung der Hähne bei den verschiedenen Manipulationen mit dem Apparat nach LAULANIÉ-PLANTEFOL.

Der Maßbehälter sowie der Thermo-Barometer sind gleichfalls in einem Behälter angebracht, durch dessen Glaswände man hindurchsehen kann. Vor der Vorderwand dieses Behälters ist eine Einstellvorrichtung angebracht, durch die man den genauen Stand bestimmen kann (Abb. 77).

Genauere Gebrauchsanweisung: Will man eine Analyse beginnen, so muß der Apparat sich in folgendem Zustand befinden (siehe Abb. 78). p ist geschlossen, R geschlossen, v geschlossen in Stellung 4, r, s, t haben die Stellung, wie sie das Schema 1 der Abb. 74 zeigt. Die Ampulle W bleibt in der Stellung, in der sie sich nach der letzten Bestimmung und nach dem Ablesen des verbliebenen Stickstoffs befindet.

A. Der Apparat wird auf den Barometerstand gebracht und der Index bestimmt. Man hebt W ein wenig, öffnet p, öffnet v (Stellung 17), bringt R in Stellung 1, etwas Stickstoff entweicht und das Quecksilber stellt sich in dem Maßbehälter in Gleichgewicht ein.

Wenn das Öl sich durch das Öffnen von v infolge einer Kompression oder Dekompression leicht verschoben hat, muß er auf Null zurückgebracht werden. Deshalb muß man r und s in die auf dem Schema 2 angegebene Stellung bringen. Dann stellt man auf 0 ein und bringt s wieder in die ursprüngliche Lage.

Entnahme des zu analysierenden Gases, Austreiben des verbliebenen Stickstoffs, r wird in Stellung 3 gebracht, man hebt W etwas in die Höhe um das Quecksilber R zu nähern und treibt so den verbliebenen Stickstoff aus.

B. Reinigen des Raumes zwischen v und R , v wird in Stellung 3 gebracht, W gesenkt, p geöffnet, dann das Quecksilber im oberen Viertel der Ampulle festgehalten, indem p geschlossen wird; W wieder gehoben; p geöffnet, wieder geschlossen, wenn der Meniscus zu R kommt, dieses Manöver dann zwei- bis dreimal wiederholen.

C. Endgültige Bestimmung, W wird etwas gesenkt, p geöffnet, dann langsam W gesenkt bis der Meniscus fast auf den Boden sinkt, y schließen (Stellung 4). Dann 10 Minuten warten.

W langsam heben, um den Meniscus auf 0 einzustellen, p schließen, v öffnen (Stellung 1), so daß das im Überschuß vorhandene Gas entweichen kann und wieder auf den Barometerstand einstellen. Dann r in Stellung 1 bringen, dann s in Stellung 4, schließlich r in Stellung 4. Dann das Volumen ablesen.

Kohlensäurebestimmung: R wird in Stellung 2 gebracht. Die Einstellung der Menisken d und y der Sodaf Flasche ablesen. R in Stellung 3 zurückbringen.

W etwas anheben, p öffnen, W in die Höhe heben, indem man mit dem Auge dem Quecksilberspiegel folgt und ihn möglichst nahe an R heranbringt.

W langsam senken, indem man mit dem Auge der Oberfläche des Soda folgt, das man möglichst nahe an den Punkt bringen muß, in dem das Gleichgewicht sich befindet, so daß der Grund des Gefäßes mit der Flüssigkeit benetzt werden muß. Diese Manipulation muß zweimal wiederholt werden.

5 Minuten abwarten, dann das Wasser in dem Gefäß schütteln.

Den Meniscus d langsam in seine Anfangsstellung zurückbringen. R in Stellung 4 drehen; den Glasstiel des Sodagefäßes heben, um y in seine ursprüngliche Stellung zurückzubringen; dann den Hahn R in die Stellung 3 zurückdrehen; mittels der Ampulle W auch d wieder in die Anfangsstellung zurückdrehen.

Gebrauchsanweisung für den Gasmesser. R bis in Stellung 4 drehen, dann langsam im Uhrzeigersinn weiterdrehen und R in Stellung 1 zurückbringen, wobei viel Vorsicht anzuwenden ist. Falls der Öltropfen sich dabei verschiebt, muß er durch Bewegungen mit W wieder in den Ausgangspunkt zurückgebracht werden; dann R in Stellung 7 drehen, p schließen und das Gasvolumen ablesen.

Dosierung des Sauerstoffs. Die Einstellung von d und y notieren; dann R im Sinne des Uhrzeigers drehen bis in Stellung 6; W etwas heben und p langsam öffnen; dann W weiter heben, während man den Quecksilberspiegel bis nahe an R einstellt, p schließen; 5 Minuten abwarten, W etwas senken, p öffnen, W langsam weiter senken und den Wasser- meniscus nach d zurückeinstellen. Zweimal diese Manipulation wiederholen, wobei man jedesmal $2\frac{1}{2}$ Minuten abwarten muß.

Dann das Wasser schütteln.

Mittels der Ampulle W langsam den Meniscus d in seine ursprüngliche Stellung zurückbringen. R im umgekehrten Sinn drehen bis zur Stellung 7, dann das Niveau von y regulieren. In Stellung 6 einstellen, dann mit Hilfe der Ampulle W in die Ausgangsstellung, p schließen.

Gebrauchsanweisung des Gasvolumenmessers: R in Stellung 1 zurückdrehen. Falls sich das Öl verschiebt, p ganz vorsichtig öffnen und mittels W neu einstellen, d schließen, R in Stellung 7 zurückbringen.

Das Gasvolumen ablesen, r und s in die Stellung 1 zurückstellen, v in Stellung 4.

II. Analysen der Gase des Blutes.

Wir unterscheiden 1. Apparate zur Entziehung des Gases, 2. Tonometer.

1. Apparate zum Austreiben der Gase.

Die heutzutage am meisten angewendeten Apparate zur Analyse der Blutgase, vor allem der Kohlensäure, sind folgende: BARCROFT und HALDANE 1902, BRODIE 1910, HALDANE 1920, das letzte Modell von VAN SLYKE 1917, VAN SLYKE und STADIE 1921, HARRINGTON 1924, HENDERSON und SMITH 1918, BARCROFT 1914, HENDERSON und MORRIS 1917, NICLOUX 1927, LESCOEUR und MANJEAU 1928.

Ogleich alle diese Apparate in den Händen ihrer Autoren absolut gleichwertige Resultate geben (abgesehen von dem Apparat von BARCROFT, der mit kleineren Mengen arbeitet und dessen Werte etwas niedriger liegen), so können wir doch nicht alle beschreiben und beschränken uns auf die gebräuchlichsten, die von VAN SLYKE und HALDANE. Der Apparat

von VAN SLYKE, der zahlreiche Veränderungen durchgemacht hat, besteht im Prinzip aus einer Pipette von 50 cm³, die oben und unten mit einem Zweivegehahn verbunden ist und deren oberster Teil in $\frac{1}{1000}$ graduert ist.

Der untere Hahn ist mit einer U-förmigen Kammer D in Verbindung, die ihrerseits wieder mit einem Quecksilbervorrat in Verbindung steht. Der obere Hahn führt zu einer Capillaren a, die zum Austritt der gebrauchten Flüssigkeiten und zur Reinigung des Apparates dient und zu einer kleinen Ampulle b.

Der Apparat wird vollständig mit Quecksilber gefüllt, die Ampulle b enthält etwas flüssiges Paraffin, unter das man das zu analysierende Blut bringt. Indem man den Quecksilberbehälter senkt, läßt man das Blut in den graduierten Teil der Pipette eindringen. Man wäscht mit etwas Wasser nach, das man ebenfalls in die Pipette einlaufen läßt. Dann fügt man auf die gleiche Art und Weise 0,5 cm³ einer 5 $\frac{0}{c}$ -Schwefel-

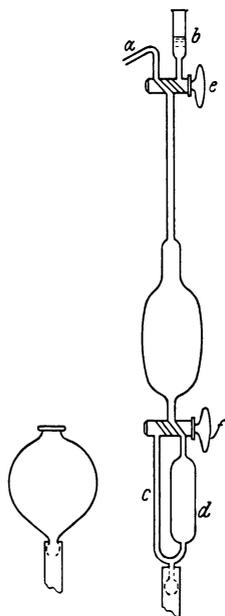


Abb. 79. Apparat nach VAN SLYKE.

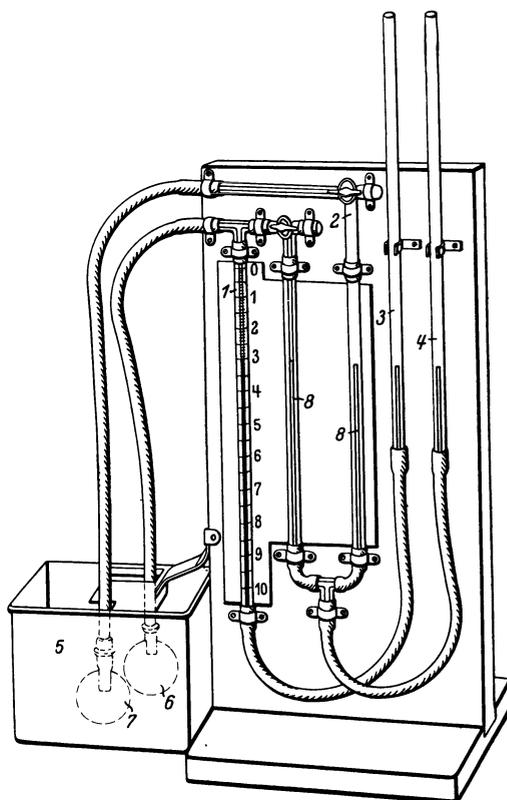


Abb. 80. Apparat nach HALDANE.

säure zu. Ein Tropfen Octylalkohol verhindert die Schaumbildung. Danach wird der obere Hahn geschlossen, der Behälter gesenkt, bis das in der Pipette enthaltene Quecksilber zum unteren Hahn gesunken ist. Dadurch entsteht in der Pipette ein TORICELLISCHES Vakuum. Man schüttelt nun die Pipette so, daß sich das Blut mit der Säure mischt und die Kohlensäure ausgetrieben wird. Danach wird das Quecksilberreservoir noch mehr gesenkt, so daß die Flüssigkeit in die Kammer D fällt. Dann dreht man den Hahn F so, daß die Pipette mit dem Rohr c in Verbindung steht und läßt Quecksilber aufsteigen. Das Gas ist dann im oberen Teil der Pipette komprimiert, man stellt das Quecksilber in Reservoir und Pipette auf gleiches Niveau ein und liest die ausgetriebene Menge Gas ab.

Mittels einer Korrektionsstabelle für Temperatur, Druck und Kohlensäuregehalt des Wassers erhält man den Wert mit 1% Genauigkeit. Trotz der Einfachheit der Bedienung wird dieser Apparat immer mehr von einem manometrischen Apparat desselben Autors verdrängt.

Der neue Apparat von HALDANE ist in Abb. 80 dargestellt.

Er besteht aus einer Pipette von 1 cm^3 , die in $\frac{1}{100}$ graduert ist. Diese ist am oberen Ende mit einem Rohr verbunden, das es einerseits mit einem in Abb. 81 dargestellten Rezipienten verbindet und andererseits durch einen Dreiwegehahn mit einem U-Rohr (8). Der untere Teil der Pipette ist mit einem Steigrohr verbunden (3). Das obere Ende des U-Rohrs (8) kommuniziert seinerseits mittels eines Dreiwegehahns mit einem zweiten Rezipienten (7), an seiner unten gelegenen Krümmung ist es ebenfalls mit einem Steigrohr verbunden. Hinter dem U-Rohr befindet sich eine horizontale Markierung, die zur willkürlichen Niveaueinstellung des Wassers dient.

Die Einzelheiten des Rezipienten (7) sind in Abb. 81 dargestellt. Die Flasche faßt ungefähr 20 cm^3 , sie ist durch einen Gummistopfen geschlossen, durch den ein Glasrohr geführt ist, das mit der Pipette 1 kommuniziert. An diesem Glasrohr hängt an einem Messingfaden ein kleiner Becher, der 1 cm^3 faßt. Er enthält eine Lösung von Ferricyanur oder Säure, die zum Austreiben des Sauerstoffs oder der Kohlensäure des Blutes dient.

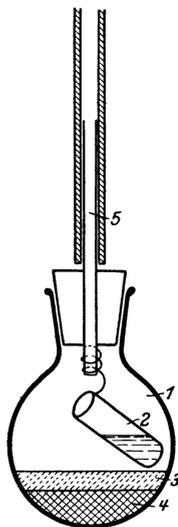


Abb. 81. Analysenkolben aus dem Apparat von HALDANE.

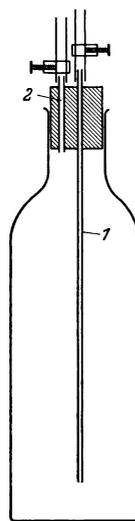


Abb. 82. Tonometer nach CHRISTIANSEN, DOUGLAS und HALDANE.

Das Blut befindet sich in dem Rezipienten unter einer Schicht von $1,5\text{ cm}^3$ einer 5% NH_3 -Lösung (3 in Abb. 81) und einer Spur von Saponin. Die Rezipienten werden dann wieder mit dem Apparat verbunden und in einen Behälter (5 in Abb. 80) getaucht, der Wasser enthält, das bis über die beiden Gummistopfen steigen muß, um Temperaturschwankungen zu verhindern. Man befestigt einen zweiten Rezipienten zur Kontrolle, der nur Ammoniak enthält und der mit dem U-Rohr in Verbindung steht. Man stellt die Wassersäule im U-Rohr (8) auf eine willkürliche Höhe ein und in der Pipette 1 zwischen 0,05 und 0,1. Dann schließt man die bis dahin offenen Dreiwegehähne zwischen Rezipienten und Apparat. Nach Verlauf von 7—8 Minuten, wenn das Blut sicher die Temperatur des Wassers hat, dreht man den kleinen Becher herum, (2 in Abb. 81) so daß sich sein Inhalt in die $0,3\text{ cm}^3$ 20% Weinsteinsäure NH -Blutlösung entleert. Dann wird stark geschüttelt. Man sieht dann das Niveau in der Pipette (1) und im proximalen Schenkel des U-Rohres (8) fallen.

Wenn alles Gas ausgetrieben ist, was man daran merkt, daß das Niveau in der Pipette gleich bleibt, so stellt man mit Hilfe des Nivellirrohres (3) das Niveau im proximalen Schenkel von 8 wieder auf die ursprüngliche Höhe ein. Vorher hat man in den Kontrollrezipienten dieselbe Menge Säure in die Ammoniaklösung entleert und danach das Wasser-niveau im Rohr 2 wieder auf den Anfangswert eingestellt. Man erhält den Gehalt des Blutes an dem Gas nach einigen kurzen Korrekturen der Temperatur und des Barometerstandes.

Die Technik zur Bestimmung des Sauerstoffes ist ungefähr dieselbe, man kann dazu denselben Apparat benutzen. Es genügt, das Blut dazu in eine Lösung von 2% Natrium-

carbonat zu bringen, es erkalten zu lassen, den Apparat von der Außenluft abzuschließen dann das Blut bis zur vollkommenen Sauerstoffsättigung zu schütteln. Kennt man diesen Wert, so wird das Blut gelackt, aller Sauerstoff ausgetrieben und mittels einer einfachen, schon erwähnten Umrechnung kann man die aktuelle Sauerstoffsättigung dieses Blutes feststellen. Man muß jedoch darauf achten, das Blut erst nach der Sauerstoffabsorption zu lackieren, denn gewisse gelöste Saponine nehmen Sauerstoff aus der Luft auf, was die Resultate fälscht (DAUTREBANDE), auch muß das angewandte Saponin neutral sein. Es sind einige Verbindungen im Handel, die stark sauer reagieren.

2. Tonometer.

Man kann zwei verschiedene Arten von Tonometern unterscheiden, bei der ersten wird mit einem bekannten Blut eine unbestimmte Atmosphäre gemischt, die dann auf die Dauer dieselbe Gaszusammensetzung annimmt wie das Blut (KROGH, BARCROFT), die zweite Art bringt irgend ein Blut mit einem bekannten Gas zusammen (HALDANE, VAN SLYKE).

Läßt man Blut durch einen engen Raum streichen, der eine kleine Menge Luft enthält, so erhält man bald im Kontakt mit dem sich ständig erneuernden Blut eine Atmosphäre, die dieselbe Kohlensäurespannung hat wie das Blut selbst. Das Mikrotonometer von KROGH (1908) besteht in der Hauptsache aus einem graduierten Behälter von sehr kleinem Durchmesser, an dessen oberem Teil sich eine Spritze befindet und dessen unterer Teil in ein kleines Gefäß ausgeht, das mit Blut gefüllt sein kann. Zu Beginn des Versuches ist der ganze Apparat mit physiologischer Lösung gefüllt, dann läßt man in das Gefäß eine Luftblase eindringen, die in dem Blut schwimmen wird, wenn dieses eingedrungen ist und das Serum ausgestoßen hat. Nach einigen Minuten wird dann die Sauerstoff- und Kohlensäurespannung der Luftblase mit der des Blutes übereinstimmen. Es genügt dann, die Luftblase in den graduierten Teil aufsteigen zu lassen und ihr Volumen vor und nach der Passage durch eine Kalilauge abzulesen, um den Kohlensäuregehalt zu erfahren.

BARCROFT und NAGAKSHI (1921) haben diese Methode noch vereinfacht: sie bringen einfach in Kontakt mit einem in einer Spritze befindlichen Blut eine Luftblase von einer Alveolarluft, die sie dann nachher analysieren.

Es war im Verlauf dieser Arbeit oft die Rede von der Alkalireserve; diese stellt diejenige Menge Bicarbonat dar, die das Blut im Reagensglas bei einer gegebenen Kohlensäurespannung hat. Die verschiedensten Methoden sind seit 1924 angegeben worden, um das Blut in Kontakt mit einer bestimmten Atmosphäre zu bringen (CHRISTIANSEN, DOUGLAS und HALDANE, VAN SLYKE und Mitarbeiter). Die sicherste und einfachste Methode ist die von CHRISTIANSEN ursprünglich angegebene (1914).

Das Blut wird in ein Tonometer gebracht, das die Form einer länglichen Flasche hat und 4—500 cm³ faßt (Abb. 82). Das Tonometer wird dann hermetisch verschlossen mit einem Gummistöpsel, der zwei Öffnungen für Capillaren hat. Eine davon reicht bis auf den Boden der Flasche, die andere nur durch den Korke. Man führt dann eine bestimmte Menge Kohlensäure ein (30—40 cm³), dann werden beide Röhren mit Pinzetten geschlossen und das Ganze im Wasserbad von 37° während einer Viertelstunde gedreht. Dann dreht man das Tonometer um und mittels einer Pipette entnimmt man ihm durch das kurze Rohr eine bestimmte Menge, die man in einem HALDANESCHEN Apparat analysiert (Abb. 75). Auch entnimmt man eine kleine Menge des Gases, das das Blut umspült hat und bestimmt seinen Kohlensäuregehalt. Man rechnet den Prozentgehalt in Millimeter-Quecksilber um und da man die Kohlensäurespannung der Atmosphäre und des Tonometers kennt, ist es leicht, nachdem man die Gase extrahiert hat, die Alkalireserve bei dieser bestimmten Spannung zu wissen.

III. Entnahme der Expirationsluft.

Der Gasaustausch in den Lungen kann bis zu einem gewissen Grad als Zeuge für die Verbrennungen des Organismus angesehen werden. Die Menge Sauerstoff, die von den Geweben gebraucht worden ist, entspricht einer bestimmten Menge Calorien, die man mit Hilfe des Gasaustausches leicht errechnen kann. Zahlreiche Apparate sind zu diesem Zweck angegeben worden, man kann sie in zwei große Klassen einteilen: die Apparate mit geschlossenem System und die mit offenem System.

1. Die Apparate mit geschlossenem System.

In den älteren (BENEDIKT und TOMKINS 1916), dessen Vorläufer der Apparat von REGNAULT und KEISER ist, wird die Expirationsluft in einem Gefäß aufgefangen, worin man eine konstante Sauerstoffatmosphäre hat und wo man die Kohlensäure der Expirationsluft sich absorbieren läßt. Von diesem Gefäß geht eine Schlauchverbindung aus, die der Versuchsperson eine immer konstante Luft zuführt. Diese Apparate haben zahlreiche Irrtumsmöglichkeiten: man muß den Gehalt des Gefäßes konstant halten und die absorbierte Menge Sauerstoff genau ersetzen. Man muß Koeffizienten haben zur Korrektur derjenigen Menge Sauerstoff und Kohlensäure, die nach Beendigung eines Versuches in dem Apparat bleibt, und es ist unmöglich, stets genau der Temperaturschwankung während eines Versuches Rechnung zu tragen.

Um diesen Apparat zu vereinfachen, hat dann BENEDIKT vorgeschlagen, die Versuchsperson in einen Sack atmen zu lassen, der reinen Sauerstoff enthält. Die Expirationsluft passiert dabei ein Waschflaschensystem, wo die Kohlensäure absorbiert wird. Die Verminderung des Volumens nach einer gewissen Zeit ergibt dann automatisch den verbrauchten Sauerstoff und die Gewichtszunahme der Waschflaschen, die Menge der eliminierten Kohlensäure.

Andere Apparate, die aber auf demselben Prinzip beruhen und noch einfacher sind (BENEDIKT und COLLINS 1920, KROGH 1923), sind später angegeben worden, darin wird nur die Menge des verbrauchten Sauerstoffs bestimmt. Diese Apparate bestehen im Prinzip aus zwei Glocken, die ineinander sitzen. Die Bewegungen der inneren Glocke werden auf einem Kymographen mit konstanter Geschwindigkeit registriert.

Es genügt dann die Höhendifferenz der Zeichnung zu bestimmen, um die Menge des verbrauchten Sauerstoffs ausrechnen zu können. Man kümmert sich dabei gar nicht um die Kohlensäure, die bei dem Apparat durch Natronkalk aufgesogen wird. Diese Methoden müssen also einen willkürlichen Wert als respiratorischen Quotienten annehmen (0,82). Es gibt aber noch andere Nachteile dieses Apparates. Um die Volumendifferenz in der inneren Glocke genau messen zu können, ist es notwendig, daß die Atmung absolut gleichmäßig ist. Die Atmung kann aber in sehr vielen Fällen von den Gummiklappen beeinflußt sein, die oft recht unangenehm sein können

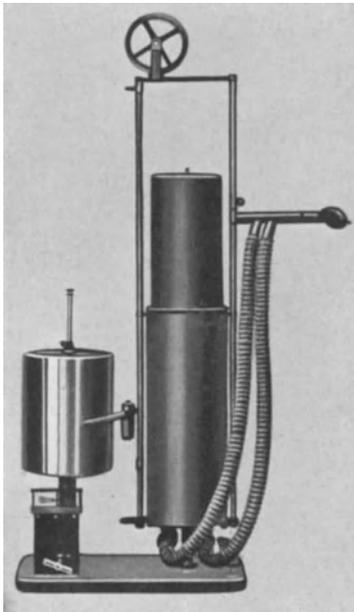


Abb. 83. Der transportable BENEDIKT-Apparat.

und auch der Atmung Widerstand bieten in manchen Fällen (DAUTREBANDE-DAVIES 1922). Außerdem soll das Ende der Periode genau dasselbe respiratorische Moment haben als der Beginn. Ebenso wie ZUNZ in seinem grundlegenden Bericht 1924 (ZUNZ und TERROINE), so haben auch die neueren Erfahrungen von DAUTREBANDE und HALDANE noch andere Fehler gezeigt. Diese Autoren haben nachgewiesen, daß die Einatmung von reinem Sauerstoff die Kohlensäurespannung im Atemzentrum wahrscheinlich durch Kontraktion der kleinen Capillaren erhöht. Diese Gefäßverengung hat eine Verlangsamung des Pulses zur Folge, eine Erhöhung des diastolischen Drucks, eine Erniedrigung des systolischen Drucks (DAUTREBANDE) und ein Anwachsen der Lungenventilation. Die Bedingungen sind übrigens dieselben, wenn man eine an Sauerstoff reiche Luft einatmen läßt (DAUTREBANDE und DAVIES 1922).

Man muß sich also fragen, ob die Bestimmung des Gasaustausches in den Lungen nicht falsche Werte ergibt, wenn man reinen Sauerstoff benutzt.

Ein Apparat dieser Art wird immer häufiger in der Klinik benutzt, es ist der transportable Apparat von BENEDIKT und COLLINS. Die nachfolgende Beschreibung wird zeigen, bis zu welchem Grad er die Arbeit des Arztes vereinfacht. Der Apparat (Abb. 83) besteht aus einer

Gasometerglocke, die in einem Wasserbehälter steckt. In diese Glocke münden zwei Röhren, die beide mit Klappen versehen sind und von denen die eine zur Inspiration und die andere zur Expiration dient. Die letztere passiert ein Gefäß mit Natronkalk zur Absorption der Kohlensäure. Zwei Gummirohre vereinigen diese beiden Rohre zu einem Metallrohr, das ein Gummimundstück enthält.

Die Glocke ist aus sehr dünnem Metall und infolgedessen sehr leicht. Sie wird in der Schwebe gehalten durch ein Gegengewicht, an dem eine Feder angebracht ist, die auf einem Zylinder registriert. Die Feder ist vertikal auf einer Latte angebracht, auf der man den Inhalt der Glocke in Litern markieren kann. Wir werden aber später noch sehen, daß diese Einteilung nutzlos ist.

Die Länge des Metallstreifens, aus dem die Glocke gemacht ist, ist bei der Fabrikation ganz genau gemessen worden. Diese Länge, die dem Umfang der Glocke entspricht, ist 510,3 mm, das entspricht also genau einem Durchmesser von $\frac{510,3}{3,1416} = 162,44$ mm, oder 1,6244 dm und deshalb ist der Sektor der Glocke $\frac{1,6244 \cdot 3,1416}{4} = 2,0725$ dm².

Nehmen wir an, daß die Glocke reinen Sauerstoff enthält und daß der Patient während 6 Minuten gleichmäßig atmet und dabei die Glocke um den Wert N in Millimeter oder $\frac{N}{100}$ Dezimeter sinkt. Das Volumen des absorbierten Sauerstoffs ist dann $\frac{2,0725 N}{100}$. In einer Stunde, also in 60 Minuten, würde dann das verbrauchte Volumen 10mal so groß sein.

Der Wert eines Liters Sauerstoff in Calorien ist 4,825 bei einem respiratorischen Quotienten von 0,82. Der entsprechende Wert an Calorien für den Sauerstoffverbrauch in einer Stunde wird dann $\frac{2,0725 N \cdot 10 \cdot 4,825}{100}$ sein. $\frac{2,0725 \cdot 10 \cdot 4,825}{100}$ ist aber 1. Deshalb muß die Anzahl der Calorien pro Stunde gleich N sein. Daraus kann man also schließen, daß für jeden Patienten die Anzahl der pro Stunde verbrauchten Calorien gleich der Anzahl der Millimeter ist, um die sich die Glocke in 6 Minuten gesenkt hat.

Ganz abgesehen von der allgemeinen Kritik, die man an solchen Apparaten mit geschlossenem System machen kann, muß man vor der großen Irrtumsmöglichkeit warnen, die dadurch entsteht, daß gewisse Arten von absorbierenden Stoffen sehr leicht untauglich werden.

In deutschen Ländern verwendet man hauptsächlich den Apparat nach KNIPPING. Er bietet gegenüber den anderen Apparaten mit geschlossenem System den Vorteil, daß man ungefähr den respiratorischen Quotienten errechnen kann. Man bestimmt nämlich nach beendetem Versuch durch Titration die Menge der absorbierten Kohlensäure.

2. Die Apparate mit offenem System.

Die Versuchsperson atmet dabei reine atmosphärische Luft, die Ausatemluft wird in einem genau angepaßten Rezipienten aufgefangen und ihr Volumen entweder direkt oder im Empfangsbehälter (BOOTHBY und SANDIFORD 1927), oder indirekt mittels eines Zählers gemessen (DAUTREBANDE und DAVIES 1922, LABBÉ und STEVENIN 1922).

Bei dieser Technik kann man den respiratorischen Quotienten feststellen, außerdem ist die Art der Respiration einerlei und Fehler durch Entweichen des Gases sind leicht zu vermeiden (was nicht immer für die Apparate mit geschlossenem System zutrifft). Der Rezipient für die Ausatemluft ist ein Gasometer nach TRIST oder ein graduiertes Spirometer (BOOTHBY und SANDIFORD) oder DOUGLASScher Sack (DAUTREBANDE und DAVIES).

Auf einige technische Einzelheiten ist jedoch besonders zu achten. Es ist klar, daß durch das Auffangen der Ausatemluft die Atmung nicht gestört werden darf, wenn man mit einiger Genauigkeit arbeiten will.

Leider bedient man sich gewöhnlich einer Mundmaske, wobei die Nase durch eine Pinzette oder durch Tampons geschlossen wird. Dadurch wird oft ein starkes Unbehagen geschaffen, das eine Überventilation zur Folge haben kann, oder dieses Mundstück schafft einen starken Widerstand, der die Atmung in der oben angegebenen Weise modifiziert (DAUTREBANDE).

Bei anderen Methoden bedient man sich einer Maske, die Nase, Wangen und Kinn einschließt und in- und expiratorische Klappe hat. BOOTHBY und SANDIFORD,

DAUTREBANDE und DAVIES 1922, LABBÉ, STEVENIN und NEPVEUX 1922. Wenn diese Maske keinen zu großen toten Raum hat, ist ihr nichts vorzuwerfen. Durch einen großen toten Raum schafft man leicht ein Luftgemisch, das viel Kohlensäure enthält und das die Atmung, wie schon erwähnt, beeinflussen kann.

Nachdem wir hier kurz die Irrtümer, die zu falschen Resultaten führen können, erwähnt haben, halten wir es doch für nötig, eingehender auf die charakteristischen Störungen durch

respiratorischen Widerstand hinzuweisen. Wir haben sie in dem Kapitel über die Physiologie der Atmung eingehend geschildert.

Die Maske nach BOOTHBY ist in dieser Beziehung vollkommen, ebenfalls die von HALDANE, welche DAUTREBANDE und DAVIES eingehend geprüft haben. Sie ist in Abb. 84 dargestellt. Sie besteht aus einem metallenen Gestell A mit einem doppelten und elastischen Gummirand B, der mittels einer Klappe F aufgeblasen werden kann. Dieser Rand legt sich dem Gesicht so gut als möglich an und paßt sich ebenfalls den Vorsprüngen der Nase und des Kinns genau an. In dem metallenen Gestell A sind zwei Öffnungen von ungefähr 1,5 cm Durchmesser angebracht, eine liegt an der Seite und an sie schließt sich eine Gummiklappe, die sich bei der In-

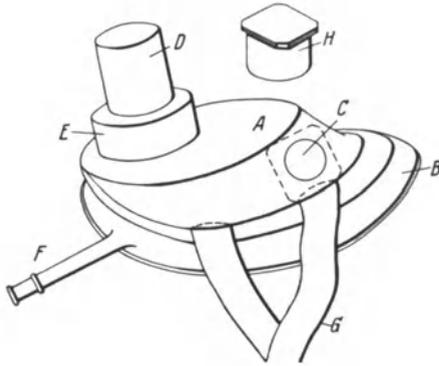


Abb. 84. Modifizierte HALDANESche Maske.

spiration öffnet und bei der Expiration schließt. Die andere liegt genau der Nase gegenüber, an sie ist ein Metallrohr D von 6—7 cm Länge angefügt, an diese zweite Öffnung ist eine Gummiklappe angeschlossen, die sich bei der Expiration öffnet und bei der Inspiration geschlossen bleibt. Der Mechanismus ist also folgender: Bei der Inspiration öffnet sich die laterale Klappe und läßt die Außenluft in den Apparat eindringen. Beginnt



Abb. 85. Maske wie Abb. 86, aufgesetzt von vorne.



Abb. 86. Die Maske Abb. 85, aufgesetzt und von der Seite gesehen.

die Expiration, so schließt sich diese Klappe und die andere öffnet sich und läßt die ausgeatmete Luft in den Sack oder das Spirometer entweichen. Sobald die nächste Einatmung beginnt, schließt sie sich automatisch wieder.

MEAKINS und DAVIES haben dieser Maske vorgeworfen, daß sie sich an magere Gesichter mit vorspringender Nase nicht genau anschließen würde (1925). Aber um dieses Übel zu beheben, genügt es, den doppelten Gummirand aus ganz besonders weichem Material zu machen und ihm die Form eines Reifens zu geben, dessen innerer Rand ungefähr 1 cm über den inneren Rand des Metallgestelles überspringt; es ist auch sehr angebracht, auf das Occiput eine Mütze aus Seide zu setzen (Abb. 86), mittels der man dann die Maske mit Bändern leicht im Nacken befestigen kann, ohne die Versuchsperson im geringsten zu behindern.

Es gibt jedoch gewisse Individuen mit langem, mageren Gesicht, für die man schwer eine Maske findet, die nicht stört. Für diese Fälle haben DAUTREBANDE und DELCOURT 1929 eine Modifikation ausgedacht. Um den toten Raum auf ein Minimum zu beschränken, haben sie in dem Metallgestell vier inspiratorische Öffnungen angebracht. Dadurch ist auch der inspiratorische Widerstand vermindert. Um auch den expiratorischen Widerstand zu vermindern, haben sie der Ausgangsklappe einen größeren Durchmesser gegeben. Diese Maske behindert sehr wenig, was vor allem in pathologischen Fällen von großer Wichtigkeit ist.

Wir sind hier nicht auf die Apparate für Tierversuche eingegangen und weisen deshalb auf die Monographie von A. KROGH hin: *The Respiratory Exchange of Animals and Man* 1926.

Es gibt außerdem noch eine ganze Anzahl Masken für Hunde und Kaninchen, die natürlich alle auch die eben angegebenen Anforderungen erfüllen müssen.

IV. Die Alveolarluft.

Wir haben auf die Wichtigkeit der Schlüsse hingewiesen, die man aus einer Analyse der sich in den Tiefen der Lungen befindenden Luft ziehen kann.

Die älteste Methode ist von HALDANE und PRIESTLEY angegeben, besteht in Folgendem: eine sich in vollkommener Ruhe befindende Versuchsperson mit erschlaffter Muskulatur stößt plötzlich durch ein Rohr von 2×80 cm alle Luft aus. Die letzte Menge wird in einer luftleeren Flasche aufgefangen und analysiert. Das Verfahren wiederholt sich zunächst am Ende einer Inspiration und dann am Ende einer normalen Expiration, das Mittel der beiden gefundenen Zahlen wird als die wahre Alveolarluft bezeichnet. Die Methode beruht auf der Tatsache, daß man nachdem eine gewisse Menge Luft ausgestoßen ist, immer Luftgemische von gleicher Zusammensetzung erhält. Daraus schließt man, daß es die Alveolarluft ist.

Alle Autoren, die sich der Technik HALDANE-PRIESTLEYS bedient haben, sind der Ansicht, daß sie absolut exakt ist.

Ogleich alle Physiologen, die sich mit dem Studium der Alveolarluft beschäftigt haben, bei der Anwendung der Methode von HALDANE-PRIESTLEY eine Übereinstimmung der Kohlensäurespannung der Luftgemische und des arteriellen Blutes gefunden haben, so schien es mir doch notwendig, die Genauigkeit der Methode für pathologische Fälle nachzuprüfen (DAUTREBANDE 1926). Ich nahm Kranke, bei denen keine Dekompensation des Atemzentrums bestand und deren alveoläre Kohlensäurespannung zwischen 30 und 63 mmHg lag.

Die Alveolarluft wurde in der gewohnten Weise bestimmt, die Versuchsperson befand sich seit einer halben Stunde in Ruhe, die angegebenen Zahlen sind das Mittel aus 4 Bestimmungen, die zur Hälfte am Ende einer normalen Expiration und zur Hälfte am Ende einer normalen Inspiration gemacht wurden.

Unmittelbar nachher wurde das arterielle Blut unter einer dicken Schicht flüssigen Paraffins aufgefangen, mit Oxalat und Fluor versetzt. Der Gesamtkohlensäuregehalt des Blutes wurde in den der Punktion folgenden 10 Minuten bestimmt, dann verschiedene kleine Mengen desselben Blutes wechselndem Kohlensäuredruck ausgesetzt, um die Dissoziationskurve der Kohlensäure zu erhalten. Während den Bestimmungen wurde das Blut in verschlossenen Behälter im Eisschrank aufbewahrt.

Nachdem man die Alkalireserve so bestimmt hatte, konnte man leicht feststellen, ob die Dissoziationskurve bei der alveolären Kohlensäurespannung der direkt gefundenen Menge Kohlensäure im arteriellen Blut entsprach. In der Tabelle 49 sieht man, daß diese beiden Werte übereinstimmen (auf 0,05 Volumen-% genau). Man kann also sagen, daß die Methode von HALDANE-PRIESTLEY ihre Genauigkeit auch in pathologischen Fällen beibehält.

Diese Annäherung ist noch größer als die von BOCK und FIELD 1924 angegebene und die meiner früheren Untersuchungen (DAUTREBANDE 1925). Außerdem habe ich, im Gegensatz zu BOCK und FIELD nicht gefunden, daß die am Ende einer Expiration gefunden Werte genauer seien als die mittleren Werte von Expiration und Inspiration. Abb. 87 stellt die Laboratoriumstechnik dar.

Die gradierte Bürette des HALDANESCHEN Apparates ist mit Soda und Pyrogallussäure gegen die Außenluft abgeschlossen, dann mit Quecksilber aufgefüllt und fest an den Gummischlauch angeschlossen.

Der Hahn der Bürette ist dann nach allen Seiten geschlossen (s. Abb. 88). Dann senkt man die Quecksilberflasche, es genügt dann, wenn die Versuchsperson nach Ausstoßen

aller Luft mit der Zunge das Rohr verschlossen hat, den Hahn der Burette kurz zu öffnen. Das herunterfallende Quecksilber zieht dann den letzten Teil der ausgestoßenen Luft mit sich hinein. Kann sich die Versuchsperson nicht bewegen, so genügt es, einige Bohrersche

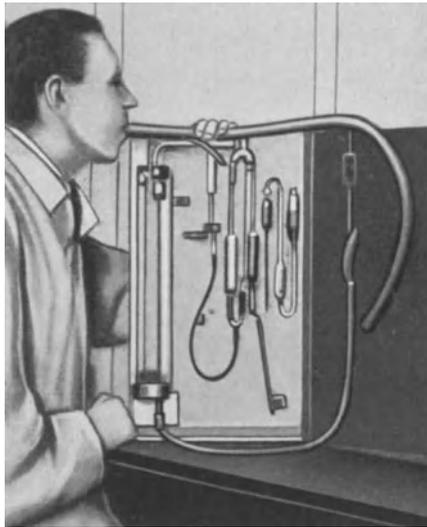


Abb. 87. Das Ausstoßen der Alveolarluft.

Röhren luftleer zu machen, die Alveolarluft dann am Krankenbett aufzunehmen und sie nachträglich zu untersuchen.

Bei der FRIDERICIANISCHEN Methode, die in amerikanischen Kliniken viel angewendet wird, atmet die Versuchsperson tief aus in eine Pipette von 100 cm³, in die man außerdem noch eine Lösung von Natronlauge bringt, die die Kohlensäure absorbiert. Man kann dann direkt auf einer graduierten Tafel die Konzentration der Expirationsluft ablesen. So nützlich diese Methode auch ist, so ist sie doch lange nicht so genau als die von HALDANE-PRIESTLEY.

PLESH (1909) läßt die Versuchsperson in einen geschlossenen Sack atmen während 20—30 Sekunden. Die so erhaltene Kohlensäurespannung kommt ebenfalls der Kohlensäurespannung des venösen, vom rechten Herzen kommenden Blutes sehr nahe (HENDERSON und PRINCE).

MARRIOT wendet die Methode nach PLESH an, aber analysiert dann nicht den Inhalt des Sackes direkt, sondern läßt ihn durch eine Lösung von Natronlauge und Phenolsulfonthalein leiten. Die Lauge wird in Bicarbonat gebunden, es stellt sich bald ein Verhältnis 2:3 ein, und die Wasserstoffionenkonzentration, die natürlich von der Kohlensäurespannung des Sackinhaltes abhängt, wird durch eine colorimetrische Methode bestimmt.

Abb. 88. Burette zur Abnahme der Alveolarluft.

Die Methoden von HIGGINS, BOOTHBY, ROTH und PEABODY sind nur Modifikationen der Methode von PLESH.

HASSELBACH und LINDHARD haben die HALDANE-PRIESTLEYSche Methode so abgeändert, daß sie, anstatt nur den Rest einer tiefen Ausatmung aufzufangen, im selben Behälter den letzten Rest von drei normalen Expirationen auffangen. Die Genauigkeit dieser Methode hängt von der Tiefe der normalen Atmung ab, denn erst nach 600—700 cm³ wird der Kohlensäuregehalt konstant (HALDANE).

Tabelle 49.

	CO ₂ alveolär mm Hg	CO ₂ arteriell in Vol.-%	Dissoziations- kurve bei derselben Spannung CO ₂	Unterschied in Vol.-%
Kardialer Fall ohne Überventilat.	30,4	44,1	44,0	+ 0,1
" " " "	36,4	47,9	48,0	- 0,1
Perniziöse Anämie	31,8	54,2	54,2	+ 0,0
" " "	30,5	55,3	55,5	- 0,2
" " "	32,2	61,1	69,9	+ 0,2
" " "	35,7	57,0	57,1	- 0,1
Diabetes ohne Acidosis	35,9	55,1	55,1	0,0
" " "	33,7	51,0	51,0	0,0
" " "	42,0	56,5	56,5	0,0
" " "	38,6	55,7	55,7	0,0
" " "	36,4	58,5	58,5	0,0
" " "	36,0	57,8	57,6	+ 0,2
" " "	38,3	52,9	52,5	+ 0,4
Tuberkulose	45,2	56,0	57,0	- 1,0
" " "	45,9	59,2	59,1	+ 0,1
" " "	45,2	59,0	59,1	- 0,1
" " "	42,7	54,2	54,8	- 0,6
" " "	42,5	53,5	53,5	0,0
" " "	45,5	56,0	56,5	- 0,5
Tuberkul. mit kard. Dekompensat.	46,1	56,0	55,8	+ 0,2
" " " "	39,8	53,0	53,0	0,0
" " " "	38,0	52	52,2	- 0,2
" " " "	35,9	51,0	51,2	- 0,2
Emphysem ohne kardiale Störungen	46,1	56,0	56,4	- 0,4
" " " "	58,8	69,7	70,0	- 0,3
" " " "	62,8	69,5	69,7	- 0,2
			im Mittel	- 0,1

CAMPBELL und POULTON lassen die Technik HALDANE-PRIESTLEYS, sie verwenden nur einen Apparat, bei dem sie das Ende einer In- oder Expiration sehen können. Dieser Apparat besitzt jedoch Klappen, die die Atmung wieder beeinflussen können (DAUTREBANDE und DAVIS, DAUTREBANDE). Man kann denselben Vorwurf der Methode von YAMADA machen, der an den Apparat von HALDANE-PRIESTLEY eine Klappe anbringt, die das Zurücktreten der ausgestoßenen Alveolarluft verhindern soll, ebenso wie die neueste und ingenioseste Methode von GOIFFON.

Schließlich hat A. V. HILL einen Apparat angegeben, der die direkte Messung der Kohlensäurespannung auf elektrischem Wege erlaubt. Ebenso kann der Apparat von A. K. NOYONS, der auf elektrischen Widerständen beruht, benutzt werden.

Jedoch keiner dieser neuen Apparate besitzt größere Genauigkeit und ist einfacher als der von HALDANE-PRIESTLEY. Auf ihn wird man bei genauen Versuchen in der Pathologie und Physiologie immer wieder zurückkommen. Er besitzt freilich eine unangenehme Eigenschaft, gewisse Personen müssen sich sehr lange üben, bis sie es verstehen ihre Alveolarluft korrekt auszustößen.

V. Das kardiale Debit.

In meinen Untersuchungen ist das kardiale Debit mit der Methode von MEAKINS und DAVIES festgestellt worden. Sie besteht: 1. in der Bestimmung der arteriellen Kohlensäurespannung mittels des Alveolardrucks dieses Gases; 2. Bestimmung der Kohlensäurespannung im venösen, vom rechten Herzen kommenden Blut; 3. Bestimmung der in einer Zeiteinheit ausgeatmeten Menge Kohlensäure. Kennt man die Differenz von arterieller

und venöser Kohlensäurespannung, so ist es leicht, mittels der Dissoziationskurve (Abb. 8) festzustellen, wieviel von diesem Gas 100 Volumeinheiten Blut bei dem Durchfließen der Lungen verlieren. Da man andererseits die in einer Minute ausgeatmete Menge Kohlensäure kennt, so ist es ein Leichtes, das kardiale Debit durch Division des zweiten Wertes durch den ersten zu erhalten.

Zur Bestimmung der Kohlensäure im venösen Blut haben CHRISTIANSEN, DOUGLAS und HALDANE eine Methode verwandt, die zwar sehr schwierig zu bedienen ist, die aber eine außerordentliche Genauigkeit ergibt. Es wird eine Mischung von CO_2 und Luft eingeatmet, die so beschaffen ist, daß eine im Intervall von mehreren Sekunden ausgestoßene Ausatemungsluft denselben Kohlensäuregehalt hat. Durch Anwendung verschiedener Gemische mit verschiedenem CO_2 -Gehalt erhält man empirisch den Wert, bei dem der Kohlensäuregehalt der Ausatemungsluft konstant ist. Umgerechnet in Millimeter Hg entspricht der erhaltene Wert der Kohlensäurespannung des vom rechten Herzen kommenden venösen Blutes nach seiner Sauerstoffaufnahme. Die Autoren bestätigen ihre Resultate durch eben solche Versuche mit verschiedenem Sauerstoffgehalt.

Y. HENDERSON und PRINCE vereinfachen diese Methode. Sie lassen eine Versuchsperson ein bestimmtes Gemisch von Luft und Kohlensäure einatmen. Nachdem die Atmung 5 Sekunden angehalten ist, wird wieder in den Sack ausgeatmet, der das Gemisch enthält und das solange, bis der Kohlensäuregehalt der Luft des Sackes konstant ist.

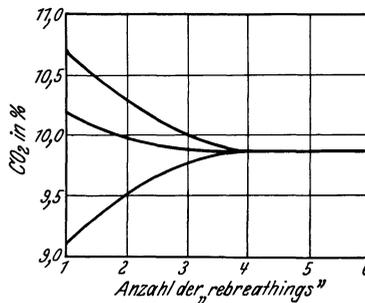


Abb. 89. Zeigt das Niveau, das bei der Kohlensäurebestimmung im gemischten venösen Blut erreicht wird, einerlei welches auch die Anfangsspannung der Kohlensäure im Sack sein mag.

Auch MEAKINS und DAVIES haben diese Methode angewandt. Sie lassen aus einem Sack, der 6—7 Liter atmosphärische Luft und 5—8% Kohlensäure enthält, eine tiefe Inspiration machen, die Atmung während einigen Sekunden anhalten, dann die Lungen wieder in den Sack entleeren. Dieses wird sofort hintereinander zweimal gemacht. Der letzte Rest der zweiten Expiration wird aufgefangen, analysiert und in Millimeter Hg-Kohlensäure umgerechnet. Nach einer gewissen Menge von solchen Serien erhält man schließlich einheitliche Werte, welches auch immer der ursprüngliche Kohlensäuregehalt des Sackes gewesen sein mag.

Die Methode von BURWELL und ROBINSON berücksichtigt gleichzeitig die Kohlensäure und den Sauerstoff des vom rechten Herzen kommenden Blutes; sie bringen das Blut der untersuchten Personen bei 37° mit dem Luftgemisch des Sackes zusammen und bestimmen dann direkt die Menge der CO_2 und O_2 bei diesem Druck. Dadurch haben sie eine Kontrolle der anderen Methode.

Es ist wohl kaum notwendig, darauf hinzuweisen, daß die Dauer einer solchen Serie nicht länger als 15—20 Sekunden sein darf. Ist sie länger, so läuft man Gefahr, vom rechten Herzen ein Blut zu erhalten, das eine anormale Menge CO_2 enthält.

Auf Abb. 89 ist ein solches Niveau dargestellt, zu dem man nach einer Anzahl solcher Serien gelangt. Alle drei Kurven stammen von einem Patienten, dessen Krankengeschichte in dem Kapitel der zirkulatorischen Acidosen erwähnt wurde. Sie wurden in einem Intervall von je einer Stunde aufgenommen.

Um die Menge der Kohlensäure zu bestimmen, die im arteriellen und venösen gemischten Blut der Kohlensäurespannung der nach HALDANE-PRIESTLEY aufgefangenen Gase entspricht, kann man sich der Dissoziationskurve bedienen. Nur muß dieselbe, einerlei ob sie

2. Dasselbe Phänomen tritt auf bei Versuchsperson 11 auf Tabelle 51 und Abb. 90. Der Sauerstoff jeder Serie wurde bestimmt und man stellt fest, daß ebenso wie auf Tabelle 50 der Sauerstoff ebenso wie die Kohlensäure absinkt, und daß er um so tiefer fällt, je schwächer die Sauerstoffspannung ist.

Wenn man in diesem Moment in den Sack eine kleine Sauerstoffmenge hinzufügt, die zu klein ist um die Kohlensäurespannung zu verändern, aber die doch die Sauerstoffkonzentration in dem Sack verändert, so sieht man gleichzeitig auch die Kohlensäurespannung ansteigen. Dieses Phänomen hängt offenbar von der Form der Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins ab.

Tabelle 51. Paralleler Sturz und Anstieg der CO_2 und des Sauerstoffes unter 85 mm Hg.

Versuchsperson 11	CO_2 mm Hg	O_2
	53,15	87,8
	52,95	85,3
	53,00	85,3
	52,20	76,9
	51,10	75,3
Sauerstoff zugefügt	52,60	83,4
	51,75	79,8
	51,00	75,3

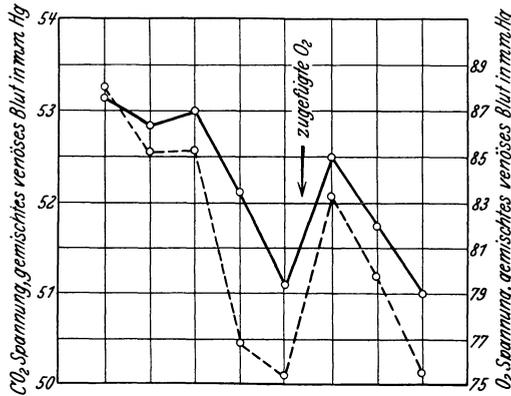


Abb. 90. Entspricht der Tabelle 51.

Wir erinnern noch einmal daran, daß oberhalb 85 mm Hg die Dissoziationskurve praktisch horizontal verläuft, unterhalb dagegen schnell abfällt. Einem geringen Sturz des Gases entspricht da eine beträchtliche Verminderung des Oxyhämoglobins.

Das reduzierte Blut hat eine viel größere Affinität für Kohlensäure, um so mehr als es weniger gesättigt ist. Man versteht also den Mechanismus des Kohlensäuresturzes im venösen Blut, wenn die Sauerstoffspannung progressiv abfällt.

Im Verlauf der Atemserien der Versuche absorbiert das gemischte venöse Blut Sauerstoff aus dem Sack, und zwar um so schneller, je ärmer es selbst an Sauerstoff ist. Solange die Spannung des Gases mehr als 85 mm Hg beträgt, nimmt das Blut noch genügend Sauerstoff auf, denn dann ist die Dissoziationskurve noch auf derselben Höhe wie bei 100 und 110 mm Hg. Fällt aber der Sauerstoff unter 85 mm Hg, so wird das Blut nicht mehr genügend arteriell. Je geringer die Spannung wird, um so mehr Kohlensäure wird aufgenommen und um so schwächer ist die Spannung dieses Gases im venösen Gemisch.

Tabelle 52. zeigt, daß es bei einigen Personen gleichgültig ist, ob Sauerstoff oder atmosphärische Luft benutzt wird.

Versuchsperson 8.

CO ₂ mm Hg Sauerstoff im Sack	CO ₂ mm Hg atmosphärische Luft im Sack	CO ₂ mm Hg Sauerstoff im Sack
71,21	71,30	71,57
71,57	71,50	71,14
71,57	71,36	71,50
71,57	71,36	71,57
<u>Mittel = 71,48</u>	71,64	<u>Mittel = 71,44</u>
	71,57	
	71,57	
	71,57	
	71,64	
	<u>Mittel = 71,50</u>	

Versuchsperson 13.

	CO ₂ mm Hg	
Atmosphärische Luft im Sack	52,00	
	52,16	Mittel = 52,00
	51,75	
	52,11	
Sauerstoff zugefügt	52,18	
	52,33	Mittel = 52,13
	51,90	

Es folgt auch daraus, daß oberhalb von 85 mm Hg man die Sauerstoffspannung anwachsen lassen kann ohne die Kohlensäurespannung im venösen Gemisch zu verändern.

3. Ist es immer ein Fehler, die atmosphärische Luft an Stelle von Sauerstoff anzuwenden? Nein, denn einige Personen besitzen dieselbe Kohlensäurespannung, ob man Sauerstoff oder atmosphärische Luft anwendet (Versuchsperson 8 und 13 der Tabelle 52).

Tabelle 53 zeigt, daß die CO₂-Spannung nicht verändert wird, wenn die Sauerstoffspannung nicht unter 85 mm Hg sinkt.

Versuchsperson 20.

mm Hg			mm Hg		
CO ₂		O ₂	CO ₂		O ₂
50,47		118,8	47,69		101,30
50,18		111,3	46,78		97,44
50,18		105,0	47,19		95,67
50,18		101,1	46,34	Mittel 47,1	97,74
50,25		100,1	47,69		90,67
50,75		92,1	46,55		91,31
50,75		89,68	47,69		87,90
50,47	Mittel 50,28	88,89		Sauerstoff zugefügt	
50,47		90,04	46,40		116,30
49,90		85,61	47,84	Mittel 46,83	111,80
51,04		85,69	46,35		104,30
50,11		85,75			
49,19		88,11			
49,90		88,74			
	Sauerstoff zugefügt				
50,68		111,17			
50,24	Mittel 50,32	101,9			
50,04		95,8			

Das beruht wahrscheinlich darauf, daß bei ihnen der Sauerstoff des Sackes nicht unter den kritischen Punkt sinkt. Man sieht auf Tabelle 53, daß der Sauerstoff des Sackes nie unter 85 mm Hg fällt, daß die Kohlensäurespannung absolut gleich bleibt, einerlei welches die Spannung des Sauerstoffes auch sein mag, wenn sie nur über 85 mm Hg bleibt.

4. Da der kritische Punkt nach meinen Erfahrungen von einer Person zur anderen wechselt, so ist es gut, den Sack bei Beginn des Experimentes mit einem sauerstoffreichen Gemisch anzufüllen, damit die Sauerstoffspannung noch immer 100 oder 110 mm Hg sei, wenn man das Kohlensäureplateau erreicht.

Tabelle 54 zeigt, daß starke Sauerstoffspannungen keine Wirkung auf die Kohlensäurespannungen des venösen Gemisches haben.

Versuchsperson 11.

	CO ₂ mm Hg	O ₂
Reiner Sauerstoff in dem Sack	47,90	—
	47,76	—
	48,40	332,9
	48,26	—
	47,83	—
	47,98	204,6
	48,40	—
	48,25	116,8
	47,61	108,0
	47,83	94,0

Die Tabelle 54 zeigt außerdem, daß ein hoher Sauerstoffgehalt die venöse Spannung der Kohlensäure nicht ändert, was LILJESTRAND und LINDHARD schon festgestellt haben.

Es ist also notwendig, bei den Bestimmungen der Kohlensäurespannung im venösen Blutgemisch eine an Sauerstoff reiche Luft zu haben, denn wenn die Sauerstoffspannung unter 85 mm Hg sinkt, so fällt parallel dazu die Kohlensäurespannung. Große Sauerstoffspannungen dagegen haben keinen Einfluß auf die CO₂ des venösen Gemisches.

Diese Technik ist bei diesen Untersuchungen befolgt worden.

Bei den Bestimmungen des kardialen Debits war der Kranke schon eine halbe Stunde vor Beginn der Untersuchungen in sitzende Stellung gebracht worden. (In horizontaler Lage ist das kardiale Debit erhöht, BOCK und FIELD.) BARCROFT und MARSHALL haben 1923 festgestellt, daß das kardiale Debit um so kleiner ist, je länger die Patienten in Ruhe waren. Bei verschiedenen Patienten, deren Resultate unten angegeben sind, habe ich jedoch das Debit nicht durch verlängerte Ruhe erniedrigen können. Ich gebe folgendes Beispiel:

Vorhergegangene Ruhe in Minuten angegeben	Kardiales Debit in Liter pro Minute
100	4,42
80	4,82
60	4,85
60	4,43
60	4,73
60	4,45
60	4,50
60	4,60
50	4,74
30	4,82

Dieses Beispiel zeigt außerdem noch, daß bei demselben Individuum unter denselben Bedingungen das kardiale Debit konstant ist. Ich habe 1924 schon darauf aufmerksam gemacht und andere Autoren, besonders GROLLMANN 1929, haben dasselbe angegeben.

Es ist fraglich, ob BARCROFT und MARSHALL sich in ihren Untersuchungen vor einer Fehlerquelle gehütet haben, auf die ich auch schon aufmerksam gemacht habe (DAUTREBANDE 1924), nämlich die Nahrungsaufnahme. Eine Mahlzeit kann das kardiale Debit um 70% ansteigen lassen und erst nach 3—4 Stunden sinkt der Wert wieder. Bestimmt man

das kardiale Debit 1—3 Stunden nach einer Mahlzeit, so sieht man es langsam wieder absinken. Bei Kranken, die allerdings schon nach $\frac{1}{2}$ Stunde Ruhe ein Debit von nur 2 Liter pro Minute haben, ist es nicht anzunehmen, daß bei einer längeren Ruhe das Debit noch weiter sinken wird.

Es gibt noch andere Methoden zur Bestimmung des kardialen Debites, die auf den verschiedensten Prinzipien beruhen.

Eine Abänderung der oben angegebenen Methode ist von BOCK, FIELD, GILDEA und LATHROP 1924 angegeben worden.

Wir gehen kurz auf die Methode von REDFIELD, BOCK und MEAKINS, die „triple extrapolation“ ein, da sie zeigt, daß die durch oben erwähnte Methode erhaltenen Werte exakt sind.

Die Methode umfaßt drei Versuche und für jeden von ihnen braucht man einen Sack mit variablen Mengen von CO_2 , Sauerstoff und Stickstoff. Nach einer tiefen Expiration wird die Luft aus Sack 1 eingeatmet, der Patient hält seinen Atem 5 Sekunden lang an, atmet dann die Hälfte der Einatmungsluft wieder aus. Ein kleiner Teil vom Ende dieser Expiration wird aufgehoben. Dann hält der Patient von neuem seinen Atem 5 Sekunden lang an und atmet schließlich den Rest der Luft aus. Auch von dieser zweiten Expiration wird ein kleiner Teil der Luft aufgehoben. Dieser Versuch wird mit jedem der drei Säcke gemacht.

Im Gegensatz zu den vorhererwähnten Methoden wird hierbei nicht versucht, die venöse Spannung der Kohlensäure zu erreichen. Man nimmt nur an, daß der zweite Wert sich ihr mehr nähern wird als der erste. Trägt man die erhaltenen Werte in ein Koordinatensystem, den Sauerstoff als Abszisse und die Kohlensäure als Ordinate, verbindet beide Punkte mit einer Geraden und verfolgt diese über den zweiten Punkt hinaus, so wird sie den Wert des Sauerstoffs und der Kohlensäure des venösen Gemisches bei einem gegebenen Punkt erreichen.

Wenn man nun in dem zweiten und dritten Sack die Konzentration von Sauerstoff, CO_2 und Stickstoff sehr verändert, so erhält man zwei andere Gerade, die sich alle in einem Punkt schneiden. Dieser Punkt entspricht den Werten des venösen Gemisches. Wir werden an einem Beispiel die verschiedenen Punkte erläutern. Es ist aus den Untersuchungen bei der Andenexpedition entnommen und in Abb. 91 dargestellt. Da die Experimente in 4000 Meter Höhe gemacht wurden, ist es nicht erstaunlich sehr niedere Werte an Sauerstoff und Kohlensäure zu finden.

Der Sack 1 enthält ein Gemisch mit 5 mm CO_2 -Spannung und 23 mm Sauerstoffspannung. Die Probe aus der ersten Expiration ergibt: $\text{CO}_2 = 24,5$ mm, $\text{O}_2 = 34$ mm; die der zweiten Expiration $\text{CO}_2 = 28,5$ mm, CO_2 und $\text{O}_2 = 32,2$ mm. Der zweite Sack enthält dieselbe Luft wie der erste, nur hat man noch etwas Stickstoff hinzugefügt. Er ist also ärmer an Sauerstoff. Das Intervall zwischen erster und zweiter Expiration ist diesmal 8 Sekunden.

Erste Probe .	.20,4	CO_2	31,1	O_2 .
Zweite Probe	.25,8	CO_2	31,8	O_2 .

Der dritte Sack enthielt reinen Stickstoff. Das Intervall betrug 6 Sekunden vor der ersten und 5 Sekunden vor der zweiten Expiration.

Erste Probe .	.17,6	CO_2	20,6	O_2 .
Zweite Probe	.20,5	CO_2	23,2	O_2 .

An Abb. 87 sieht man, daß die drei Geraden sich genau in dem Punkte treffen, der dem Kohlensäureniveau des venösen Gemisches entspricht und der nach der Methode von HENDERSON direkt gefunden wurde.

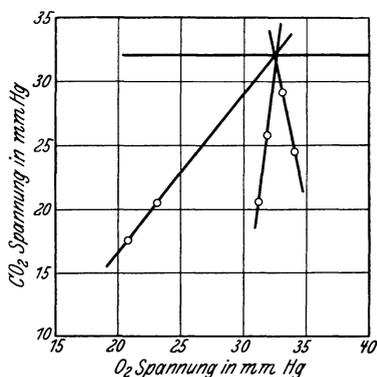


Abb. 91. Methode von REDFIELD, BOCK und MEAKINS zur Bestimmung der CO_2 -Spannung im venösen Blut.

Einige Autoren haben sich anderer Gase als der Kohlensäure und des Sauerstoffes bedient, so beschrieb BERNSTEIN eine Technik mit reinem Stickstoff, ebenso BARCROFT, ROUGHTON und SHOJI (1921).

KROGH und LINDHARD haben das Protooxyd des Stickstoffes benutzt. Wir geben kurz die Technik an, die in den Händen der Autoren 1912 zu den interessantesten Resultaten geführt hat. Man fügt zu einem Sackinhalt von reinem Sauerstoff oder atmosphärischer Luft eine genügend große Menge Gas. Die Versuchsperson atmet tief ein und expiriert dann mindestens dreimal hintereinander, damit die Lungen ganz von diesem Gemisch durchdrungen werden. Nach einer 4. Expiration atmet der Patient nur halb aus und eine Probe dieser Luft wird auf ihren Gehalt an Protooxyd des Stickstoffes untersucht. Dann wird die Atmung 10—15 Sekunden angehalten und schließlich die zweite Hälfte der Luft tief ausgeatmet. Davon wird wieder eine Probe analysiert.

Wenn man das Protooxyd der beiden Proben und die Gesamtmenge der in den Lungen enthaltenen Luft bestimmt, weiß man wieviel Stickstoff aufgenommen wurde. Da man außerdem die Löslichkeit dieses Gases im Blut kennt und annimmt, daß das Blut beim Verlassen der Lungen entsprechend dem Partialdruck in den Alveolen gesättigt ist, so kann man die Menge Blut errechnen, die in einem gegebenen Intervall die Lungen passiert hat.

Das eben Angegebene zeigt schon, zu wieviel Irrtümern diese Methode Anlaß geben kann. Der erste Einwand ist, daß die Versuche mindestens 30 Sekunden in Anspruch nehmen, daß in dieser Zeit schon mit Stickstoff beladenes Blut wieder die Lungen passieren kann und daß die Resultate dadurch falsch werden.

LILJESTRAND hat in den letzten Jahren jedoch viel aus der Arbeit entnommen. (LILJESTRAND und ZANDER 1926, 1928; JARISCH und LILJESTRAND 1927; BJERLÖW und LILJESTRAND 1927, V. EULER und LILJESTRAND 1927.)

Y. HENDERSON und HAGGARD haben ebenfalls die Anwendung der verschiedensten Gase versucht und nach langen und interessanten Versuchen eine Technik mit Äthyljodit angewandt. Wir können hier auch nicht im Einzelnen darauf eingehen. Sie beruht auf drei Tatsachen: 1. Das Volumen der Inspirationsluft pro Minute. 2. Die Konzentration des Äthyljodit in dieser Luft. Die Konzentration des Äthyljodit in der Expirationsluft. 3. Seine Konzentration in der Alveolarluft. Aus den drei ersten Angaben erhält man die Menge des in der Minute absorbierten Äthyljodits. Dieser Wert dividiert durch die Konzentration im arteriellen Blut (die man aus der Alveolarluft ableiten kann) ergibt das Volumen an Blut, das in einer Minute die Lungen passiert.

Diese Methode gibt bei Normalen anscheinend zu hohe Werte, 8—10 Liter Blut.

Wir glauben, daß, wenn man sich nicht an ebenso große Vorsichtsmaßregeln hält wie bei den anderen Methoden, diese Technik auch zu falschen Resultaten führen kann. Wir glauben auch, daß die Vereinfachungen, die Y. HENDERSON für die Bestimmung der Alveolarluft angegeben hat, so gute Dienste sie bei einigen Kranken leisten, bei anderen doch zu falschen Werten führen können.

Y. HENDERSON und HAGGARD nehmen eine Probe vom Ende einer normalen Expiration und glauben, daß sie so die wahre Alveolarluft bestimmen. Man kann in den Kliniken sich dieser Meinung nicht anschließen und auch wir im Laboratorium können uns nicht der Meinung von L. BINET und BOUTHILLIER (1929) anschließen, die sagen, daß sie bei dieser Technik die wahre Alveolarluft mit einem mittleren Luftstrom von 300 cm³ erhalten. Auch haben zwei Autoren (MOBITZ und KININMONTH) mit dieser Methode die Kreislaufbeschleunigung bei Anämischen nicht feststellen können. Alle beide haben dieselben Werte gefunden wie bei Normalen und damit haben sie sich in Widerspruch zu allen anderen Autoren gesetzt, die eine Kreislaufbeschleunigung bei Anämischen fanden, mittels anderer Methoden (STEWART, LUNDSGAARD, HARROP, DAUTREBANDE, HARRISON und BLALOCK).

KININMONTH meint, daß man das dadurch erklären kann, daß das Äthyljodit im Blut von Anämischen weniger löslich sei. Diese Angabe ist jedoch durch nichts erwiesen.

Es gibt jedoch noch eine andere Erklärung. Verschiedene Autoren haben gezeigt, daß während der Einatmung von Äthyljodit in der üblichen Konzentration das venöse Blutgemisch etwa 30% des im arteriellen Blut enthaltenen Äthyljodits zu den Lungen zurückbringt. Bei einer gesunden und in Ruhe befindlichen Versuchsperson beeinträchtigt das die Genauigkeit der Methode nicht, denn es tritt keine Akkumulation im Blut auf. Das Äthyljodit ist im Organismus zerstört und wenn einmal eine bestimmte Zerstörungsschwelle erreicht ist, bleibt die Schwelle des zurückgekehrten Stoffes gleich, bei einer bestimmten Konzentration kann man also den so entstandenen Fehler korrigieren.

Aber es ist wahrscheinlich, daß die Wichtigkeit des venösen Rückflusses mit der Geschwindigkeit des Blutes variiert. Nehmen wir an, daß bei den Anämien, bei denen schon in der Ruhe ein Debit von 20 Liter in der Minute erreicht wird, das venöse Blut zu den Lungen mit einer anormalen Menge Äthyljodid zurückfließt, so wird die alveoläre Konzentration sich erhöhen und dadurch der Nenner der Gleichung $\frac{\text{Äthyljodid absorbiert}}{\text{Äthyljodid alveolär}}$ was die tatsächliche Beschleunigung des Blutstromes verschleiert.

Die Methode mit Äthyljodid ist in den letzten Jahren von MOBITZ, CULLIS, RENDEL und DAHL, DAVIES und GILCHRIST, ROSEN und WHITE, STARR und GAMBLE, KININMONT, WRIGHT und KREMER angewandt worden. Einzelheiten über diese Methode findet der Leser bei L. BINET und BOUTHILLER 1929.

VI. Methoden, um das Säure-Basen-Gleichgewicht des Organismus zu bestimmen.

Man kann diese Methoden in 2 Gruppen einteilen. In die erste gehören die verschiedenen direkten Bestimmungen des p_H des Blutes, von dem man annimmt, daß es dasselbe wie das p_H der Gewebe ist. Die zweite Gruppe bestimmt sekundäre Veränderungen, die einer Verschiebung des p_H folgen (Ammoniakausscheidung, Säuregehalt des Urins, CO_2 alveolär). Die Beobachtung dieser funktionellen Störungen genügt in den meisten Fällen, um die Anomalie der Reaktion des Blutes festzustellen. Sie setzt jedoch die Intaktheit der angegebenen Funktion voraus.

Die ersteren scheinen empfindlicher als die zweiten, sie sind unabhängig von funktionellen Störungen der p_H -Regulation und messen eine Alkalose oder Acidosis quantitativ.

Diese direkten Methoden lassen sich in zwei Unterabteilungen gruppieren: 1. solche, bei denen das p_H direkt bestimmt wird und 2. solche, bei denen es errechnet wird.

In die erste Untergruppe gehören die Indicatormethoden und die Wasserstoffelektrode in die zweite die verschiedenen Methoden, die auf Bestimmung der Kohlensäure und des Bicarbonats beruhen.

A. Direkte Methoden.

1. Die Wasserstoffelektrode.

Taucht man ein Metall in eine Lösung desselben Metalles, so strömen Ionen von dem Metall in die Lösung hin, bis ein Gleichgewicht erreicht ist. Dadurch entsteht ein Strom, den man elektrometrisch messen kann und aus dem man mittels einer bestimmten Formel die in der Lösung enthaltenen Ionen berechnen kann. Benutzt man an Stelle eines Metalles einen Niederschlag von reinem Wasserstoff in einer Lösung die ebenfalls Wasserstoffionen enthält, so tritt dasselbe Phänomen auf. Die Geschwindigkeit, mit der die Ionen in die Lösung auswandern, hängt von der ursprünglichen Wasserstoffionenkonzentration ab und man kann ihren Säuregrad bestimmen. Der Wasserstoff wird in großer Menge von fein verteiltem Platin absorbiert und man erhält leicht einen Niederschlag von reinem Wasserstoff. Diese Methode ergibt die Normalwerte, denen die colorimetrischen Methoden als Kontrolle dienen. Mit ihrer Hilfe ist es auch HASSELBACH gelungen, die enge Beziehung festzustellen, die im Blut zwischen der Wasserstoffionenkonzentration und dem Verhältnis von H_2CO_3 zu $NaHCO_3$ besteht.

Man kann jedoch nicht mit ihr das p_H des Gesamtblutes bestimmen. Das Hämoglobin wird von dem reinen Wasserstoff stark reduziert und man weiß, daß reduziertes Blut viel alkalischer ist als sauerstoffreiches.

Treibt man jedoch den Sauerstoff aus dem Plasma allein aus, so wird das Resultat nicht verändert, so daß man die Methode sehr gut für das Plasma anwenden kann (PARSON 1917).

Man muß jedoch eine Korrektur vornehmen, für die Kohlensäurespannung in dem Wasserstoffmilieu.

In den letzten Jahren sind viele Methoden beschrieben worden zur Bestimmung des p_H in kleinen Quantitäten von biologischen Flüssigkeiten. Eine Elektrode von SANNIÉ (1924), von ETIENNE, VERAÏN und BOURGÉAUD (1925), die Quinhydronelektrode von

BILLMAN, die ein sehr reines Produkt erfordert (1921). Seit einigen Jahren bedient man sich immer mehr einer Glaselektrode von HAKER und KLEMENZIEWICZ (1909). Sie scheint ausgezeichnete Resultate zu geben (BAYLISS, KIRRRIDGE und VERNEY 1926), jedoch spielt die Natur des Gases eine große Rolle (CLARK 1928).

Es ist zu wünschen, daß trotz der Anstrengungen mancher Autoren die colorimetrischen Methoden aus einem berechtigten Mißkredit zu retten, man immer mehr zu der elektrometrischen Methode zurückkehren möge, die doch immer die Grundmethode bleiben wird. Auch verlangt sie nicht mehr Erfahrung oder Genauigkeit als irgendeine colorimetrische Methode.

2. Indikatormethoden.

Diese Methoden dienen zur Bestimmung entweder des p_H von unter Paraffin aufgefangenen Blutes oder eines Blutdialysates. Das Prinzip der Methode beruht darauf, daß es Reagenzien gibt, die, je nach dem p_H , verschiedene Farbtöne haben. Man benutzt also Reagenzien, die diese Eigenschaft bei einem p_H von 6,5—8,0 haben.

Es gibt die verschiedensten Methoden, die mit mehr oder weniger Glück in den letzten Jahren angewendet worden sind. BAYLISS (1922) setzt dem Plasma eine gewisse Menge von neutralem Rot zu und vergleicht dann die Farbe mit Vergleichslösungen von Phosphaten, die ebenfalls Neutralrot enthalten. MICHAELIS und CLARK benutzen ungefähr denselben Vorgang.

Lange Zeit benützte man gerne die Methode von CULLEN (1922), die vom selben Prinzip ausgeht. CULLEN bestimmte das p_H von verschiedenen Proben von Plasma mittels einer Vergleichslösung von Phosphaten, dann verglich er die so erhaltenen Werte mit elektrometrisch erhaltenen aus denselben Plasmamengen. Die auf colorimetrischem Wege erhaltenen Resultate waren im allgemeinen 0,19 höher als die elektrometrisch gewonnenen. Der Autor bringt diesen Korrekturfaktor, ebenso wie einen anderen für die Temperatur in Rechnung. Ein Kubikzentimeter ohne Kohlensäureverlust gewonnenen Blutes wird unter Paraffin mit 14 cm³ einer 0,9%igen NaCl-Lösung und 5 Tropfen 0,4%iger Sulfo-phenolphthaleinlösung gemischt. Die Farbe dieser Mischung wird mit einer Reihe von Vergleichslösungen in einem CLARKSchen Komparator verglichen. Dabei wird ein Röhrchen mit 1 cm³ Plasma und derselben NaCl-Lösung, aber ohne die Farbstofflösung, hinter das Vergleichsröhrchen gesetzt, um den Einfluß der Eigenfarbe des Plasmas auszuschalten. Die Vergleichslösungen folgen sich in einem Intervall von 0,05 p_H und die Methode ist auf 0,02—0,03 p_H genau für zwei verschiedene Proben desselben Plasmas.

Zur Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration nach CULLEN braucht man folgende Lösungen:

1. Bidestilliertes Wasser,
2. eine Lösung von $PO_4Na_2Hn/15$,
3. eine Lösung von $PO_4KHn_2/15$,
4. eine Lösung von 0,9% NaCl.

Die Verhältnisse der Phosphate bei verschiedenem p_H sind folgende:

$PO_4 Na_2H$	$PO_4 KH_2$	p_H der Mischung
61,1	38,9	7,0
63,9	36,1	7,05
66,6	33,4	7,10
69,2	30,8	7,15
72,0	28,0	7,20
74,4	25,6	7,25
76,8	23,2	7,30
78,9	21,9	7,35
80,8	19,2	7,40
82,5	17,5	7,45
84,1	15,9	7,50
85,7	14,3	7,55
87,0	13,0	7,60
88,2	11,8	7,65
89,4	10,6	7,70
90,5	9,5	7,75
91,5	8,5	7,80

Eine gewisse Schwierigkeit ist die Herstellung einer NaCl-Lösung von 0,9% bei einem p_H von ungefähr 7,4. Man benutzt ein Röhrchen nach PYREX, das wie nachfolgend beschrieben, vorbereitet ist. Dazu fügt man 10 Tropfen Farbflüssigkeit und das Paraffin. Dann wird mit einer erst in destilliertem, dann in bidestillierten Wasser gewaschenen, dann getrockneten Pipette 20 cm^3 der NaCl-Lösung hinzugefügt, die Spitze der Pipette taucht dabei in die Farbstofflösung bis auf den Grund ein. Je nach dem Säuregehalt der Lösung tritt ein mehr oder weniger intensiver Umschlag ein. Man muß durch tropfenweises Zersetzen der NaCl-Lösung versuchen ihn bis zu einem Wert von p_H 7,4 oder 7,6 zu bringen.

Im Moment des Einführens des Plasmas in die Mischung muß man darauf achten, daß man keinerlei Manipulation vornimmt, die den Austausch von CO_2 begünstigen; z. B. eine zu bruske Aspiration des Serums.

Wir wollen kurz hier angeben, welche anderen Punkte bei der colorimetrischen Bestimmung genau zu beachten sind.

1. Destilliertes Wasser ist sauer, man muß bi- oder sogar tridestilliertes verwenden.
2. Dieses Wasser muß in Pyrexröhrchen oder paraffinierten Flaschen aufgehoben werden.
3. Die ersten und die letzten Mengen des Destilates sollen immer weggeschüttet werden.
4. Man soll feststellen, ob nicht das Paraffin an sich schon das Farbmittel verändert.
5. Man muß darauf achten, das zur Bestimmung dienende Gefäß nicht zu schütteln, auch nicht bevor das Plasma zugesetzt wird, da schon ein geringes Schütteln an der Luft genügt, um den Farbstoff zu verändern.

6. Es besteht ein deutlicher Einfluß der Temperatur auf das Ablesen des p_H . Man muß darauf achten, daß in dem Vergleichsrohr und in dem mit dem Plasma Temperaturgleichheit besteht. Man stellt z. B. folgende Schwankungen fest:

bei 17,5°	7,72	bei 24°	7,66
bei 19°	7,63	bei 21°	7,62.

7. Die Pipetten, deren man sich bedient, sollen in destillierten und in bidestilliertem Wasser gewaschen und dann an der Flamme und nicht mit Alkoholäther getrocknet sein.

8. Die angewendeten Röhrchen müssen denselben Querschnitt haben.

9. Sie müssen trocken sein. Das Austrocknen ist manchmal sehr schwierig. Man muß sie zunächst am Gas trocknen, dann noch den letzten Rest von Feuchtigkeit auswischen, da er durch seinen Säuregehalt den Farbstoff schon verändern kann; deshalb zieht man sie nochmals durch die Flamme und läßt in das Innere einen heißen Luftstrom zirkulieren. Dann wird die Öffnung sofort mit einem Stanniolpapier verschlossen und abgekühlt.

Die Methode von HASTINGS und SENDROY (1924) versucht die CULLENSche Methode zu vereinfachen. Die Vergleichsröhrchen können sich theoretisch einige Monate halten. Für jede p_H -Vergleichung ist ein saures und ein alkalisches Röhrchen da. Das Ablesen geschieht bei 38°, es ist also keine Korrektur notwendig. Wir geben die Tabelle mit den Angaben der Verhältnisse von sauren und alkalischen Lösungen um die Farbe für ein gewisses p_H zu erhalten.

Alkalische Lösung = 0,01 n NaOH, saure Lösung = 0,0001 n HCl.

Phenolrot zu 0,1%; 15 cm^3 dieser Lösung in 200 cm^3 aufgelöst.

Flüssigkeit zur Verdünnung des Plasmas: 0,9 g NaCl werden in 20–30 cm^3 frisch abgekochten destillierten Wassers aufgelöst in einem geeichten Behälter von 100 cm^3 . Dann fügt man 10,5 cm^3 der verdünnten Phenolrotlösung hinzu und füllt mit destilliertem Wasser bis zur Marke auf. Die NIOO-Lauge wird tropfenweise zugesetzt bis das p_H von 7,4 erreicht ist.

Das Blut wird wie bei der Methode nach CULLEN vorbereitet.

In ein erstes Versuchsrohr gießt man 10 cm^3 der salzigen Indicatorlösung. In ein zweites Röhrchen 10 cm^3 der NaCl-Lösung zu 0,9%. Jedem Röhrchen wird 0,5 cm^3 mit Oxalat versetztem Plasma zugegeben. Man gießt erhitztes Paraffin in das erste Röhrchen und schüttelt, wenn es erkaltet ist, durch. Dann werden die Farben verglichen, nachdem die Röhrchen in einem Wasserbad von 38° gewesen sind. Bei der Vorbehandlung der Röhrchen und der Lösungen muß dieselbe Vorsicht wie bei der Methode von CULLEN beobachtet werden.

HAWKINS (1923) wendet eine Methode an, die sehr ähnlich der von CULLEN ist, die aber den Vorzug hat mit ganz kleinen Mengen zu arbeiten (0,25 cm^3).

Die Methode von MYERS, SCHMITZ und BOCHER (1923) ist ebenfalls ähnlich, sie wendet ein Microcolorimeter an.

Röhrchen der alkalischen Serie		Röhrchen der sauren Serie		
cm ³ Indicator- lösung	cm ³ alkalische Lösung	p _H	cm ³ Indicator- lösung	cm ³ saure Lösung
0,25	24,75	6,70	2,25	22,75
0,28	24,72	6,75	2,22	22,78
0,31	24,69	6,80	2,19	22,81
0,34	24,66	6,85	2,16	22,84
0,38	24,62	6,90	2,12	22,88
0,42	24,58	6,95	2,08	22,92
0,46	24,54	7,00	2,04	22,96
0,50	24,50	7,05	2,00	23,00
0,55	24,45	7,10	1,95	23,05
0,60	24,40	7,15	1,90	23,10
0,65	24,35	7,20	1,85	23,15
0,71	24,29	7,25	1,79	23,21
0,77	24,23	7,30	1,73	23,27
0,84	24,16	7,35	1,66	23,34
0,90	24,10	7,40	1,60	23,40
0,97	24,03	7,45	1,53	23,47
1,04	23,96	7,50	1,46	23,54
1,11	23,89	7,55	1,39	23,61
1,18	23,82	7,60	1,32	23,68
1,25	23,75	7,65	1,25	23,75
1,32	23,68	7,70	1,18	23,82
1,39	23,61	7,75	1,11	23,89
1,46	23,54	7,80	1,04	23,96
1,53	23,47	7,85	0,97	24,03
1,60	23,40	7,90	0,90	24,10
1,67	23,33	7,95	0,83	24,17
1,73	23,27	8,00	0,77	24,23

Die Methoden von LÉVY, ROWNTREE und MARRIOTT (1915) und die von DALE und EVANS (1920) gehören in eine andere Gruppe (Dialysate). Sie bestimmen das p_H des Gesamtblutes was man mit den colorimetrischen Methoden wegen des vorhandenen Hämoglobin nicht tun kann. Um diese Schwierigkeit zu umgehen wird das Blut durch einen Kollodiumsack filtriert, der in einem Versuchsröhrchen in Wasser aufgehängt ist. Das p_H des Wassers steigt sich dann und wird bald konstant. DALE und EVANS haben diese Methode 1920 wieder aufgegriffen und sie dahin abgeändert, daß das Dialysat ebenso wie das Blut nicht mit Luft in Berührung kommen, so daß das Verhältnis H₂CO₃: NaHCO₃ dasselbe wie im Plasma ist; die Lösung in die das Blut dialysiert ist 0,8% NaCl. Nach 20 Minuten wird zu dem farblosen Dialysat Neutralrot oder Phenolsulfonaphthalein hinzugefügt und die Farbe mit Phosphatvergleichslösungen verglichen. Das p_H des Blutes nach der Methode von DALE-EVANS ist 0,20 höher als das elektrometrisch bestimmte. CONWAY und BAYLS (1923) können diesen Unterschied nicht finden. LINDHARD hat 1920 eine Methode beschrieben, die auf demselben Prinzip beruht.

Alle Indicatormethoden geben vergleichende Bestimmungen interessanter Werte, die absoluten Werte können sich jedoch beträchtlich vom wirklichen p_H des Blutes entfernen.

3. Methoden, die auf der Bestimmung der Bicarbonate beruhen.

Wie in dem vorhergegangenen Teil dieser Arbeit beschrieben worden ist, hängt die Reaktion des Blutes von dem Verhältnis der freien und der gebundenen Kohlensäure ab. Die drei Faktoren, die bei Veränderungen des Säure-Basengleichgewichtes immer in Beziehung bleiben, sind: p_H, H₂CO₃ und NaHCO₃. Kennt man zwei von diesen Faktoren, so kann man den dritten leicht errechnen.

Darauf haben sich verschiedene Methoden begründet, die man in zwei Gruppen unterscheiden kann.

- a) Man mißt das p_H und NaHCO_3 , dabei ist H_2CO_3 unbekannt.
 b) Man kennt H_2CO_3 und NaHCO_3 und errechnet daraus das p_H .
 a) Wenn H_2CO_3 nicht bekannt ist: VAN SLYKE hat 1922 gezeigt, daß, wenn man das p_H und die Gesamtmenge der Kohlensäure (H_2CO_3 und NaHCO_3) kennt, so kann man die Werte von freier und gebundener Kohlensäure errechnen.

Auf Tabelle 55 sind die Werte der gebundenen Kohlensäure bei verschiedenen p_H im Gesamtblut und im Plasma angegeben (VAN SLYKE).

Mit Hilfe dieser Methode kann man also bei bekanntem p_H die Bicarbonate und die Kohlensäurespannung feststellen. Die Methode schließt jedoch in sich eine colorimetrische oder elektrometrische Bestimmung, deren Genauigkeit im Vergleich zu den kleinen Veränderungen im Organismus sehr grob ist.

Um die Gesamtkohlensäure in einer bestimmten Menge Blutes zu bestimmen, benutzt man im allgemeinen eine volumetrische Methode. NaHCO_3 und H_2CO_3 werden in Volumenprozent bestimmt in den oben schon angegebene Apparaten.

Andere Autoren beschränken sich darauf, die Bicarbonate titrimetrisch zu bestimmen. Mittels eines bekannten p_H und unter Benutzung der Tabelle 55 bestimmen sie dann den Wert der Kohlensäure.

VAN SLYKE, STILLMANN und CULLEN haben 1919 eine Methode veröffentlicht, die späterhin noch von VAN SLYKE (1922) abgeändert worden ist, und die verbunden mit anderen Bestimmungen für das Plasma angewendet werden kann; die titrimetrische Methode VAN SLYKES bedient sich derselben Verdünnungen wie die colorimetrische Methode CULLENS. Eine bestimmte Menge Plasma wird durch Zusatz einer bekannten Menge Salzsäure von seinem Bicarbonat befreit; diese saure Lösung wird dann an der Luft 2 Minuten lang geschüttelt, um die freie Kohlensäure auszutreiben. Dann titriert man nach Zusatz von einem Indicator (Phenolrot) in die Lösung die notwendige Menge NaOH bis zu dem ursprünglichen p_H -Wert, den man in einer anderen Plasmaprobe mit der colorimetrischen Methode von CULLEN festgestellt hatte. Die Differenz der angewandten Mengen von HCl und NaOH entspricht dann der Menge von NaHCO_3 die sich im Plasma befand. STILLMANN (1919) hat auf die Identität der Resultate von titrimetrischer und volumetrischer Bestimmung hingewiesen.

Tabelle 55. Die Menge der CO_2 in Form von BHC_3 bei verschiedenem p_H im Gesamtblut und im Plasma (VAN SLYKE).

p_H — φ	Gesamtblut %	Plasma oder Serum %
	CO ₂ in Form von Bikarbonaten	
7,0	87,6	88,5
7,1	89,9	90,9
7,2	91,8	92,7
7,3	93,4	94,1
7,4	94,8	95,3
7,5	95,8	96,2
7,6	96,6	97,0
7,7	97,3	97,6
7,8	97,8	98,1

Da bei dieser Bestimmung alle Säuren und Basenlösungen in einer 0,9% NaCl -Lösung hergestellt sind, die die angewandte Verdünnung auch für die CULLENSche Methode ist, so kann man leicht diese beiden Methoden benutzen, um das p_H sowie die Kohlensäurespannung zu bestimmen.

Die Methode von GUILLAUMIN ist eine Modifikation der titrimetrischen und colorimetrischen Methode, die eben beschrieben worden ist.

b) Wenn H_2CO_3 bekannt ist. In diese Gruppe gehören alle Methoden die das p_H bestimmen mittels des Verhältnisses von H_2CO_3 zu NaHCO_3 und der HASSELBACHSchen Formel. Hier gehören hin alle Bestimmungen der Alkalireserve oder der Dissoziationskurve der Kohlensäure im Blut oder im Plasma. Mittels dieser Methode kann man das p_H einer organischen Flüssigkeit in vitro und in vivo bestimmen.

1. *In vitro* — Die älteste der angewandten Methoden geht auf VAN SLYKE und CULLEN zurück (1917) in ihren ersten Veröffentlichungen über die Acidose. Sie hat große Dienste geleistet, muß aber jetzt durch genauere Methoden ersetzt werden. Das Blut wurde aus der Armvene entnommen und sofort unter Paraffin zentrifugiert. 1 cm³ des Plasmas wurde dann in ein Ionometer gebracht bei einer Spannung von 40 mm Hg Kohlensäure; dann wurde die gesamte Kohlensäure des Plasmas ausgetrieben. Die normalen Grenzen für die gesamte Kohlensäure im Blut sind 53 zu 78 Volumenprozent. Die Ungenauigkeit dieser Methode besteht darin, daß sie den Wechsel der Chlorionen im Moment der Blutentnahme nicht in Betracht zieht, und daß sie die Pufferfähigkeit des Blutes nicht bestimmt, da die roten Blutkörperchen im Moment des Gleichgewichtes bei 40 mm Hg CO₂ fehlen. Trotzdem hat sie VAN SLYKE und seinen Schülern bei dem Studium des Diabetes zu interessanten Resultaten verholfen.

Die einzigen Methoden dieser Kategorie, die relativ genaue Resultate geben, sind diejenigen, die die Gesamtkohlensäure im Blut oder im Plasma bestimmen und das p_H mittels der HASSELBACHschen Formel errechnen. Das ist die ursprüngliche Methode von CHRISTIANSEN, DOUGLAS und HALDANE.

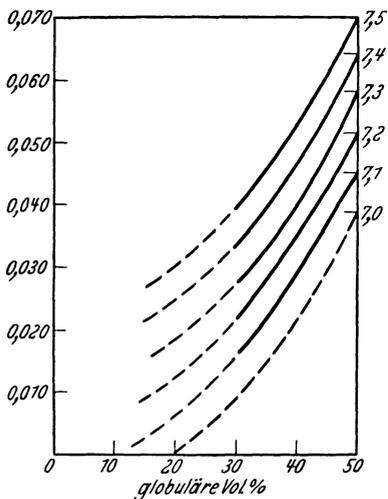


Abb. 92. Diagramm nach PETERS, BULGER und EISENMAN.

Wenn auch jedermann heute annimmt, daß im Plasma $p_{K_1} = 6,1$ ist, so ist dieser Wert jedoch für das Gesamtblut noch nicht genau bestimmt. HASSELBACH fand 1916—1917, daß in Lösungen von Bicarbonat p_{K_1} mit der Konzentration des Bicarbonates variiert und daraus schloß er, daß dasselbe für das Blut gelten würde.

MIROY (1917), PARSONS (1919—1920), MICHAELIS (1920) schlossen dagegen, daß p_{K_1} im Blut konstant sei. WARBURG (1922) hat diese Frage experimentell und theoretisch wieder aufgenommen und wir geben eine kurze Zusammenfassung.

DONEGAN und PARSONS (1918—1919) bestimmten das p_H des Blutes elektrometrisch und fanden Werte, die etwas über denen mit der HASSELBACHschen Formel errechneten lagen, wobei sie zum Ausrechnen $p_{K_1} = 6,1$ angenommen hatten. Das elektrometrisch gemessene p_H ist in Wirklichkeit das p_H des Plasmas (PARSONS) und das p_H der roten Blutkörperchen ist unter physiologischen Kohlensäurespannungen niedriger als das des Plasmas (MICHAELIS

und DAVIDOF 1912, CONWAY und STEVEN 1922, CAMPBELL und TOULTON 1920—1921, DONEGAN und PARSON 1918—1919). Daraus folgt, daß das Verhältnis H₂CO₃ zu NaHCO₃ der Blutkörperchen von dem des Plasmas sich unterscheidet. Das p_H des Blutes liegt also zwischen dem p_H des Plasmas und dem der Blutkörperchen.

Andererseits kann man nicht annehmen, daß p_{K_1} variiert; denn daraus folgte eine Variation der Dissoziationskonstanten der H₂CO₃ und der NaHCO₃. Ist die Menge an Bicarbonat im Plasma eines Blutes von bekannter Kohlensäurespannung und Bicarbonat regelmäßig höher als das des Gesamtblutes, so genügt es, als Wert für p_{K_1} verschiedene Zahlen zu nehmen, z. B. 6,1 für das Plasma und 6,14 für das Blut, dann erhält man ein p_H des Blutes das identisch ist mit dem des Plasmas, welches schließlich für das Gewebe das allein bedeutende ist.

In der Praxis hat sich diese Behauptung nicht ganz bewiesen, verschiedene Faktoren treten auf, um bei konstantem p_H die Konzentration an Bicarbonat im Plasma und in den Blutkörperchen zu verändern, nämlich: 1. die Menge an gelöster Kohlensäure im Blut, die mit der Menge des Plasmas variiert, 2. die Menge an gebundener Kohlensäure in den Blutkörperchen, die wiederum von der Anzahl der Blutkörperchen und dem p_H abhängt.

Daraus folgt, daß wenn man z. B. $p_{K_1} = 6,14$ für das Gesamtblut annimmt, man nicht immer konstante Werte für Plasma und Gesamtblut findet. Manchmal ist das p_H höher, manchmal niedriger als das p_H des Plasmas. Mit anderen Worten, es besteht nicht dauernd die Differenz von 0,04 zwischen p_{K_1} des Plasmas und des Blutes.

Man kann daraus jedoch nicht schließen, daß diese Differenz an eine Variation von p_{K_1} gebunden ist. In Wirklichkeit besteht nur eine Variation der Faktoren, die das Verhältnis von H_2 , CO_3 zu $NaHCO_3$ bedingen. 1. In der Masse der Blutkörperchen, 2. dem p_H , 3. der variablen Verteilung des Bicarbonates und der Kohlensäure im Plasma und in den Blutkörperchen. Das sind die Variationen zwischen Säure und Basenverhältnis, die die wechselnden Werte von p_{K_1} bedingen (WARBURG).

Ein Beispiel soll einen Begriff von diesen Variationen geben. Bringt man zwei verschiedene Blutproben auf dasselbe p_H und auf dieselbe Kohlensäurespannung, so daß sie dieselbe Menge Bicarbonat enthalten, und enthält das eine Blut 50% das andere nur 20% rote Blutkörperchen, so ist es klar, daß das Plasma des einen viel alkalischer sein muß als das des anderen. Da im ersten Falle eine beträchtliche Menge roter Blutkörperchen da ist, deren p_H niedriger ist als das des Plasmas, so muß das Plasma eine größere Menge Bicarbonat enthalten. Man müßte also, um in diesem Falle ein identisches p_H des Plasmas und des Blutes zu erhalten, p_{K_1} einen höheren Wert geben als bei dem anämischen Blut.

Die Gesetzmäßigkeit dieser Veränderungen ist von zahlreichen Autoren untersucht worden (PETERS, BULGER und EISENMANN 1923, PARSONS und POULTON 1923, VAN SLYKE, WU und MC CLEAN 1923, CULLEN und ROBINSON 1923). Die Frage scheint noch immer nicht definitiv gelöst und das Problem bleibt, ob man das Verhältnis H_2CO_3 zu $NaHCO_3$ im Plasma aus dem im Gesamtblut schließen kann und vice-versa. Man könnte dann alle Bestimmungen des p_H auf das Plasma übertragen. Ein Diagramm und eine von PETERS, BULGER und EISENMANN und von VAN SLYKE, WU und MC CLEAN ausgearbeitete Formel genügen einstweilen, bis man genaueres weiß. Das Diagramm ist in Abb. 92 dargestellt.

Δp_{K_1} stellt die Differenz dar zwischen dem $\log \frac{BHCO_3}{H_2CO_3}$ im Gesamtblut und im Plasma.

Das Volumen der Blutkörperchen kann nach diesen Autoren aus der Sauerstoffkapazität abgeleitet werden. Es genügt die Sauerstoffkapazität durch 0,45 zu dividieren.

Mit Hilfe von diesem Diagramm, das auf Grund von zahlreichen Versuchen hergestellt wurde, kann man den Wert vom p_H sehr genau bestimmen. Er ist gleich $\log BHCO_3 - \log H_2CO_3 + 6,10 + \Delta p_{K_1}$.

Wenn z. B. $\log BHCO_3 - \log H_2CO_3 = 1,200$ und das Volumen der Blutkörperchen 40% ist, und das nicht korrigierte p_H $6,10 + 1,20 = 7,300$; so ist nach dem Diagramm der Korrektionsfaktor für ein p_H von 7,3 und ein Blutkörperchenvolumen von 40' 0,047. Das korrigierte p_H für das Gesamtblut ist also 7,347.

In der Gleichung $\frac{BHCO_3}{H_2CO_3}$ ist der Nenner des Bruches nach der Gleichung $\frac{PCO_3}{760} \alpha = H_2CO_3$ ausgerechnet. α bedeutet dabei die den Löslichkeitskoeffizienten der CO_2 . Dieser Koeffizient ist jedoch nicht derselbe für das Plasma und die Blutkörperchen und der mittlere Löslichkeitskoeffizient des Blutes wird von dem Verhältnis der beiden abhängen. Der Löslichkeitskoeffizient der CO_2 im Plasma ist bei $38^\circ = 0,975$ (BOHR) α Plasma ist demnach $0,975 \alpha$ Wasser. In den Blutkörperchen beträgt er 0,81. Da der Koeffizient für Wasser bei $38^\circ = 0,555$ ist, erhalten wir für das Plasma die Gleichung: $0,975 \cdot 0,555 = 0,540$, und für die Blutkörperchen: $0,810 \cdot 0,555 = 0,449$.

Man errechnet also die Menge der im Gesamtblut aufgelösten Kohlensäure $H_2CO_3 = 0,555 \frac{PCO_2}{760} (0,975 \text{ Volumen des Plasmas}) + 0,81 (\text{Volumen der Blutkörperchen})$. Dieser Gleichung haben sich PETERS, BULGER und EISENMANN bedient, um das Diagramm der Abb. 93 darzustellen. Dieses Diagramm oder die Gleichung sind notwendig, um das p_H des Gesamtblutes genau zu errechnen.

HAGGARD und HENDERSON hatten ursprünglich den Wert des p_{K_1} im Blut auf 6,1 ausgerechnet. WARBURG glaubt, daß er 6,1 für das Plasma betrage und VAN SLYKE, WU und MC CLEAN geben 6,1 für das Plasma und 6,14 für das Gesamtblut an. CULLEN und ROBINSON schließen sich diesen Werten an. Unter physiologischen Kohlensäurespannungen 30—60 mm Hg gelten die Zahlen von VAN SLYKE heute noch.

2. In vivo. Im Verlauf dieser Arbeit hat man gesehen, daß mit Hilfe dieser Formel es nicht allein möglich ist, das p_H in vitro (das reduzierte p_H) zu bestimmen, sondern daß man auch das p_H des arteriellen Blutes ausrechnen kann, wenn man die alveoläre Kohlensäurespannung kennt.

Wenn das Atemzentrum nicht genau auf die Veränderungen des p_H eingeht, kann die Kohlensäuredissoziationskurve von den Verhältnissen „in vivo“ abweichen. Das geht aus den Einwirkungen der Puffer außer dem Bicarbonat hervor.

Wendet man unter absolut physiologischen Bedingungen die Gesamtkohlensäure (z. B. 51 Vol.-%) auf die Dissoziationskurve an, so entspricht dieser Wert der alveolären Kohlensäurespannung. Unter den pathologischen Verhältnissen einer Acidose oder Alkalose würde man jedoch einen groben Fehler begehen, wenn man auf die alveoläre Kohlensäure aus der Menge des arteriellen Bicarbonats schliesse.

Nehmen wir nun einen Fall von nicht gasförmiger Acidose. Selbst wenn die Acidose sozusagen kompensiert ist, d. h., wenn das Atemzentrum in seinen Reaktionen dem Sturz

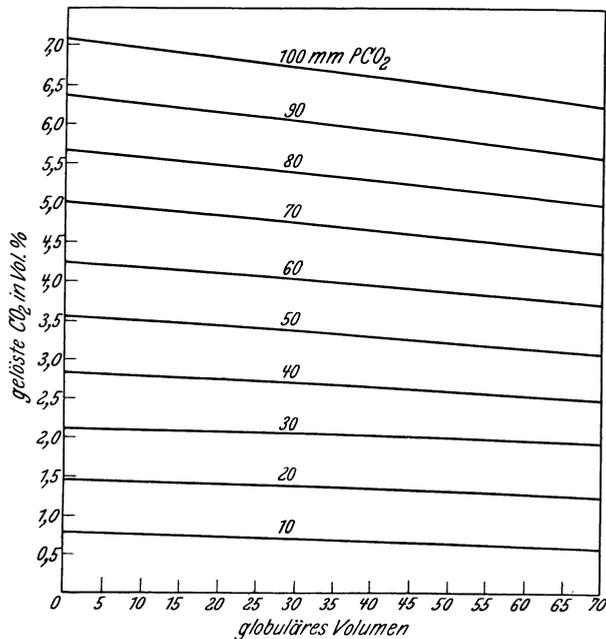


Abb. 93. Veränderungen der gelösten Kohlensäure im Gesamtblut, je nach dem globulären Volumen und der CO₂-Spannung. (PETERS, BULGER und EISENMAN.)

des p_H entspricht, so ist doch keine vollkommene Kompensation eingetreten. Wäre sie es, dann würde das Verhältnis $\frac{H_2CO_3}{NaHCO_3}$ normal werden und die Überventilation müßte aufhören, da das Atemzentrum nicht mehr auf eine Erhöhung des sauren Radikalis allein reagieren soll. Unter diesen Bedingungen wird immer ein leichter Überschuß von gelöster Kohlensäure im arteriellen Blut sein, den die Puffer bekämpfen, indem sie Bicarbonat bilden mittels ihrer alkalischen Salze und indem eine Wanderung der Cl-Ionen zu den Blutkörperchen stattfindet. Mit anderen Worten, das Bicarbonat ist nicht mehr der einzige Puffer, der gegen die Säuren wirkt, auch die anderen Puffer treten ins Spiel, um den Säuregehalt zu verringern und überschüssiges Bicarbonat zu bilden. Daraus folgt, daß die Konzentration der gesamten Kohlensäure eine höhere ist, bei der alveolären Kohlensäurespannung, als die in vitro gefundenen Werte bei demselben p_H .

Nehmen wir an, daß wie in dem schematisierten Beispiel der Abb. 94, die Dissoziationskurve durch eine Acidose erniedrigt sei, daß die alveoläre Kohlensäurespannung nur 32 mm Hg betrage. Das Blut „in vitro“ enthält bei 30 mm Hg Kohlensäurespannung 35 Vol.-% Gesamtkohlensäure, bei 40 mm 40 Vol.-%, bei 50 mm 45 Vol.-%, und die Gesamtkohlensäure des arteriellen Blutes sei 39 Vol.-%.

Dieser Wert liegt bei 32 mm alveolärer Kohlensäurespannung deutlich über der Dissoziationskurve. Das bedeutet also, daß die Acidose noch nicht vollkommen kompensiert ist durch das Atemzentrum und daß die Proteine, Phosphate und Cheorionen eingreifen,

um gegen die relative Erhöhung der gelösten Kohlensäure zu kämpfen. Hätte man die gefundenen 39 Vol.-% Kohlensäure, ohne die alveoläre Kohlensäure zu berücksichtigen, einfach auf die Dissoziationskurve angewandt, so hätte dem ein alveolärer Kohlensäurewert von 38 mm Hg entsprochen und das daraus errechnete p_H wäre 7,25 an Stelle von 7,33 gewesen.

Um das p_H mit Hilfe der HASSELBACHSchen Formel zu errechnen, muß man also die alveoläre Kohlensäurespannung kennen.

Mit diesen Worten habe ich schon 1925 diese Fragen behandelt. In einer Arbeit über die Bestimmungsmethoden des p_H hat BIGWOOD 1928 die Methoden, die die Dissoziationskurve zur Bestimmung des Bicarbonats im Blut benutzen, einer genauen Kritik unterworfen. Er gibt sogar an: „DAUTREBANDE hat ein gutes Übereinstimmen der mit colorimetrischen Methode CULLENS gefundenen p_H -Werte und dem regularisierten p_H (HASSELBACH) festgestellt“. Ich habe jedoch niemals derartige Untersuchungen gemacht und eine Übereinstimmung der Werte für das p_H nach CULLEN und dem regularisierten p_H kann in der Pathologie nicht bestehen. Was ich gezeigt habe war lediglich, daß bei einigen gesunden Individuen und in einigen wenigen Krankheitsfällen außer der Epilepsie eine Übereinstimmung der CULLENSchen Werte des p_H nach HASSELBACH (errechnet mit der alveolären CO_2 und dem direkt bestimmten arteriellen CO_2 unter Luftabschluß) besteht. Ich habe aber niemals das regularisierte p_H beim Menschen bestimmt, und ich glaube, daß ich genügend und lange genug alle Irrtumsmöglichkeiten dieser Methode erwähnt habe, um zu hoffen, daß man sie jetzt nicht mehr mit der Bestimmung des p_H aus der alveolären CO_2 und der arteriellen CO_2 „in vivo“ verwechseln wird. Diese letzte Methode verteidige ich seit 1922, während ich glaube, daß das regularisierte p_H HASSELBACHS keine absolut sicheren Werte gibt.

Das regularisierte p_H ist seit dem Aufkommen der arteriellen Punktionen veraltet. Durch diese Punktionen ist man nicht nur in der Lage, das Säurebasengleichgewicht durch eine gasometrische, elektrometrische oder colorimetrische Bestimmung des p_H zu untersuchen, sondern man kann, wenn man die alveoläre Kohlensäure kennt, auch wenn das p_H noch in physiologischen Grenzen bleibt, Störungen dieses Gleichgewichts erkennen.

Gehen wir kurz auf die verschiedenen Gleichgewichtsstörungen ein, und nehmen an, das p_H bliebe in physiologisch normalen Grenzen. Wir werden sehen, daß die Diagnose auch lediglich aus den arteriellen und den alveolären Kohlensäurewerten gestellt werden kann.

Bei der Akapnoe ist die alveoläre Kohlensäure erniedrigt, die Alkalireserve „in vitro“ sinkt nach einiger Zeit und der Wert der arteriellen Kohlensäure (gelöste und gebundene) fällt, wenn sie nach der alveolären Kohlensäure angeordnet wird auf, oder leicht unter den Wert der Alkalireserve auf der Kurve.

Bei der Hyperkapnoe steigt die alveoläre Kohlensäure, ebenso wie die Dissoziationskurve und der Wert der arteriellen Kohlensäure bezogen auf die alveoläre Kohlensäurespannung fällt bei der kompensierten Hyperkapnoe auf die Kurve, bei der akuten dagegen etwas darüber. Dieser Unterschied ist um so größer, je weiter sich das p_H von der Norm entfernt. Bei einer gegebenen alveolären Kohlensäurespannung ist also die Kurve weniger steil als in der nicht gasförmigen Alkalose.

In der nicht gasförmigen Acidose ist die alveoläre CO_2 erniedrigt, ebenso die Alkalireserve, aber im Gegensatz zu den Vorgängen bei der Akapnoe fällt der Wert der in Bezug auf die aktuelle Kohlensäurespannung angeordneten arteriellen CO_2 über die Dissoziationskurve. Für eine gegebene alveoläre Kohlensäurespannung ist diese Kurve also flacher als bei der Akapnoe.

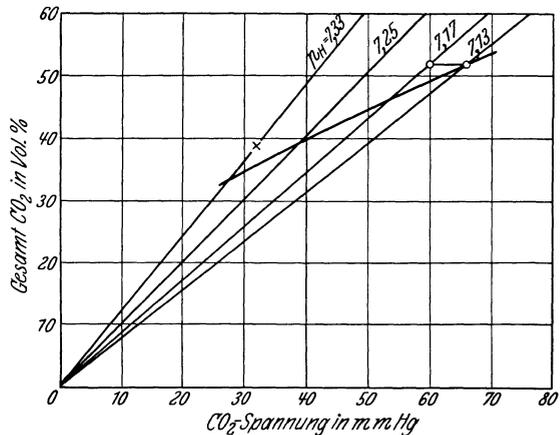


Abb 94. HASSELBACHSche Formel zur Errechnung des p_H im arteriellen und im venösen Blut.

In der nicht gasförmigen Alkalose erhebt sich die alveoläre Kohlensäure und die Dissoziationskurve, aber für eine bestimmte Alkalireserve ist die alveoläre CO_2 weniger hoch als bei der Hyperkapnoe. Und die arterielle Kohlensäure, bezogen auf die alveoläre CO_2 , fällt unter die Dissoziationskurve.

Diese Technik erlaubt auch eine andere Tatsache die ich kürzlich angegeben habe (1929), zu benutzen. Sie besteht darin, den Unterschied von CO_2 des Plasmas und den des Gesamtblutes zu bestimmen. Dieser Unterschied ist im arteriellen unter Paraffin abgenommenen Blut bei Gesunden 7 Vol.-%, 3 Vol.-% in der Akapnoe und 9 Vol.-% in der Hyperkapnoe.

Bevor man jedoch Schlüsse aus dieser Tatsache zieht, muß man sich überzeugen, daß das Blut nicht anämisch ist.

Alle diese Tatsachen erklären sich leicht aus dem, was wir über das Puffersystem des Blutes gesagt haben. Zur Verdeutlichung haben wir in einer schematischen Tafel die verschiedenen Veränderungen der arteriellen und der alveolären Kohlensäure angegeben.

Tabelle 56. Die Veränderungen der arteriellen und der alveolären Kohlensäurewerte in bezug aufeinander im Verlauf der häufigsten Gleichgewichtsstörungen.

Störung	CO_2 alveolär	CO_2 arteriell	Zwischen CO_2 des Plasmas und Gesamt CO_2 arteriell		Lage der CO_2 in bezug auf die Dissoziationskurve und CO_2 alveolär
			Unterschied	Alkalireserve	
Akapnoe	erniedrigt	erniedrigt	schwach	fällt nach einiger Zeit	auf der Kurve oder unter
Hyperkapnoe	erhöht	erhöht	groß	steigt an nach einiger Zeit	über der Kurve
Nicht gasförmige Acidose	erniedrigt	erniedrigt		erniedrigt, und zwar für dieselbe CO_2 alveolar stärker als bei der Akapnoe	über der Kurve
Nicht gasförmige Alkalose	erhöht aber für dieselbe Alkalireserve weniger als in der Hyperkapnoe	erhöht		erhöht	über der Kurve

Um das p_{H} des venösen Blutes zu bestimmen, muß man ebenfalls die Kohlensäurespannung kennen, unter der das Blut stand. Das venöse Blut enthält normalerweise 5—8 Vol.-% Kohlensäure mehr als das arterielle Blut, was natürlich den Säuregehalt stark steigern würde. Unter physiologischen Verhältnissen ist das p_{H} des venösen Blutes jedoch 0,01—0,02 niedriger als das arterielle p_{H} (PETERS, BARR und RULE 1920, PARSONS 1917, BIGWOOD 1923). Außer den gewöhnlichen Puffern muß also noch ein anderer Mechanismus eintreten um das p_{H} konstant zu erhalten, und das ist das reduzierte Hämoglobin. Deshalb ist zur Berechnung des venösen p_{H} eine Korrektur notwendig. CHRISTIANSEN, DOUGLAS und HALDANE haben schon gezeigt, daß das reduzierte Blut alkalischer ist als das sauerstoffreiche, und zwar um so mehr, je weiter die Zerstörung des Oxyhämoglobins ausgesprochen ist. Mit anderen Worten, die Dissoziationskurve des reduzierten Blutes ist steiler als die von sauerstoffreichem Blut. Das reduzierte Blut nimmt mehr Kohlensäure auf bei derselben Gasspannung und ohne Veränderung des p_{H} als das arterielle. PETERS, BARR und RULE haben ausgerechnet, daß das Blut bei 30—70 mm Hg für jedes Volumen Sauerstoff im Mittel 0,34 Vol.-% überschüssige Kohlensäure aufnehmen kann, ohne daß eine Veränderung des p_{H} auftritt. DOISY, BRIGGS, EATON und CHAMBERS finden den Wert von 0,27. Dieser Wert variiert übrigens mit der Menge von vorhandenem Hämoglobin, man kann ihn jedoch in der Klinik im allgemeinen mit 0,30 ohne allzugroßen Fehler annehmen.

Mit anderen Worten: Unter physiologischen Spannungen ist die Dissoziationskurve eines sauerstoffarmen Blutes, für jedes gebrauchte Sauerstoffvolumen um 0,30 Vol.-% steiler (höher) als die Kurve desselben Blutes bei vollkommener Sauerstoffsättigung. Um

das p_H des venösen Blutes zu erhalten, genügt es, den Wert der gesamten Kohlensäure des venösen Blutes auf die korrigierte Kurve einzutragen.

Um bei dem vorhergegangenen Beispiel zu bleiben (Abb. 94), nehmen wir einmal willkürlich an, daß das unter Paraffin entnommene venöse Armblut 52 Vol.-% Kohlensäure enthielte (gegenüber 39 im arteriellen Blut) und daß die Menge des durch die Gewebe absorbierten Sauerstoffes 9 Vol.-% sei. Die ohne Veränderung des p_H transportierte überschüssige Menge Kohlensäure ist dann $9 \cdot 0,30 = 2,7$ Vol.-%. Von der direkt im venösen Blut gefundenen Kohlensäure wird sofort 0,27 abgezogen und man erhält dann einen Wert (49,3 Vol.-%), den man auf die Dissoziationskurve des sauerstoffreichen Blutes einträgt. So erhält man die tatsächliche Sauerstoffspannung, unter der das Blut stand (59,5 mm Hg). In Beziehung zu dieser Spannung trägt man nun in die Ordinate die Zahl der gefundenen Kohlensäure ein (52 Vol.-%), die dann bei diesem Druck der wirklichen Dissoziationskurve des venösen Blutes entspricht. Das p_H ist demnach 7,17, während man ohne Berücksichtigung der Reduktion des Hämoglobins 7,13 gefunden hätte.

Auf Grund dieser Reduktion des Hämoglobins kann man sich in der Praxis der Dissoziationskurve zum Ausrechnen des venösen p_H bedienen, wenn man seinen Kohlensäuregehalt kennt. Dasselbe wäre falsch für das arterielle Blut. VAN SLYKE (1921) hat gezeigt, daß bei einer bestimmten Erhöhung der Kohlensäurespannung in vivo das Blut lediglich durch die Reduktion des Hämoglobins 80—85% der notwendigen Bicarbonatvermehrung beschaffen kann.

Die Autoren, die gezeigt haben, daß kein praktischer Unterschied zwischen arteriellem und venösem p_H besteht, sind zu dieser Feststellung auf drei verschiedenen Wegen gekommen. PARSONS mit der elektrometrischen Messung, PETERS, BARR und RULE mittels der Dissoziationskurve mit einer Korrektur wegen der Hämoglobinreduktion, BOGWOOD mit einer colorimetrischen Methode.

Diese Methoden sind durchaus nicht alle gleich genau. Die colorimetrischen und elektrometrischen Methoden erscheinen grob im Vergleich zu den feinen Veränderungen im Organismus. Eine Steigerung der alveolären Kohlensäure um 0,20% verdoppelt die Lungenventilation. Ein Sturz von 0,20% ruft Apnoe hervor (CAMPBELL, DOUGLAS und HALDANE). Nach den Zahlen von HASSELBACH und GAMMELTOFT entspricht diesem so beträchtliche Veränderungen hervorrufenden Wert eine Veränderung des p_H von 0,01.

Andererseits ist eine Acidose oder Alkalose von einiger Dauer schnell kompensiert. Unter diesen Bedingungen ist dann das p_H fast oder überhaupt normal, und man kann aus diesen Resultaten nur Schlüsse ziehen auf die vorhergegangene Gleichgewichtsstörung gegen die der Organismus angekämpft hat.

Allein die Analyse des arteriellen oder venösen Blutes auf seinen Kohlensäuregehalt und Kapazität, verbunden mit einer Analyse der Urine und der Alveolarluft gibt ein wirkliches Bild von den qualitativen und quantitativen Störungen.

Aus diesem Grund haben die funktionellen Methoden, die noch zu besprechen bleiben, eine ebensogroße Wichtigkeit als die direkten Methoden.

B. Funktionelle Methoden.

Die funktionellen Methoden haben bei weitem nicht die Genauigkeit der direkten Methoden, sie vervollständigen sie dagegen in sehr nützlicher Weise. Auch allein angewandt leisten sie in der Klinik gute Dienste zur ungefähren Feststellung des Reaktionszustandes des Organismus.

Die wichtigsten sind: 1. die Bestimmung der alveolären Kohlensäurespannung; 2. die Geschwindigkeit der Ammoniak- und Säureausscheidung im Urin; 3. der reduzierte Ammoniakkoeffizient; 4. für den Diabetes und ähnliche Acidosen die Bestimmung der Acetonkörper; 5. die Bicarbonatretenion bei der fixierten gasförmigen Acidose.

I. Alveoläre CO_2 .

Seit der Entdeckung von HALDANE und PRIESTLEY, die den konstanten Gehalt der Kohlensäure in der Alveolarluft bei einem gesunden in Ruhe befindlichen Individuum fanden, sind viele Methoden mit mehr oder weniger Erfolg versucht worden. Wir werden auf die Technik nicht eingehen.

Nach dem Gesetz der Löslichkeit der Gase, ist die alveoläre Kohlensäurespannung proportional der im arteriellen Plasma gelösten Kohlensäure. Bei konstantem p_H ist diese

Kohlensäure wieder von der gelösten Menge Bicarbonats abhängig. In der nicht gasförmigen unkompenzierten Acidose, wenn die alveoläre Kohlensäure erniedrigt ist und auch noch proportional der gelösten ist, so besteht doch nicht mehr dieselbe Beziehung zum Bicarbonat, da das pH ja vermindert ist. Das ursprüngliche Verhältnis dieser drei Faktoren wird erst wieder normal, wenn die Acidose vollkommen kompenziert ist. Es ist einerlei, welches dann die Bicarbonatkonzentration sein mag. Andererseits fällt bei einer willkürlichen Über-ventilation oder einer Sauerstoffverarmung die alveoläre und die gelöste arterielle Kohlensäure schneller als das Bicarbonat des arteriellen Blutes.

Es ist also einleuchtend, daß eine Bestimmung der alveolären Kohlensäurespannung allein kein Bild des Reaktionszustandes im Blut geben kann. Der Sturz der alveolären Kohlensäure kann sowohl die Folge einer gasförmigen Alkalose als auch einer nicht gasförmigen Acidose sein. Im ersten Fall ist er durch eine Überventilation bedingt, die eine übergrasse Menge freier Kohlensäure ausstößt, das Bicarbonat vermindert sich dann erst in zweiter Linie und als Kompensation. Im anderen Fall dagegen besteht zuerst eine Verminderung des Bicarbonates, die Überventilation ist sekundär und sie ist durch das Dazwischentreten des Atemzentrums bedingt, das auf eine Steigerung der Wasserstoffionen-konzentration mit sekundären Ausstoßen der freien Kohlensäure reagiert. Diese alveoläre Kohlensäure wird um so niedriger sein, je mehr das Bicarbonat vermindert ist, und deshalb kann in der nicht gasförmigen Acidose die alveoläre Kohlensäurebestimmung doch Aufschlüsse verschaffen über die Alkalireserve.

Bemerkungen: 1. Wenn es auch Tatsache ist, daß die alveoläre Kohlensäure von einem Tag zum anderen unter gleichen Bedingungen konstant ist, so kann sie andererseits auch bei demselben Individuum im Laufe desselben Tages sich verändern. Sie steigt sich während des Schlafes, vermutlich durch die Erschlaffung des Atemzentrums (LEATHES 1919, BASS und HERR 1922). Nach der Nahrungsaufnahme steigt sie an durch die Magensekretion, die dem Blut Säuren entzieht, dann wird sie wieder niedriger durch die Sekretion des Pankreas, das die Bicarbonatmenge des Blutes reduziert (DODDS 1921). Daraus geht auch hervor, daß der Einfluß der Nahrungsaufnahme verschieden sein wird bei einer Hyperchlorhydrie, einer Hypochlorhydrie, nach einer Gastroektomie usw. (DODDS, BENNET und DODDS 1921, DODDS und BENETT 1921, HOLLO und WEISS 1924).

2. In den letzten Jahren ist der genaue Zusammenhang von arterieller Kohlensäurespannung und der Alveolarluft in Zweifel gezogen worden (CAMPBELL und POULTON 1920—21, PETERS und BARR 1920, BARR und PETERS 1920, SIEBECK 1912). Ihre Methoden und Resultate waren kurz folgende: es handelte sich meist um Kranke mit kardialen Störungen. Es wurde bestimmt: die Dissoziationskurve der Kohlensäure im venösen Blut, die alveoläre Kohlensäure und die Gesamtkohlensäure des arteriellen Blutes. Sie fanden, daß der Wert der arteriellen Kohlensäure im Verhältnis zur Alveolarspannung über der Dissoziationskurve lag. Sie schlossen daraus, daß bei diesen Kranken eine Diskordanz zwischen arterieller und alveolärer Kohlensäure bestand, die an der Anwendung der HALDANE-PRIESTLEYSchen Methode liege und sie nahmen an, daß die auf diese Weise bestimmte Luft nicht die wirkliche Alveolarluft sei. Das stimmt jedoch nicht. MEAKINS, DAUTREBANDE und FETTER, DAUTREBANDE, DAVIES und MEAKINS, DAUTREBANDE haben gezeigt, daß wenn man die Dissoziationskurve des arteriellen Blutes konstruiert, diese etwas höher liegt als die des venösen Blutes, und daß dann die Werte genau darauf fallen. Die HALDANE-PRIESTLEYSche Methode bestimmt also doch die wirkliche Alveolarluft.

2. Der Gehalt des Urins an titrierbaren Säuren und an Ammoniak.

Treten in den Körper Säuren ein, so daß das pH sinkt, so werden diese hauptsächlich in Form von sauren Phosphaten durch die Nieren ausgeschieden. Selbst starke Säuren, die die Nieren an sich nicht ausscheiden können ($HCL + K_2HPO_4 = KCL + KH_2PO_4$) werden in Salzform ausgeschieden.

Die Puffer des Blutes haben, wie man sich erinnern wird, zweierlei Form, erstens eine saure und dann eine basische und das Verhältnis von beiden bestimmt das pH . Dasselbe gilt für den Urin, saure und alkalische Phosphate kommen zusammen vor und bestimmen das pH . Die Nieren scheiden die sauren Puffer aus, um im Blut das pH konstant zu erhalten und sie haben im Grunde dieselbe Rolle, wie das Atemzentrum für die Kohlensäure.

Das pH des Urins variiert von 4,8—7,4 (HENDERSON und PALMER), aber ist im allgemeinen ein saures. Man darf jedoch nicht den Gehalt an Säuren mit dem an Wasserstoffionen, dem

p_H verwechseln. Die erste Methode bestimmt die nicht dissoziierten Säuren ebenso wie die dissoziierten, die zweite bestimmt nur das p_H .

Im allgemeinen fällt das p_H des Urins im Verlauf einer Acidose, es gibt jedoch auch Fälle, wo eine Diskordanz besteht. Das p_H kann mit dem Grade der Pufferfähigkeit des Urines variieren. Je reicher ein Urin an Puffern sein wird, um so weniger wird sich das p_H im Verhältnis zu dem Säuregehalt verändern und umgekehrt. Andererseits variiert das p_H nicht mit der Verdünnung von organischen Flüssigkeiten. Bei gleichem p_H und gleichwertigem Puffersystem wird ein Individuum das 2 l Urin in 24 Stunden ausscheidet das doppelte an p_H ausscheiden wie ein anderes das nur einen Liter abgibt (GOFFON, 1924). Das p_H des Urins allein kann also nicht über die Menge einer ausgeschiedenen Säure Aufschluß geben, und um sich ein genaues Bild zu machen, muß man gleichzeitig das p_H und den Gesamtsäuregehalt bestimmen.

Aus diesen verschiedenen Gründen ist es am einfachsten die Gesamtzahl an dissoziierten und undissoziierten Ionen, die in 24 Stunden ausgeschieden wurden zu bestimmen, und dann mit Hilfe einer Base und einem Indicator das p_H auf das des Blutes zurückzuführen (7,4). Die Menge der ausgeschiedenen Säure wird dann in cm^3 einer dezinormalen Säure ausgedrückt.

Bei gewöhnlicher Kost ist die ausgeschiedene Menge bei einem Erwachsenen ungefähr 200—400 cm^3 einer N/10 Säure in 24 Stunden. In einigen Fällen von Acidose steigt sie bis zu 1000 cm^3 , bei Alkalose kann sie bis zu 0 sinken und der Urin dann durch Bicarbonatpassage alkalisch werden.

Schließlich spielt auch das Ammoniak eine Rolle als Puffer, indem es die Säuren des Blutes neutralisiert und in Form von ammoniakalischen Salzen ausscheidet. Man hat beobachtet, daß man aus dem Verhältnis von NNH_3 zu N-Stickstoff gewisse Schlüsse auf die Reaktion des Blutes ziehen kann. Dieses Verhältnis, der Ammoniakindex, ist normalerweise 5, d. h. der in Form von Ammoniak ausgeschiedene Stickstoff beträgt ungefähr 5% des gesamten.

Man muß sich jedoch darüber klar sein, daß dieser Index weder von dem Urin, noch von der Nahrung unabhängig ist. FOLIN hat 1903 gezeigt, daß schon das Einschränken der Proteine in der Nahrung genügt, um den Nenner dieser Gleichung zu verringern und dadurch den Wert erhöhen, auch ohne eine Acidose.

Die Menge des ausgeschiedenen Ammoniaks ist bei einem normalen Erwachsenen bei gemischter Kost 300—500 cm^3 I/ION in 24 Stunden. In einer Acidose kann dieser Wert beträchtlich erhöht sein (einige Diabetiker scheiden 5,000 cm^3 aus) und in der Alkalose kann das Ammoniak vollkommen verschwinden (DAVIES, HALDANE und KENNAWAY 1920, HASSELBACH und LINDHARD 1915—1916, HALDANE, KELLAS und KENNAWAY 1919).

Das Verhältnis von Säuren und NH_3 kann im Verlauf einer Acidose sich sehr verändern, so daß es vorzuziehen ist, als Index der Reaktion des Blutes die Summe von beiden zu nehmen. FITZ und VAN SLYKE haben beobachtet, daß zwischen dieser Summe und dem Bicarbonat des Plasmas ein enger Zusammenhang besteht. J. S. B. HALDANE (1921) hat ebenfalls gefunden, daß die Ausscheidung der Säuren allein oder des Ammoniaks allein nicht von dem Grad der Acidose abhängt, aber daß die Summe von beiden, die die Ausscheidung der freien und gebundenen Säuren angibt in enger Beziehung zu der alveolären Kohlensäure steht. Auch durch die Sekretion von Pankreas und Magen wird das Verhältnis dieser beiden Werte beeinflusst. DODDS hat 1923 festgestellt, daß das p_H des Urins nach einer Mahlzeit erst ansteigt, dann absinkt, parallel dem Anstieg und dem Abfall der Alveolarluft, des Ammoniaks und der Säuren im Urin. Diese Wirkung der Nahrung ist selbst nach 4 Stunden noch festzustellen. WATSON (1924) teilt jedoch die Ideen DODDS nicht, er fand diesen Zusammenhang mit dem Chemismus des Magens nicht bestätigt.

3. Der reduzierte ammoniakalische Koeffizient.

Ein anderer häufig benutzter Test der dänischen Schule ist der HASSELBACHSche Koeffizient. Dieser Autor war der erste, der zeigte, daß im Urin ein konstantes Verhältnis zwischen dem Ammoniakindex $\left(\frac{N\text{-Total}}{NNH_3}\right)$ und der Wasserstoffionenkonzentration, dem p_H bestand.

Einem erhöhten p_H entspricht ein niedriger Ammoniakwert und umgekehrt. Trägt man die Werte des p_H und des Ammoniakindex in ein Koordinatensystem ein, so sieht man, daß die Werte aus verschiedenen Urinen desselben Menschen auf einer Hyperbel liegen mit gleichen Ästen. Die Abb. 95 stellt den Typ einer solchen Kurve nach HASSELBACH dar. Jedes Individuum besitzt seine eigene Kurve, die der in Abb. 94 dargestellten ähnelt.

Stellt man den Ammoniakindex durch Y dar und das p_H durch X , und teilt man Y und X in cm ein, so beobachtet man, daß das Produkt von X und Y immer gleich ist. $X \cdot Y = K$. Rechnet man also alle diese Rechnungen für ein gegebenes p_H um, so erhält man einen bestimmten Wert für den Ammoniakindex. Diesen Wert hat HASSELBACH den reduzierten Ammoniakkoeffizienten genannt. Das p_H für das dieser Autor alle Zahlen umgerechnet hat, ist 5,8, was er für den gewöhnlichen Säuregehalt des Urines hält. Das p_H von 5,8 entspricht in der Abb. 95 dem Punkt 4 auf der Abszisse.

Ich will ein kurzes Beispiel anführen. Nehmen wir an, daß man in einem Urin von 24 Stunden ein p_H von 6,2 findet und einen ammoniakalischen Index von 3,1. Ein p_H von 6,2 entspricht in unserem System 5 cm . $Y \cdot X$ wird demnach $3,1 \text{ mal } 5 = 15,5$ sein. Um den reduzierten Koeffizienten zu erhalten, dividiert man 15,5 durch 4 (welches dem p_H 5,8 in cm entspricht) und erhält dann 3,87. Dieser Koeffizient ist beim gesunden Menschen von einer bemerkenswerten Konstanz. Er liegt im allgemeinen zwischen 3 und 5, das gilt nicht mehr für die Acidose, wo er bedeutend ansteigt. Die Hyperbel ist dann nach rechts und oben verschoben, was an einer vermehrten Elimination von Ammoniak liegt (Schwangerschaft, Hunger, Diabetes, Fieber, starke körperliche Anstrengung, HASSELBACH).

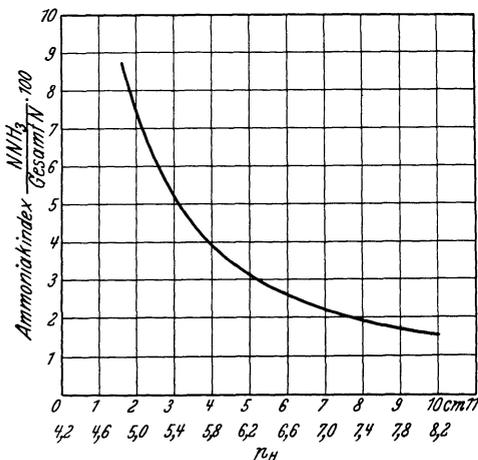


Abb. 95. Reduziert. Ammoniakkoeffizient beim Gesunden. (HASSELBACH.)

In der Alkalose ist der ammoniakalische Koeffizient bedeutend verringert, die Hyperbel nach links verschoben (Bicarbonataufnahme, NOERVIG und LARSEN). Diese Regeln haben jedoch zahlreiche Ausnahmen. Die Alkalose bei Epilepsie und Tetanie ist z. B. durch einen erhöhten und sehr variablen Koeffizienten charakterisiert (BISGAARD und LARSEN, BISGAARD, BISGAARD und NOERVIG, NOERVIG und LARSEN, NOERVIG 1921—23). Diese Unregelmäßigkeit des Index tritt ebenfalls bei einigen mentalen Erkrankungen und auch bei Kindern auf (BISGAARD und ASKGAARD). HUBBARD und andere Autoren haben den Wert des HASSELBACHSchen Koeffizienten sehr in Frage gestellt.

Man findet Urine von Diabetikern die ein alkalisches p_H haben und einen erhöhten Ammoniakindex, wodurch die Hyperbel nach rechts verschoben wird. DAUTREBANDE, SPEHL, VAN BREVER und NICAISE fanden in einem Fall von Acetonurie ohne Diabetes einen reduzierten Ammoniakkoeffizienten von 12 bei einem p_H von 7,3 im Urin, die Alkalireserve dieses Patienten war vollkommen normal. Nach 57 Bestimmungen schließe ich mit Frl. MAGNETTE, daß für den HASSELBACHSchen Koeffizient beim Diabetes mit oder ohne Ketonurie keinerlei Gesetzmäßigkeit besteht. Bei einem Fall von Diabetes, dessen Alkalireserve normal war bei einer Glykämie von 1,05 und 5 Einheiten Insulin, ohne Aceton weder im Blut noch im Urin, fanden wir einen Koeffizienten von 22,5. Bei einem anderen zu zwei verschiedenen Zeiten aber bei gleicher Glykämie, gleichem p_H im Blut, gleicher Alkalireserve und demselben Urinvolumen fanden wir einmal ein p_H im Urin von 7,0 und einen Index von 27 und das andere Mal ein p_H von 6,6 und einen Koeffizienten von 7,6. Auch in Fällen von wiederkompensierten kardialen Störungen fanden wir häufig sehr erhöhte Zahlen.

Dagegen fanden wir das Gesetz der Unregelmäßigkeit des Koeffizienten bei Epilepsie nicht bestätigt. Unsere Resultate sind auf Tabelle 57 zusammengestellt. Die Daten der Untersuchungen erlauben auf Tabelle 41 die entsprechenden Werte der Alkalireserve zu finden. Man sieht, daß der HASSELBACHSche Koeffizient von einem Kranken zum anderen sehr variabel ist. Andererseits ist er bei dem Patienten von KLERKE fast dauernd normal, obgleich dieser Patient ganz besonders schwere Symptome hatte. (Er hatte Anfälle jedesmal, wenn man versuchte das Luminal zu unterdrücken.) Nach unseren Erfahrungen sind die Krisen ganz ohne Einfluß auf den Koeffizienten, auch ist es einerlei ob Brom oder Luminal gegeben wird.

Vergleicht man die Analysen der Urine und des Blutes bei diesen Kranken, so wird es immer schwieriger eine unkompenzierte Alkalose in der Epilepsie anzunehmen.

Tabelle 57. Der HASSELBACHsche Koeffizient und andere Werte im Urin von Epileptischen (DAUTREBANDE und MELLE-MAGNETTE).

Datum	Blut		Flüssigkeit in 24 Stunden	NH ₃ pro 1000	Urin		p _H	Bruch NH ₃ Ge- samt-N	Koeffizient HASSEL- BACH
	p _H CULLEN	p _H HAS- SELBACH			Stick- stoff	Gesamt-N pro 1000			
Fall: VAN KERKE.									
29. 5. 25	—	—	1,200	1,050	—	22,0	5,5	4,7	3,8
3. 7. 25	7,47	7,33	1,500	0,300	8,5	9,75	5,5	3,07	2,5
10. 7. 25	7,42	7,30	1,500	0,368	6,95	8,65	5,4	4,2	3,1
23. 7. 25	—	—	700	0,556	8,82	10,75	5,5	5,1	4,1
30. 7. 25	—	—	1,050	0,190	3,03	4,5	5,5	4,2	3,4
4. 8. 25	7,49	7,31	2,500	0,160	4,9	6,2	6,1	2,6	3,0
13. 8. 25	—	—	2,050	0,450	5,71	7,0	5,7	6,4	6,0

Fall: WESTEELS.

25. 8. 28	7,52	7,39	1,400	0,300	5,83	8,4	6,1	3,7	4,3
-----------	------	------	-------	-------	------	-----	-----	-----	-----

Datum	p _H CULLEN	p _H HASSEL- BACH	Menge in 24 Stunden	NO ₃ pro 1000	Stick- stoff pro 1000	Ge- samt-N	Amino- säuren	Säuregehalt in N/10 pro 1000	p _H	Bruch NH ₃ Ge- samt-N	Koeffizient HASSEL- BACH
Fall: SERVAES.											
20. 10. 25	7,46	7,37	2,600	0,260	4,89	6,6	0,004	62,5	6,5	3,9	8,0
26. 10. 25	7,41	7,31	1,900	0,165	6,34	8,3	0,196	196	5,9	1,98	2,1
Fall: HOSPIED.											
23. 10. 25	7,43	7,39	1,550	0,752	6,74	8,9	0,081	222	5,7	8,4	7,8
4. 12. 25	7,43	7,35	2,150	0,630	6,45	8,3	—	145	5,8	7,5	7,5
9. 12. 25	7,38	—	2,050	0,440	6,63	7,8	0,008	110	6,6	5,6	8,4
16. 12. 25	7,45	7,36	1,850	0,250	4,15	5,3	0,040	59	6,9	4,7	7,9
Fall: DE WAELE.											
26. 11. 25	7,45	7,37	1,700	0,465	6,76	8,6	0,002	119	6,3	5,4	7,0
Fall: OTTEN.											
23. 10. 25	—	—	—	0,273	14,2	15,8	0,497	500	5,3	1,7	5,1
15. 12. 25	7,37	7,34	1,850	0,199	4,11	5,8	0,009	144	6,3	3,4	4,4
18. 12. 25	7,47	7,33	1,150	0,335	3,71	4,3	0,002	178	5,8	7,7	7,7

In den letzten Jahren sind die Untersuchungen über den HASSELBACHschen Koeffizienten von den verschiedensten Seiten wieder aufgenommen worden (RAFFLIN, POLONOWSKI und BOULANGER, ERIKSEN, LEVINSON und WARBURG, LEMATTE und KAHANE, GOIFFON). Man hat zahlreiche oft sehr komplizierte Formeln aufgestellt ohne daß die Frage geklärt worden wäre. Wenn man einmal bei einigen Patienten regelmäßig das p_H, den Gesamtstickstoff, den Ammoniakgehalt des Urines und gleichzeitig die Alkalireserve und das p_H des Blutes verfolgt hat, so kommt man bald mit POLONOWSKI und BOULANGER zu der Anschauung, daß hier noch zahlreiche andere unbekannte Faktoren mitspielen müssen. Das ist die einzige Schlußfolgerung, die man aus einer heute schon großen Literatur ziehen kann.

4. Die Ketonurie.

Die Acidose beim Diabetes auf die ich hier nicht näher eingehen will, ist vor allem durch die Acetonkörperbildung bedingt (Aceton, Oxybuttersäure und Acetessigsäure). Aus diesem Grund ist es angebracht, dieser Acidose allen anderen nicht durch Acetonkörper bedingten gegenüber, mit Naunyn den Namen Ketose zu geben.

Diese Ketose kommt übrigens auch bei anderen Krankheiten, wo ihre Pathogenese mehr oder weniger bekannt ist, vor. Sie scheint auch da auf Störungen des Zuckerstoffwechsels zu beruhen: bei längerem Hungern, Schwangerschaftserbrechen, cyclischen Erbrechen, Alkalose usw.

Das Vorhandensein von Aceton und Acetessigsäure im Urin bedeutet übrigens in keiner Weise einen Sturz des Bicarbonats im Blut, auch wenn diese Körper in großen Mengen auftreten besteht keinerlei Zusammenhang dieser beiden Faktoren. Die Abwesenheit dieser Körper im Urin jedoch gestattet auf eine normale Alkalireserve zu schließen.

Die genauesten Methoden zur Bestimmung der Acetonkörper sind die von VAN SLYKE, von VAN SLYKE und PALMER, von GOIFFON und NEPVEUX für den Urin, von VAN SLYKE und FITZ für das Blut. Auch die Methoden von DENIGÈS und GUILLAUMIN sind häufig angewandt.

5. Der Retentionskoeffizient von aufgenommenem Bicarbonat.

Gibt man einem gesunden Individuum 5—10 g Bicarbonat, so wird der Urin unmittelbar alkalisch. Befindet sich jedoch der Organismus im Zustand einer nicht gasförmigen Acidose, so gilt dies nicht. In einzelnen Fällen von Diabetes und Nephritis kann die aufgenommene Menge Bicarbonat 100 g überschreiten, ehe der Urin alkalisch wird (SELLARDS 1917, PALMER und HENDERSON 1912—1913). Die Frage ist 1917 von PALMER und VAN SLYKE wieder aufgenommen, dann die Technik 1920 von PALMER, SALVESEN und JACKSON modifiziert worden. Diese Autoren versuchen nicht mehr den Urin auf ein p_H von 7,4 zu bringen, sondern sie bestimmen lediglich den Augenblick, wo das p_H des Urins sich zu heben beginnt. So vermeiden sie einige Zufälle, die durch eine Hyperalkalose des Blutes sein können, und die im Kapitel über die willkürliche Hyperpnoe beschrieben worden sind.

Bei der gasförmigen Acidose ist die Säuresekretion in dem Urin nur ein Zeichen des Säuregehaltes des gesamten Organismus. Führt man dem Körper wieder Alkali zu, so wird es zuerst in dem Blut verteilt, dann in den Geweben, und im selben Moment wo die Bicarbonatkonzentration wieder normal ist, steigt das p_H des Urines auch an. Auf diesen Voraussetzungen haben die obengenannten Autoren ihren Nachweis basiert. Sie haben außerdem beobachtet, daß der erste Anstieg des p_H im Urin sowohl beim gesunden Menschen wie in der Pathologie bei 69—10 Vol.-% Bicarbonat im Plasma erfolgt.

Das Bicarbonat wird alle halbe Stunden in Dosen von 2—5 g verabreicht. Der Urin wird vor jeder Bicarbonatverabreichung gesammelt, und als Indicator benutzt man Methylrot (für ein p_H von 4,7—6,3) und Phenolsulfonaphthalin (für ein p_H von 6,3—7,4). Man beobachtet den Moment, wo die erste Farbveränderung auftritt. Beim gesunden Menschen führt eine Gabe von 20 cg pro kg eine Veränderung des p_H herbei, muß man mehr als 50 cg pro kg geben bevor eine Veränderung auftritt, so handelt es sich um eine Acidose, bei mehr als 1 g ist ein Koma zu befürchten.

C. Technik.

1. Die Blutentnahme.

a) Arteriell Blut beim Menschen. In den vorgehenden Kapiteln hat man gesehen, welche Eigenschaften das arterielle und das venöse Blut unterscheiden, das erstere enthält mehr Oxyhämoglobin und weniger Kohlensäure, sein Plasma ist reicher an Chlor und an Wasser (DOISY, BRIGGS EATON und CHAMBERS), sein p_H ist etwas höher als das venöse. Diese verschiedenen Eigenschaften stehen untereinander in so bestimmten Beziehungen, daß es L. J. HENDERSON möglich war, ein Diagramm das sog. „HENDERSON-Nomogramm“ aufzustellen. Dadurch kann man aus zwei bekannten Werten immer den dritten sich errechnen: 1. freien Sauerstoff (O_2), 2. gebundenen Sauerstoff des Gesamtblutes (HbO_2), 3. und 4. freie Kohlensäure (H_2CO_3) und gebundene ($BHCO_3$) des Plasmas, 5. das p_H , 6. die Chlorionenkonzentration des Plasmas (Cl). Diese Beziehungen zueinander hören natürlich auf, wenn eine Verlangsamung der Zirkulation auftritt.

Daraus folgt, daß es unter physiologischen Bedingungen möglich sein müßte, auf die Zusammensetzung des arteriellen Blutes zu schließen, wenn man das venöse kennt. Andererseits können auch beträchtliche Unterschiede der einzelnen Faktoren im arteriellen und im venösen Blut bestehen.

Wie dem auch sein mag, das arterielle Blut ist sich in den verschiedenen Körperteilen sehr gleich, es regelt die Zusammensetzung des Blutes, indem es das Atemzentrum und andere

wichtige Organe umspült, und seine Analysen sind natürlich viel wichtiger als die des venösen Blutes, dessen Zusammensetzung in den verschiedenen Körperteilen variiert.

Seit HÄRTNER 1912 die Unschädlichkeit der Radialispunktion gezeigt hat und STADE eine einfache Technik beschrieb, hat sich diese Methode schnell verbreitet.

Ich wende folgende Technik an. Der Patient befindet sich eine halbe Stunde vorher in Bettruhe im Laboratorium. Im Moment der Punktion hält eine Hilfskraft die Hand des Patienten in starker Extensionstellung und unterstützt mit der anderen Hand den Unterarm. In dieser Lage liegt die Arterie sehr oberflächlich. Die Haut wird dann mit Alkohol desinfiziert und die Nadel mit einem kurzen Ruck eingeführt in einer Neigung von 45°. Nach meinen Erfahrungen ist der günstigste Punkt für eine Punktion 1,5 cm oberhalb einer Horizontalen die den Processus styl. und den Radius verbindet. In den meisten Fällen ist es leicht, die Arterie mit dem Zeigefinger zu fühlen und zu fixieren. Bei sehr schlaffen Gefäßen ist es vorzuziehen, die Haut zuerst zu durchstechen und dann die Arterie mit der Nadelspitze zu tasten und seitlich anzustechen. Unter dem Einfluß des Traumas kann sich die Arterie derart zusammenziehen, daß der Puls vollkommen verschwindet. Dann wartet man besser einige Sekunden, bis der Krampf sich wieder gelöst hat. Aber in den meisten Fällen tritt dieser Zwischenfall nicht ein, und das Blut steigt in die Spritze und treibt den Kolben in die Höhe. Hat man genügend (10—20 cm³) Blut entnommen, so wird die Nadel mit einem kurzen Ruck wieder entfernt und zur Vorsicht ein Kompressivverband angelegt. Hämatome sind sehr schmerzhaft und heilen schlecht. Mittels Pipetten wird das Blut dann in die Apparate zur Gasanalyse gebracht. In gewissen Fällen (Hypotonikern, Anämischen, Moribunden, Kindern) ist es oft sehr schwer an der Radialis Blut zu entnehmen. In diesen Fällen punktiert man die Humoralis 2 cm über der Falte des Ellenbogens. Die Punktion der Radialis ist absolut ungefährlich. Wir haben sie bei einem Einarmigen 31mal in 4 Monaten und bei einem anderen Fall 54mal in 6 Monaten vorgenommen.

Um größere Mengen Blut zu entnehmen, empfiehlt FRASER, GRAHAM und HILTON die Punktion der Femoralis direkt über dem POUPARTSchen Band. Nach dieser Punktion ist jedoch eine Bettruhe von einigen Stunden notwendig. Die Punktion der Humoralis am Ellenbogen ist bei weitem bequemer und gestattet ebenfalls eine Entnahme von 20 bis 50 cm³.

b) Venöses Blut. Das venöse Blut wird im allgemeinen aus einem oberflächlichen Gefäß in der Ellenbeuge entnommen. Es ist dabei sehr wichtig jede selbst vorübergehende und leichte Stase zu vermeiden. DAUTREBANDE, DAVIES und MEAKINS haben darauf hingewiesen, daß sich eine Passage von Bicarbonat aus dem Plasma in die Gewebe entwickelt und dadurch ein Abfall der Kohlensäuredissoziationskurve hervorgerufen wird.

Auch ist es wesentlich bei immer derselben Temperatur zu arbeiten. Kälte ruft eine Verlangsamung und Hitze eine Beschleunigung der lokalen Zirkulation hervor und als notwendige Folge davon Veränderungen des Kohlensäure- und Sauerstoffgehaltes des Blutes. (MEAKINS und DAVIES, BARCROFT und MARSHALL, DAUTREBANDE, GOLDSCHMIDT und LIGHT).

2. Die Analyse der Blutproben.

Will man außer der Kapazität auch noch den Gehalt des Blutes an Kohlensäure bestimmen, so muß man eine Berührung mit der Luft sorgfältig vermeiden. VAN SLYKE und CULLEN haben beobachtet, daß das Blut 3—4 Volumen Kohlensäure verlor, wenn es einige Sekunden mit der Luft in Berührung kam. Eine Decke von 1 cm flüssigem Paraffin genügt, wenn das Blut nicht geschüttelt wird, um jeden Kontakt zu vermeiden. Muß das Blut zentrifugiert werden, so ist es sicherer, das Röhrchen mit einem Stopfen, der bis in das Paraffin reicht, zu verschließen.

Um eine Koagulation zu verhindern, benutzt man im allgemeinen K-Oxalat in Puderform. VAN SLYKE und CULLEN glauben, daß die Oxalatkonzentration 1% erreichen kann, ohne daß die Alkalireserve verändert wird. WARBURG (1922) vertritt die Meinung, daß die Oxalatzugabe den Austausch der Elektrolyte zwischen Plasma und Blutkörperchen verändert. Jedenfalls ist die Dissoziationskurve eines mit Oxalat versetzten Blutes gleich der eines defibrinierten (JOFFE und POULTON 1920). Die ursprüngliche Blutkurve HALDANES, die sich mit der von gesunden Individuen deckt, (DAUTREBANDE, DAVIES und MEAKINS 1923) wurde mit defibriniertem Blut hergestellt. Das Oxalat muß allerdings absolut neutral sein, und es ist zu empfehlen, seine Reaktion häufiger zu kontrollieren.

Die Anwendung eines Antikoagulums ist notwendig für alle Bestimmungen des Kohlensäuregehaltes. Zur Herstellung der Dissoziationskurve kann man darauf verzichten, da das Blut nachher mit einer bekannten Kohlensäurespannung in Verbindung gebracht wird. Das bei gewöhnlicher Temperatur im Reagensglas gelassene Blut erleidet Veränderungen seiner Kohlensäurekapazität. Die Alkalireserve nimmt langsam ab, dieser Sturz ist bedingt durch die Bildung von Milchsäure in den Blutkörperchen, die ganz besonders schnell bei schwachen Kohlensäurespannungen auftritt (C. L. EVANS 1922). Man kann das auf verschiedene Weise vermeiden: 1. indem man das Blut in eine höhere Kohlensäurespannung bringt (HAGGARD und HENDERSON 1920); 2. indem man es im Eisschrank aufhebt; 3. durch Zusetzen von einer Spur von Na-Fluorur (c. l. EVANS), die die Bildung der Glykolyse verhindert.

Durch eine Hämolyse wird die Alkalireserve ebenfalls erniedrigt (HAGGARD 1920).

Vor der Blutentnahme soll der Patient ebenso wie vor der Bestimmung der alveolären Kohlensäure mindestens eine halbe Stunde sich in Ruhestellung befunden haben. Die Muskel-tätigkeit erniedrigt die Alkalireserve durch die Milchsäurebildung (FLETSCHER und HOPKINS 1907, RYFFEL 1909—1910, BARR und HIMWIC 1913, CHRISTIANSEN, DOUGLAS und HALDANE 1914, DAUTREBANDE und DAVIES 1922, LUNDSGAARD und MOELLER 1923, BARR und HIMWICH, LILJESTRAND, HARROP, LINDHARD, MORAWITZ und WALKER, VAN SLYKE). Die Magensekretion beeinflusst ebenfalls das venöse Bicarbonat. DODDS und MCINTOSH, GUILLAUMIN und andere Autoren haben gefunden, daß parallel einer Erhöhung der alveolären Kohlensäure ein Anstieg der Alkalireserve im Plasma nach der Nahrungsaufnahme eintritt.

Anhang.

Welches ist der Reiz für das Atemzentrum?

Eine Frage bleibt ungelöst. Auf welchen Reiz antwortet das Atemzentrum? Auf die Kohlensäure, das p_H , oder einen anderen noch unbekanntem Faktor?

HASSELBACH, WINTERSTEIN, HALDANE und seine Schule, BARCROFT und FLEISCH unterstützen die Theorie des p_H als Reiz. HASSELBACH läßt die Kost alkalisch oder sauer werden, und hatte bemerkt, daß das p_H unverändert bleibt, einerlei welche Kohlensäurespannung besteht und ob sie sich ändert. Er schloß daraus, daß das Atemzentrum nur auf das p_H anspricht, daß die Alkalose einer Erschlaffung der Tätigkeit mit sich bringt, während die Acidose die Lungendurchlüftung vermehrt. HASSELBACH und LUNDSGAARD beobachteten aber auch, daß die beim Kaninchen durch Einatmung einer kohlensauren reichen Luft hervorgerufene Hyperpnoe proportional der Erniedrigung des p_H ist.

HOOKE, WILSON und CONNET, SCOTT, COLLIO sind nicht derselben Meinung. HOOKER, WILSON und CONNET bringen das verlängerte Mark in Berührung mit zwei verschiedenen Blutmengen von demselben p_H . Die erste Blutprobe ist normal aber einer Kohlensäurespannung von 5% Atmosphären ausgesetzt, die zweite ist mit Salzsäure behandelt worden, so daß alles Bicarbonat ausgetrieben wurde und dann in eine Kohlensäurespannung von 0,04 % Atmosphären gebracht worden. Das p_H von beiden war 7,22. In beiden Fällen stieg die Lungenventilation, jedoch stärker im ersten als im zweiten Fall. Daraus schlossen diese Autoren, daß die Kohlensäure einen spezifischen Reiz hat.

SCOTT injiziert in eine Vene pro Kilogramm Körpergewicht 0,25 cm³ einer 5% Na₂CO₃-Lösung, er erzielte dadurch ein p_H von 7,6—7,8 ohne irgendwelche Veränderung der Atmung. Außerdem läßt er seine Versuchstiere vor und nach der Bicarbonatinjektion eine kohlensäurereiche Luft einatmen und erhält in beiden Fällen die gleiche Reaktion, obwohl das p_H bei der zweiten Anwendung bedeutend höher war als bei der ersten. Auch er schließt daraus, daß das Atemzentrum auf die freie Kohlensäure anspricht und eine Veränderung des p_H von sekundärem Einfluß ist.

COLLIP injizierte intravenös 5% NaHCO₃ Lösungen und schloß aus der auftretenden Reaktion, daß das HCO₃-Ion der spezifische Reiz für das Atemzentrum sei.

Würde das Atemzentrum immer gleichmäßig auf die Reaktionen des Blutes ansprechen, so wären diese Experimente entscheidend, in Wirklichkeit ist dies jedoch nicht der Fall. Der Reiz des Atemzentrums liegt vielmehr intracellulär und von diesem Gesichtspunkt aus sind verschiedene Einwände gegen die oben erwähnten Versuche zu machen. Dem Experiment von HOOKER, WILSON und CONNET kann man eine Beobachtung GESELLS entgegenstellen. Dieser Autor bringt zwei Lösungen von Bicarbonat desselben p_H und also

mit dem gleichen Verhältnis von H_2CO_3 zu NaHCO_3 in Kontakt. Eine dieser Lösungen hat jedoch eine große und die andere eine schwache Kohlensäurespannung. Er beobachtete dann, wie die Kohlensäure der ersten Lösung viel schneller in die zweite diffundiert als das Bicarbonat und daß am Ende des Versuchs die erste Lösung alkalischer ist als die zweite. Durch die große Diffusibilität der Kohlensäure ist in beiden Lösungen das Verhältnis der Kohlensäure zum Bicarbonat verändert.

Daraus kann man sich also erklären, daß in den Versuchen von HOOKER, WILSON und CONNETT eine CO_2 -reiche Lösung stärker reagiert, als eine andere mit schwacher Kohlensäurespannung.

JACOBS hat schon gezeigt, daß bei gleichem pH die Kohlensäure viel diffusibler ist als das pH , so daß die Kohlensäure des ersten Blutes in das Atemzentrum eindringen und dort die Kohlensäurekonzentration und dadurch auch das pH verändern kann.

Den Versuchen von SCOTT und COLLIP kann man einen ähnlichen Einwand entgegenzusetzen. Injiziert man eine Bicarbonatlösung, so enthält diese Kohlensäure in Form von HCO_3 , H_2CO_3 und CO_2 . LOEB und JACOBS haben jedoch schon nachgewiesen, daß CO_2 und H_2CO_3 (die nicht dissoziierte Kohlensäure) die Membranen viel schneller durchdringt als das Ion HCO_3 . Durch eine Injektion von Bicarbonat wird dann der Säuregehalt im Inneren der Zellen erhöht und zeitweise eine Alkalose des Blutes mit einem erhöhten Säuregehalt der Zellen geschaffen. Dadurch kann man dann die Überventilation in den Versuchen von COLLIP erklären.

Man braucht jedoch nicht einmal auf die Spezifität der CO_2 und HCO_3 einzugehen. Es sind noch andere Einwände zu machen. Zunächst einmal haben sie vollkommen die Frage der Sauerstoffversorgung des Gewebes in ihren Versuchen vernachlässigt. Durch die Alkalose des Blutes wird die Stabilität des Oxyhämoglobins sehr erhöht, d. h. daß bei einem höheren pH der Sauerstoff sich sehr schwer aus seiner Verbindung mit dem Hämoglobin löst. Die Alkalose kann also ein Sauerstoffbedürfnis hervorrufen, das wie man weiß, die Reizschwelle des Atemzentrums herabsetzt und zur Überventilation führt. Die Bicarbonatinjektionen können ein pH von 7,6—7,8 hervorrufen, dem man sonst nur in Fällen von akuter Tetanie begegnet.

Es ist schließlich noch ein Einwand in bezug auf die Technik zu machen. Wenn man das Bicarbonat nämlich, anstatt es direkt in den Kreislauf zu injizieren, wie es COLLIP gemacht hat, per os gibt, so tritt eine Verminderung der Atmung ein.

Soviel ich weiß, existiert keine Analyse des arteriellen Blutes unter diesen Bedingungen. Ich habe daher 1924 die Frage der durch Bicarbonataufnahme per os hervorgerufenen nicht gasförmigen Alkalose noch einmal aufgenommen und seinen Einfluß auf das arterielle Blut, die Alveolarluft, die Ausatemungsluft und den Urin untersucht.

Da große Dosen von Bicarbonat abführende Wirkung haben, so benutze ich das alkalische Phosphat von Na. Dieses besitzt außerdem noch den Vorzug, daß es das Spiel der Puffer besser hervorhebt. Auf Tabelle 58 sind einige Resultate der Alveolarluft und des Urins zusammengestellt. 3—4 Minuten nach Aufnahme des alkalischen Phosphates wird die Alveolarluft sehr kohlensäurereich, der Urin alkalisch und enthält Bicarbonat.

Tabelle 58.

CO ₂ alveolär				Urin		NaHCO ₂ in Vol.-% CO ₂
vorher		nachher		vorher	nachher	
Aufnahme von Na ₂ HPO ₄				Aufnahme von Na ₂ HPO ₄		
pro 100	mm Hg	pro 100	mm Hg	Reaktion	Reaktion	
1.						
6,26	43,2	6,52	45,0	sauer	alkalisch	58
2.						
5,35	37,1	5,58	38,7	„	„	
4,89	34,0	5,07	35,3	„	„	
4,87	34,0	5,07	35,5	„	„	40

Man sieht, daß die Reaktion des Organismus sofort eintritt. Sowohl das Atemzentrum durch Zurückhalten von Kohlensäure, als auch die Nieren durch Bicarbonatausscheidung versuchen das Gleichgewicht wieder herzustellen.

Auf Tabelle 59 sieht man deutlich die Kohlensäureretention, die Atmung wird vermindert. Das Volumen der Ausatemungsluft kann um 150 l pro Stunde sinken. Andererseits wird der respiratorische Quotient erniedrigt wie in allen nicht gasförmigen Alkalosen. Dieser Sturz des respiratorischen Quotienten zeigt die Tendenz des Organismus Kohlensäure zur Bicarbonatbekämpfung zurückzuhalten.

Tabelle 59.

Bedingungen	Ausat- mungs- luft pro Stunde	CO ₂ pro 100	O ₂ pro 100	O ₂ pro 100	R. Q.	Atmung pro Minute	Atmungs- volumen pro Atmung	Puls
1.								
Vor Phosphat	523	3,90	16,75	4,27	0,9	10	871	88
Nach Phosphat	375	4,23	16,24	4,82	0,87	7	893	86
2.								
Vor Phosphat	540	3,05	17,51	3,53	0,85	17	529	73
Nach Phosphat	460	3,49	16,85	4,25	0,81	11	696	60

Nach Tabelle 60 ist es klar, daß eine Vermehrung des basischen Radikals der Gleichung NaH_2PO_4 zu Na_2HPO_4 sofort zu einer Veränderung des Verhältnisses H_2CO_3 zu NaHCO_3 führt.

In Tabelle 60 sind die Werte des arteriellen Blutes zusammengestellt, das aus der Radialis entnommen wurde unmittelbar nach der Aufnahme der Alveolarluft.

Tabelle 60.

Bedingungen	CO ₂ alveolär mmHg	Arteriellcs Blut		p _H
		CO ₂ Volumen pro 100	Oxyhämoglobin- sättigung pro 100	
Normal	34,0	48,0	98	7,40
Nach Phosphat	35,3	52,5	100	7,42
Normal	34,0	47,6	95	7,40
Nach Phosphat	35,5	52,75	100	7,42

Diese Tatsachen geben Zeugnis von dem Kampf des Organismus, besonders des Atemzentrums und der Nieren gegen die Alkalose. 5—10 Minuten nach der Aufnahme, im Augenblick der Blutentnahme ist diese Alkalose jedoch noch lange nicht kompensiert, denn das p_H ist noch 7,42 an Stelle von 7,40. Das p_H ist erst wieder normal, wenn es den Nieren und dem Atemzentrum gelungen ist, das Verhältnis H_2CO_3 zu NaHCO_3 wieder auf den Ursprungswert zurückzuführen, einerlei, welches dann die Konzentration an Bicarbonat sein mag.

Man sieht auf derselben Tabelle auch das vorher erwähnte Phänomen betreffs des Einflusses der Alkalose auf das Hämoglobin. Das arterielle Blut ist unter normalen Verhältnissen zu ungefähr 96—97% sauerstoffgesättigt, nach der Alkaltaufnahme ist es zu 100% gesättigt, was die Affinität des Hämoglobins zum Sauerstoff im alkalischen Milieu gut darstellt.

Die durch Aufnahme von Na_2HPO_4 hervorgerufene Alkalose äußert sich sofort durch eine Bicarbonaterhöhung gegen die der Organismus besonders durch Verlangsamung der Atmung ankämpft.

Es besteht also ein direkter Gegensatz in der Reaktion des Organismus bei Injektion von Bicarbonat oder einer Aufnahme per os. Vielleicht kann man das durch die verschiedenen

Arten der Verbreitung im Organismus erklären, so daß bei einer Aufnahme per os das Alkali gleichmäßiger und langsamer in die Zellen eindringt und dadurch das intracelluläre p_H des Atemzentrums weniger prusk verändert wird. Dadurch wären dann die Resultate HASSELBACHS bei Säure und alkalireicher Nahrung zu erklären.

Es ist jedoch noch ein anderer Einwand zu machen. Wie kommt es, daß eine Erhöhung des arteriellen p_H um 0,01 im Verlauf einer willkürlichen Überventilation eine Apnoe hervorruft, während eine Erhöhung um 0,02 durch die Aufnahme von Na_2HPO_4 nicht zum Aussetzen der Atmung führt? Im Verlauf der gasförmigen Alkalose bei Überventilation sind die diffusiblen Radikale der Kohlensäure (CO_2 und H_2CO_3) sowohl absolut, als auch relativ in den Zellen und im Blut vermindert, und deshalb kann kein Gegensatz zwischen intracellulärem und Blut- p_H bestehen. Bei der nicht gasförmigen Alkalose jedoch ist das Radikal H_2CO_3 zwar im Verhältnis zum basischen Radikal vermindert, aber in seiner Gesamtkonzentration doch vermehrt und aus den oben erwähnten Gründen über die Diffusibilität der verschiedenen Formen der Kohlensäure kann man daraus schließen, daß das intracelluläre p_H nicht so hoch sein wird, als das des Blutes.

Aus allen diesen Versuchen ist noch nichts Definitives zu schließen. Das Einzige, was man sagen kann, ist, daß das Ausschlaggebende nicht das p_H des Blutes, sondern das intracelluläre ist. Da das p_H durch das Verhältnis von H_2CO_3 zu NaHCO_3 geregelt ist, so ist auch das intracelluläre p_H von den Variationen des arteriellen abhängig, wie die Beobachtungen von HASSELBACH zeigten.

Aus den Versuchen, die wahrscheinlich eine Gleichgewichtsstörung der Ionen zwischen Blut und Gewebe hervorrufen, ist schwer eine Folgerung für das Atemzentrum zu ziehen. Man hat gesehen, daß noch andere Faktoren als das p_H das Atemzentrum beeinflussen (z. B. das Sauerstoffbedürfnis).

Die Aufnahme von Alkali per os dagegen und damit die Vermehrung von CO_2 , H_2CO_3 und HCO_3 im Blut, die nach Ansicht mancher Autoren spezifische Reizwirkung auf das Atemzentrum haben, ruft eine Verminderung der Atmung hervor. Zusammenfassend kann man sagen, daß bis heute noch keine Versuche gemacht worden sind, die endgültig beweisen, daß der Reiz für das Atemzentrum nicht das p_H ist.

Und wie wirkt das Sauerstoffbedürfnis auf das Atemzentrum? Bis heute hat man noch keinen Aufschluß darüber, ebensowenig wie man weiß, wie eigentlich das p_H auf die bulbären Zellen wirkt. Im Gegensatz zu HALDANE und zu SCHNEIDER hat Y. HENDERSON einen Zwischenfaktor angenommen, den „Respiratory“ von dem er selbst sagt, daß er dazu dienen soll, um unsere Unkenntnis zu verbergen.

Vielleicht handelt es sich, sagt HENDERSON, um eine Schwefelverbindung, vielleicht um ein Oxydationsprodukt des Zuckers in den Geweben, oder um die Reizung der terminalen Vagusendigungen, oder um die direkte Reizung gewisser Zellen im Atemzentrum.

Bevor jedoch neuere Arbeiten erschienen sind, scheint es mir zweckmäßig anzunehmen, daß der Sauerstoffmangel selbst, sei es direkt auf den Bulbus oder indirekt durch die Vagusendigungen einwirkt.

Obwohl man sich noch keine ernstlich begründete Anschauung bilden kann, so ist es doch am wahrscheinlichsten, daß der Sauerstoffmangel auf dem Weg über die Vagusendigungen auf das Atemzentrum einwirkt. LUTZ und SCHNEIDER haben beobachtet, daß die Hyperpnoe 4 Sekunden nach Einatmung einer sauerstoffarmen Luft auftrat, eine Zeit die zu kurz ist, als daß das Blut schon bis zum Bulbus gelangt sein könnte. Läßt man außerdem einen Hund, dessen Vagusendigungen unter Lokalanästhesie durchschnitten wurden, eine sauerstoffarme Luft einatmen, so wird die Atmung bis zur terminalen Asphyxie nicht verändert (Y. HENDERSON). Zur Stütze dieser Hypothese dienen außerdem noch die Versuche von F. und C. HEYMANS, die im Kapitel über die Apnoe erwähnt wurden.

Es ist kürzlich ein Buch von AMBARD und SCHMID erschienen: *La reserve alcaline*. Wir können leider nicht im einzelnen hier auf die verschiedenen Theorien eingehen. LÉON BLUM hat auch kürzlich erst wieder betont, daß die Gleichung $\text{Alb.} + \text{HCl} \begin{matrix} \text{NaCl} + \text{H}_2\text{CO}_3 \\ \text{HCl} + \text{NaHCO}_3 \end{matrix} = \text{K}$, die die Basis der AMBARDschen Theorie bildet, der Wirklichkeit nicht entsprechen könnte (Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 52, No 35, 14. Dez. 1928).

VII. Streptokokkenkrankungen.

Von

WALTHER LEHMANN-Hamburg¹.

Inhalt.	Seite
Literatur	604
A. Erysipel	629
B. Puerperale Infektionen.	641
C. Endocarditis lenta.	656
D. Polyarthritits rheumatica	675
E. Dentale fokale Infektionen	693
1. Begriffsbestimmung	693
2. Grundlagen	696
3. Untersuchungstechnik	703
4. Nachuntersuchungen	707
5. Kritik	725
6. Diagnose	739
7. Therapie	744
8. Zusammenfassung	748

Literatur.

Erysipel.

- ALLAN, F. N. and R. M. WILDER: The treatment of erysipelas with antitoxin. *Med. Clin. N. Amer.* **11**, 1653 (1928).
- AMOS and BLISS: *J. of. exper. Med.* **45**, 411 (1927).
- H. L. and K. E. BIRKHAUG: Experimental Erysipelas. *J. amer. med. Assoc.* **84**, 1596 (1925).
- ANDERSON, J. F. and G. F. LEONARD: The immunisation of horses to erysipelas streptococcus toxin. *J. Labor. a. clin. Med.* **13**, 64 (1927).
- BÄRTLEIN, K.: Zur Ätiologie des Erysipels, insbesondere des chronisch rezidivierenden Erysipels. *Zbl. Bakter.* **64**, Nr 4/6, 271 (1929).
- BIRKHAUG, K. E.: A study of the biology of streptococcus erysipelatis. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 292 (1925).
- Biology of streptococcus erysipelatis. I. Agglutination and agglutinin-absorption with the streptococcus erysipelatis. *Bull. Hopkins Hosp.* **36**, 248 (1923).
- II. Demonstration of antigenic relationship among strains of streptococcus erysipelatis by intradermal protection tests. *Bull. Hopkins Hosp.* **37**, 85 (1925).
- III. Experimental production of erysipelas in rabbits and demonstration of protective power of immune erysipelas sera. *Bull. Hopkins Hosp.* **37**, 307 (1925).
- IV. Toxin production of the streptococcus erysipelatis. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 201 (1925).

¹ Die vorliegende Übersicht bildet die Fortsetzung einer Abhandlung über die *Bakteriologie* der Streptokokken-Erkrankungen in den „Ergebnissen der Hygiene“, Bd. 11, 1930. Die Beziehungen der Streptokokken zum Scharlach sind in einem weiteren Referat bearbeitet, das im nächsten Band der „Ergebnisse der Hygiene“ erscheinen wird.

- BIKKHAUG, K. E.: V. Observations on the etiology and treatment with erysipelas anti-streptococcic serum. *J. amer. med. Assoc.* **86**, 1411 (1926).
- VI. Immunisation with soluble toxin from streptococcus erysipelatis against recurrent attacks of erysipelas. *J. amer. med. Assoc.* **88**, 885 (1927).
- VII. Standardization of the erysipelas streptococcus antitoxin of man. *J. inf. Dis.* **42**, 35 (1928).
- VIII. Bacterial allergy to streptococcus erysipelatis in recurrent erysipelas. *J. amer. med. Assoc.* **90**, 1997 (1928).
- The etiology of erysipelas. *Arch. Path. a. Labor. Med.* **6**, 441 (1928).
- Bacterial allergy to streptococcus erysipelatis in recurrent erysipelas. *J. amer. med. Assoc.* **90**, 1997 (1928).
- BUCHBAND, M.: Erysipel nach Tonsillektomie. *Wien. klin. Wschr.* **1927**, 711.
- BUMM, E.: Behandlung des Erysipels mit peroralen Sulf. jod. D₃-Gaben. *Med. Klin.* **1928**, 286.
- CUSHING, H. B.: Erysipelas in children. *Canad. med. Assoc. J.* **21**, 276—278 (1929).
- DELBANCO, E. u. F. CALLOMON: Erysipel. *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.* Bd. 9. 1929.
- DOCHEZ, A. R. and F. A. STEVENS: Studies on the biology of streptococcus. VII. Allergic reactions with strains from erysipelas. *J. of exper. Med.* **46**, 487 (1927).
- ELEY, R. CANNON: The treatment of erysipelas in infants. Report of thirtythree cases treated with antistreptococcus (erysipelas) serum. *Amer. J. Dis. Childr.* **39**, 529—535.
- FOOTE, JOHN A.: Erysipelas in infancy and childhood. *South med. J.* **23**, 29—34 (1930).
- FRANCIS jr., TH.: Studies on pathogenesis and recovery in erysipelas. *J. clin. Invest.* **6**, Nr 2.
- HERSZKY, P.: Die Manganbehandlung des Erysipels. *Ther. Gegenw.* **68**, 6, 252.
- HOFFMANN, H.: Unkompliziertes Gesichtserysipel mit Streptokokkenbefund im Blut und Harn. *Med. Klin.* **1928**, 1164.
- JACOBSEN, A. W.: Erysipelas. Report of case. *J. amer. med. Assoc.* **93**, 374—375 (1929).
- JOCHMANN: Lehrbuch der Infektionskrankheiten (HEGLER). Berlin: Julius Springer 1924.
- KINDLER, TH.: Zur Frage der Übertragbarkeit des Erysipels. *Dermat. Wschr.* **88**, Nr 1, 7 (1929).
- LAVERGNE, V. DE, P. FLORENTIN et H. GOUSSET: Essais de prévention de l'érysipèle de l'oreille du lapin par sérum et vaccins. *C. r. Soc. Biol. Paris* **101**, 1193—1194 (1929).
- LENHARTZ, H.: Erysipelas und Erysipeloid. *Nothnagels Spez. Pathol. u. Ther.*, Bd. 3, II. Wien 1904.
- LIBMANN, E.: Die allgemeinen bakteriellen Infektionen in ihren Beziehungen zu chirurgischen Krankheiten. *Presse méd.* **32**, No 90 (1924).
- MC CANN, W. S.: The serum treatment of erysipelas. *J. amer. med. Assoc.* **91**, 78 (1928).
- MIRONESCO: La vaccination intracutanée et les rechutes dans l'érysipèle. *C. r. Soc. Biol. Paris* **37**, 293 (1925).
- MUSSER: Treatment of acute infections and contagious diseases. *J. amer. med. Assoc.* **88**, 1125 (1927).
- NATHAN, H.: Über Viridans-Encephalitis. *Z. Neur.* **126**, H. 3/4, 536.
- NEUMANN, R. u. O. GUNDERMANN: Erysipelstudien. II. Die Senkungszeit der roten Blutkörperchen. *Fol. haemat. (Lpz.)* **31**, 109 (1925).
- PLATOU, SCHULTZ and COLLINS: *Amer. J. Dis. Childr.* **34**, 1030 (1927).
- RAIMANN, J.: Beitrag zur Entstehung des Erysipels. *M Schr. Kinderheilk.* **32**, 446 (1926).
- RAMOND, LOUIS: The differential diagnosis of erysipelas of the face. *Internat. J. of Med.* **42**, 247—249 (1929).
- REDLICH, F. u. H. KRASSO: Über die Gefahren der Unterbringung von Erysipelkranken auf inneren Stationen. *Wien. klin. Wschr.* **30**, 11, 294 (1926).
- REICHE, F.: Bakteriologische Beobachtung beim Erysipel. *Dermat. Stud.* **20**, 506 (1910).
- Erysipelas staphylococcicum. *Zbl. inn. Med.* **1914**, Nr 47.
- Mitt. Hamburg. Staatskr.anst. **8**, H. 12.
- RIVERS, TH. M.: Skin infection of rabbits with hemolytic streptococci isolated from a patient with erysipelas. I. Method of demonstrating protective action of immune sera. *J. of exper. Med.* **2**, 179 (1925).
- and WM. S. TILLET: Local passive Immunity in the skin of rabbits to infection with 1. a filtrable virus and 2. hemolytic streptococci. *J. of exper. Med.* **2**, 185 (1925).

- ROSENBLUM, M. and R. KAZNELSON: Gegenwärtige Erysipelbehandlung. Wien. klin. Wschr. **1929 II**, 1534—1537.
- RÜDER, F. B.: Zur Frage des Erysipelas carcinomatosum bzw. subepidermoidalen Carcinoms der Mamma. Zbl. Gynäk. **52**, 236 (1928).
- SCHABETAI, S. BEN: Scharlachheiserum bei Erysipel. Münch. med. Wschr. **24**, 1015 (1927).
- SCHAFFER, A. J. and Ph. E. ROTHMAN: The treatment of erysipelas with bloodtransfusion. Amer. J. Dis. Childr. **33**, 116 (1927).
- SCHLEPE, A.: Erysipel beim Säugling. Arch. Kinderheilk. **73**, 32 (1923).
- SCHOTTMÜLLER, H. u. K. BINGOLD: Die septischen Erkrankungen. BERGMANN u. STAEHELIN, Handbuch der inneren Medizin, S. 776. 1925.
- SEEGAL, D. and B. C. SEEGAL: Facial erysipelas. J. amer. med. Assoc. **93**, 430—436 (1929). — Facial erysipelas. A study of two hundred and eighty-one cases treated at the Mass. general hospital from 1870 to 1927. J. amer. med. Assoc. **93**, 430—436 (1929).
- SIEGMUND, H.: Atypisches Erysipel und Schwangerschaft. Zbl. Gynäk. **51**, 2787 (1927).
- SINGER, HARRY A. and B. KAPLAN: Streptococcus erysipelatis Toxin and Antitoxin. J. amer. med. Assoc. **87**, 2141 (1926).
- SYMMERS, D.: The antitoxin treatment of erysipelas. J. amer. med. Assoc. **91**, 535 (1929). — and LEWIS, K. M.: The antitoxin treatment of erysipelas. J. amer. med. Assoc. **89**, 880 (1927).
- THOMSON, M. SYDNEY: The treatment of erysipelas by means of anti-scarlet fever serum. Brit. J. Dermat. **41**, 417—425 (1929).
- UDE, WALTER H.: Ultra-violet radiaton therapy in erysipelas. Radiology **13**, 504—507 (1929).
- VOLK, R.: Über Erysipel. Wien. klin. Wschr. **1928**, 746—748.
- WALDAPFEL, RICHARD: Zur Frage der Heilwirkung des Erysipels auf bösartige Tumoren. Wien. med. Wschr. **1929 II**, 1022—1024.
- WHEELER, M. W.: Streptococci from cases of epidemic septic sore throat, scarlet fever and erysipelas. J. prevent. Med. **4**, 1—13 (1930).
- WILLIAMS, A. W.: Relationship of the streptococci causing erysipelas. Amer. J. publ. Health **1929**, 1303.
- WOLFFHEIM, W.: Über den heilenden Einfluß des Erysipels auf Gewebsneubildungen, insbesondere bösartige Tumoren. Z. klin. Med. **92**, 507 (1921).

Puerperalinfektionen.

- ALBERT: Die latente Infektion der graviden Uterushöhle, ihr sicherer Nachweis und ihre Folgen. Arch. Gynäk. **138**, 148 (1929).
- ARMANINI, C.: Di un ipotetico virus filtrabile quale agente dell' infezione puerperale. (Ricerche batteriologiche) (Nota prev.) Boll. Ist. sieroter. milan. **8**, 646—650 (1929).
- ARMSTRONG, R. R. and H. BURT-WHITE, H.: The problem of puerperal sepsis: The bacteriology of the puerperium. Brit. med. J. **1929**, Nr 3560, 592—595.
- and W. SHAW: The utility of streptococcal vaccines in the treatment of puerperal sepsis. Brit. med. J. **1928**, Nr 3545, 1082.
- BÄR, A.: Beitrag zur Frage der Koitusinfektion als Ursache des Puerperalfiebers. Münch. med. Wschr. **1929**, 1292—1293.
- BECKER: Experimentelle Studien über das puerperale Streptokokkentoxin und sein Antitoxin. Zbl. Bakter. Orig. **102**, 348 (1927).
- BEITZKE u. ROSENTHAL: Zur Unterscheidung der Streptokokken mittels Blutnährböden. Arb. path. Inst. Berlin **1906**.
- BENTHIN: Die Hämolyse der Streptokokken eine Schwangerschaftsreaktion? Zbl. Gynäk. **24**, 865 (1914).
- BIERMER: Zur Immunisierung Schwangerer und Wöchnerinnen gegen Streptokokkeninfektionen. Zbl. Gynäk. **1925**, Nr 13. Ref. Münch. med. Wschr. **1925**, 664.
- BIGGER, J. and G. FITZGIBBON: An investigation into the etiology of puerperal fever. Brit. med. J. **1**, 775 (1925).
- BOCK, H. E.: Über Encephalitis bei Puerperalerkrankungen. Z. Neur. **115**, 175 (1928).
- BONDY, O.: Über saprisches und septisches Wochenbettfieber nebst kritischen Bemerkungen zu dem FROMMESCHEN Verfahren zur Differenzierung der saprophytären und pathogenen Streptokokken. Zbl. Gynäk. **1911**, Nr 8.

- BONDY, O.: Über die pathogene Bedeutung anhämolysierender Streptokokken. Zbl. Gynäk. **41**, 1368 (1912).
- Klinische und bakteriologische Beiträge zur Lehre vom Abort. Z. Geburtsh. **70**.
- BUBLITSCHENKO, L.: Die Immunität und die Antivirushautreaktion bei Schwangeren und Wöchnerinnen. Staatsinst. f. Geburtsh. und Gynäk. N.K.Z. (Leningrad). Mschr. Geburtsh. **83**, 191—203 (1929).
- BUMM u. SIGWART: Untersuchungen über die Beziehungen des Streptococcus zum Puerperalfieber. Beitr. Geburtsh. **8**, H. 3.
- BURCKHARDT: Die endogene Puerperalinfektion und Infektion mit Pneumokokken. Beitr. Geburtsh. **5** (1912).
- BURT-WHITE, H.: Puerperal sepsis and sensitiveness to streptococcal toxins. Brit. med. J. **1**, 974 (1928).
- COLEBROCK, L. and R. HARE: The frequency of streptococcus pyogenes infection in puerperal fever. Brit. med. J. **1930**, Nr 3605, 241—242.
- CUZZA, T.: Ulteriori ricerche sulla virulenza dello streptococco nel cancro dell'utero. Giorn. Batter. **4**, 765—772 (1929).
- DEHLER, H.: Die Streptokokken im Uteruscarcinom, ihre Virulenzprüfung und ihre Beeinflussung durch die Röntgentiefenbestrahlung. Arch. Gynäk. **134**, 228 (1928).
- EAGLES, G. H.: Further studies on streptococci from scarlatina, erysipelas and puerperal fever. Brit. J. exper. Path. **7**, 286 (1926).
- FELS: Experimentelle Untersuchungen über die Bakteriendurchlässigkeit der Eihäute. Zbl. Gynäk. **1929**, 1911.
- FROMME, Fr.: Klinische und bakteriologische Studien zum Puerperalfieber. Arch. Gynäk. **85**, 154 (1908).
- Neue Ergebnisse der Streptokokkenforschung und ihre Verwendbarkeit für Prognose und Therapie des Puerperalfiebers. Verh. 13. Kongr. Ges. Gynäk. **1909**.
- Die Streptokokken in den Genitalsekreten von Schwangeren und Wöchnerinnen. Münch. med. Wschr. **1909**, Nr 10.
- Die Ätiologie der puerperalen Infektion. Beitr. klin. Inf.krkh. **1912**, I, 101.
- FROMME u. HEYNEMANN: Über die Hämolyse der Streptokokken. Berl. klin. Wschr. **1908**, Nr 19.
- GAESSLER: Weitere Erfahrungen mit dem Sepsisantitoxin bei der Behandlung puerperaler septischer Infektionen. Münch. med. Wschr. **4**, 164 (1928).
- GRIFFITH, F.: Types of hemolytic streptococci in relation to scarlet fever. J. of Hyg. **25**, 385 (1926).; **26**, 363 (1927).
- GUNDEL, M. u. K. v. OETTINGEN: Untersuchungen über den Keimgehalt der nicht graviden und graviden Uterushöhle. Zbl. Gynäk. **1930**, 327—338.
- HAMM: Die puerperale Wundinfektion. Berlin: Julius Springer 1912.
- HARRIS, J. W. and J. H. BROWN: A clinical and bacteriological study of 113 cases of streptococci puerperal infection. Bull. Hopkins Hosp. **44**, 1 (1929).
- HERRMANN u. HEIDLER: Studien über Vaccine der Sepsistreptokokken und über antitoxische Streptokokkenserum. Wien. klin. Wschr. **1927**, Nr 15, 488.
- HEYNEMANN: Die Bedeutung des hämolysierenden Streptococcus für die puerperale Infektion. Arch. Gynäk. **1908**, 61.
- HOFFMANN, H. u. A. DUBNJAKOWA: Zur Prognose in der Puerperalperiode. Mschr. Geburtsh. **79**, 34 (1928).
- JÖTTEN, K.: Immunisierung von Schwangeren gegen Streptokokken. Arch. Gynäk. **107**, 59 (1917).
- KANYÒ, B. u. A. LÁZLÒ: Experimentelle Untersuchungen über die Behandlung des Kindbettfiebers mit Heilserum. Orvosképzés **18**, Sonderh. 31. 5. 1928, 146 (ung.).
- KLEESATTEL, H.: Über die Dicksche Reaktion und ihre Verwendung in Geburtshilfe und Gynäkologie. Zbl. Gynäk. **40**, 2550 (1926).
- KRÖNIG u. PANKOW: Zur bakteriologischen Diagnose des Puerperalfiebers. Zbl. Gynäk. **1909**, Nr 5.
- KULKA, E.: Über Bakteriämie bei der normalen Periode. Zbl. Gynäk. **1930**, 171—173.
- KÜSTNER, H.: Genitallerkrankungen nach infektiösen Erkrankungen der Rachenorgane. Dtsch. med. Wschr. **1928**, 1158.
- KUNZ, H. u. E. NOBEL: Die Dicksche Hautreaktion als Prüfung der Hautimmunität. IV. Mitt. Untersuchungen an Schwangeren und Wöchnerinnen. Z. Kinderheilk. **42**, 372 (1926).

- LAMERS: Über die Hämolyse der Streptokokken im Scheidensekret von Schwangeren und Wöchnerinnen. Arch. Gynäk. **95**, 74 (1911).
- LASH, A. F.: Intradermal salt solution test in normal and toxæmic pregnancies. Surg. etc. p. 40. Juli **1926**.
- The therapeutic value of a new concentrated streptococcus antitoxin in puerperal fever. Amer. J. Obstetr. **18**, Nr 3, 294 (1929).
- The active immunization of pregnant and puerperal women with streptococcal toxins against streptococcal puerperal fever. Amer. J. Obstetr. **18**, Nr 5, 639 (1929).
- Puerperal fever. III. A comparison of the incidence of the skin reactions of the toxins from hemolytic streptococci from puerperal and scarlett fever, J. amer. med. Assoc. **86**, 1436 (1926).
- and B. KAPLAN: Puerperal fever. J. amer. med. Assoc. **84**, 1991 (1925).
- — Puerperal fever. II. Streptococcus hemolyticus toxin and antitoxin. J. amer. med. Assoc. **86**, 1197 (1926).
- LOESER: Die latente Infektion der Geburtswege. Arch. Gynäk. **108**, H. 1.
- LOUROS, N.: Immunisierung gegen puerperale Streptokokkeninfektion. Berl. med. Ges. Ref. Klin. Wschr. **1923**, 145.
- Immunisierung der Schwangeren gegen puerperale Streptokokkeninfektion. Jahrhundertfeier deutscher Naturforscher und Ärzte, 1922. Ref. Klin. Wschr. **1923**, 185.
- Zur prophylaktischen Immunisierung gegen die puerperale Streptokokkenblutinfektion. Mschr. Geburtsh. **71**, H. 3/4 (1925).
- Zur Behandlung der puerperalen Streptokokkeninfektion. Z. ärztl. Fortbildg **20**, 659 (1927).
- LÜDKE-POLANO: Über Hämolyse der Streptokokken. Münch. med. Wschr. **1909**, Nr. 1.
- MARTENS, M.: Über den Zeitpunkt und die Technik der Venenunterbindung bei puerperaler Pyämie. Dtsch. med. Wschr. **1929**, 1203 u. 1246.
- MELENEY, F. L., ZUNG-DAU ZAU, H. ZAYTZEFF and H. D. HARVEY: Epidemiologic and bacteriologic investigation of the Sloane hospital epidemic of hemolytic streptococcus puerperal fever in 1927. Amer. J. Obstetr. **16**, 180 (1928).
- — — — Reciprocal agglutination and absorption of agglutinin tests with fifty-four strains of hemolytic streptococci associated with an epidemic of puerperal fever. J. of exper. Med. **48**, 299 (1928).
- MENGE, K.: Selbstinfektion bei der Geburt und im Wochenbett. Mschr. Geburtsh. **84**, 448—450 (1930).
- NATVIG, H.: Bakteriologische Verhältnisse in weiblichen Genitalsekreten. Arch. Gynäk. **1905**, H. 3.
- PIRQUET, CL. v.: Scharlach und Sepsis in der englischen Medizinalstatistik. Z. Kinderheilk. **42**, 379 (1926).
- RICKERT, U.: Streptococci as I know them. J. amer. dent. Assoc. **16**, 840—851 (1929).
- RÖMER, C.: Über Bakteriämie bei Aborten usw. Beitr. Klin. Infkrkh. **1**, H. 2.
- Beitrag zur Klinik der septischen Aborte infolge Infektion durch den „Bacillus necroseo hominis.“ Arb. path.-anat. Inst. Tübingen **9**.
- SACHS, E.: Bakteriologische Untersuchungen beim Fieber während der Geburt. Z. Geburtsh. **70**, 222.
- Bakteriologische Untersuchungen beim Kindbettfieber. Z. Geburtsh. **65**, H. 1 (1929).
- Zur Streptokokkenfrage. Zbl. Gynäk. **1910**, Nr 18.
- Über die Bedeutung des Streptokokkenbefundes im Vaginalsekret Kreißender. Anmerkung zu der gleichnamigen Arbeit JÖRTTENS im Zbl. Gynäk. **1912**, Nr 46; **17**, 607 (1913).
- Über Streptokokkenhämolyse. Z. Hyg. **63**.
- SCHÄFER: Zur Frage der Selbstinfektion. Arch. Gynäk. **106**, H. 3.
- SCHYEYER, H. E.: Histologische Befunde im Reticuloendothelialsystem bei den verschiedenen Formen des Puerperalfiebers. Virchows Arch. **266**, 255 (1927).
- SCHOTTMÜLLER, H.: Zur Pathologie des septischen Aborts. Münch. med. Wschr. **1910**, Nr 35.
- Zur Bedeutung einiger Anaerobier in der Pathologie usw. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **21** (1910).
- Zur Ätiologie des Febris puerperalis und Febris in puerperio. Münch. med. Wschr. **1911**, 557.

- SCHOTTMÜLLER, H.: Ein anaerober Staphylococcus (Staph. aerogenes) als Ursache des Puerperalfiebers. Zbl. Bakter. **64** (1912).
- Infektion und Fäulnis. Tagg norddtsch. Gynäk. Hamburg **1923**.
- Das Problem der Behandlung infizierter Aborte. Münch. med. Wschr. **1921**, 662.
- Die puerperale Sepsis. Bekanntes und Unbekanntes. Münch. med. Wschr. **1928**, 1580 u. 1634.
- Die puerperale Sepsis und ihre Behandlung im Lichte der bakteriologischen Forschung. Klin. Wschr. **1930**, 23 u. 75.
- u. MAU: Die Diagnose des Puerperalfiebers auf Grund der bakteriellen Scheidenuntersuchung. Münch. med. Wschr. **1905**, 434.
- SCHULTEN, H.: Zur Prognosestellung bei der puerperalen Sepsis. Dtsch. med. Wschr. **1931**, 525.
- SIGWART, W.: Die puerperale Infektion und ihre Behandlung. Med. Klin. **10**, 299 (1923).
- Die Pathologie des Wochenbettes. HALBAN-SEITZ: Biologie und Pathologie des Weibes. Bd. 8, S. 449. 1927.
- SOMMER, K.: Bakteriologische Blutbefunde beim Puerperalfieber. Zbl. Gynäk. **15**, 942 (1928).
- STEIN, FR.: Die aktive Behandlung fieberhafter Aborte in ihrem Einfluß auf Fieber-, Blutungs- und Behandlungsdauer. Mschr. Geburtsh. **64**, 155.
- THEODOR, P.: Bakteriologische Blutuntersuchungen bei Kurettagen. Beitr. Klin. Inf.krkh. **3**, H. 1/2 (1914).
- THOMSON, D. and R. THOMSON: The role of the streptococci in puerperal sepsis and septic abortion. Ann. Pickett-Thomson, Res. Labor. **5**, 199—369 (1929).
- TRAUOGOTT, M.: Zur Technik und Bedeutung der bakteriologischen Untersuchung des Uterussekrets in der Praxis. Münch. med. Wschr. **1912**, Nr 4.
- Über die Ätiologie und Prophylaxe der endogenen puerperalen Infektion. Zbl. Gynäk. **1913**, Nr 52.
- Nichthämolytische Streptokokken und ihre Bedeutung für die puerperalen Wunderkrankungen. Z. Geburtsh. **71**, 476.
- VEIT, J.: Die Anzeigepflicht beim Kindbettfieber. Universitätsprogramm Halle, 1908.
- Zur Diagnose des Puerperalfiebers. Gynäk. Rdsch. **1909**, H. 1.
- Der septische Abort und seine Behandlung. Prakt. Erg. Geburtsh. **1914**.
- WARNEKROS, K.: Verh. Ges. Natur- u. Heilk. Dresden, 31. Jan. 1927. Klin. Wschr. 15. Okt. 1927.
- L. LOUROS u. M. BECKER: Über ein neues Serum zur Behandlung der puerperalen Sepsis. Münch. med. Wschr. **51**, 2155 (1926).
- WATSON, B. P.: An outbreak of puerperal sepsis in New York City. Amer. J. Obstetr. **16**, 157 u. 286 (1928).
- WEISS, H. v.: Die Verwendbarkeit der DICKSchen Reaktion für die Prognose des Puerperalfiebers und ihre Beeinträchtigung durch unspezifische Einflüsse. Zbl. Gynäk. **37**, 2330 (1927).
- WINTER, G.: Die Mikroorganismen im Genitalkanal der gesunden Frau. Z. Geburtsh. **1888**, 14.
- Über Selbstinfektion. Zbl. Gynäk. **1911**, 1495.
- „Der neue Gesichtspunkt“ in der Selbstinfektion. Zbl. Gynäk. **2**, 47 (1912).
- Die zwölfjährige Diskussion über den fieberhaften Abort. Zbl. Gynäk. **38**, 1489 (1923).
- WODON, J. L.: La séro-, bactério- et chimiothérapie dans la prophylaxie des infections puerpérales. Presse méd. **1927**, 756.

Endocarditis lenta.

- ACUNA u. CASANBAR: Semana méd. Buenos Aires **1923**, No 50.
- ADLER, H.: Zur Ätiologie der Endocarditis lenta. Med. Klin. **49**, 1736 (1924).
- ANDREI, G.: L'etiologia della endocardite lenta e l'individualità batteriologica dell „Streptococcus viridans.“ Osservazioni cliniche e sperimentale. Arch. Sci. med. **52**, 369 (1928).
- ANOCHINA-IWANOWA, A. P.: Die Reaktion der Gefäße am isolierten Kaninchenohr auf Einführung von Streptokokken und Streptokokkentoxin. Z. exper. Med. **59**, 352 (1928).
- BAEHR, G.: The significance of the emboli glomerular lesions of subacute streptococcus endocarditis. Arch. int. Med. **27**, 262 (1921).

- BAEHR, G. and LANDE: Glomerulonephritis as a complication of subacute streptococcus endocarditis. *J. amer. med. Assoc.* **75**, 789 (1920).
- BARGEN: Experimentelle Streptokokkenendokarditis und ihre Arsentherapie. *Arch. int. Med.* **32**.
- BATTLER, P.: Sur quelques variétés d'endocardite; étude clinique et bactériologique, rôle de l'entérocoque. *Presse méd.* **1929**, 162.
- BEITZKE: Zur Einteilung der Entokarditiden. *Berl. klin. Wschr.* **1920**, 1233.
- BICKEL, G.: Etude des troubles de la conductibilité dans un cas d'endocardite maligne à évolution lente. Blocage auriculo-ventriculaire, dissociation auriculo-ventriculaire transitoire. *Schweiz. med. Wschr.* **1925**, Nr 12, 255.
- BIER, A.: Erzeugung von Immunität und Heilung schwerer Infektionen durch das Glüh-eisen und durch Arzneimittel. *Med. Klin.* **1928**, 281.
- BITTORF: Endothelien im strömenden Blut. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **133**, 64 (1920).
- BLUMER, G.: The digital manifestations of subacute bacterial endocarditis. *Amer. Heart J.* **1**, 257 (1926).
- BOGENDÖRFER, L.: Zur Prognose der Endocarditis lenta. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **154**, 60 (1927).
- BONCIU, O. u. V. STEFANESCU: Beitrag zum bakteriologischen Studium eines durch Blutkultur isolierten Streptococcus im Verlauf einer Endocarditis lenta. *Rev. Științ. med. (rum.)* **18**, 572—581 (1929).
- BÜNGELER, W.: Über Endocarditis maligna durch Bacillus pyocyaneus. *Frankf. Z. Path.* **35**, 428 (1927).
- CAUTLEY: *Arch. of Pediatr.* **1913**, 328.
- CERESOLI, A.: Endocardite sperimentale nel coniglio da enterococco causa di endocardite lenta nell'uomo. *Giorn. Clin. med.* **1927**, 583.
- CLAWSON, B. J., E. T. BELL and T. B. HARTZELL: Valvular diseases of the heart with special reference to the pathogenesis of old valvular defects. *Amer. J. Path.* **2**, 193 (1926).
- COHN, H.: Endokarditisprobleme in Amerika. *Klin. Wschr.* **27**, 1241 (1926).
- COWAN, J.: Acute endocarditis. A clinical study. *Glasgow med. J.* **108**, 249 u. 338 (1927).
- CURSCHMANN, H.: Über Endocarditis chronica. *Münch. med. Wschr.* **1922**, Nr 12.
- DAVIS, D. and D. AYMAN: Subacute bacterial endocarditis with unusual vesiculobullous skin lesions: Necropsy reports in two cases. *Amer. Heart J.* **2**, 671 (1927).
- DELLA VOLTA: Klinische Formen der Sepsis lenta und der Myocarditis lenta. *Arch. Path. Clin. med.* **3**.
- DIETRICH, A.: Die Reaktionsfähigkeit des Körpers bei septischen Erkrankungen in ihren pathologisch-anatomischen Äußerungen. *Verh. Kongr. inn. Med.* **1925**.
- Versuche über Herzklappenentzündung. *Z. exper. Med.* **50** (1926).
- Endokarditis und Allgemeininfektionen. *Münch. med. Wschr.* **1928**, 1328.
- DREYFUSS, M.: Zur Histologie der Endokarditis. *Frankf. Z. Path.* **27**, 527 (1922).
- DUCRET, S.: Über Sepsis lenta mit eigenartigem Streptokokkenbefund. *Zbl. Bakter. I Orig.* **111**, 367 (1929).
- ENDRES, G.: Micrococcus catarrhalis als Erreger einer Sepsis mit Endokarditis und Nephritis. *Münch. med. Wschr.* **1925**, 723.
- ESSER, A.: Über Hirnarterienaneurysmen. *Z. Neur.* **114**, 208 (1928).
- FLATER, A.: Endokarditis und Gehirn. *Klin. Wschr.* **1924**, 2904.
- FONTANA, L.: Alterazioni dei piccoli vasi periferici nella endocardite lenta e in altre condizioni morbose. *Clin. med. ital.* **57**, No 3, 243 (1926).
- FREIFELD, H.: Vaccination und Endokarditis. *Klin. Wschr.* **1928**, 1645.
- FREUND, R. u. E. BERGER, E.: Über Befunde von Streptokokken im Blut. *Dtsch. med. Wschr.* **1924**, Nr 20.
- FRIEDBERGER, E. u. F. HODER: Über den Einfluß des Brennens mit dem Glüh-eisen auf den Ablauf experimenteller Tierinfektionen. *Z. exper. Med.* **62**, 557 (1928).
- GESSLER, H.: Über Endocarditis lenta. *Med. Klin.* **49**, 1476 (1921).
- Der Grundumsatz bei der afebrilen Endocarditis lenta. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **144**, (1924).
- GLOOR, H. U.: Über einen Fall von transitorischer Viridansbakteriämie. Ein Beitrag zur Prognostik der Endocarditis lenta. *Münch. med. Wschr.* **7**, 303 (1928).
- GRAZIE, J.: Subacute infect. Endocarditis, a clinic. study of 30 cases. *Lancet* **207**, Nr 16.
- GUGLIELMO, G. DI: La patologia e la clinica del sistema reticulo-endoteliale. Pt. III. *Haematologica (Palermo)* **9**, 349 (1928).

- HAMMERSCHMIDT, J.: Die Rolle des Gefäßendothels bei septischen Prozessen. *Z. Immunforsch.* **54**, 205 (1928).
- HARTOCH, O., K. MURATOWA u. E. SWISCHTSCHESKAJA: Chroniosepsis, im speziellen Endocarditis lenta vom Standpunkt der Bakteriologie. *Mikrobiol. Z.* **1926**, **3**, H. 3 (russ.).
— — — Zur Ätiologie der Endocarditis lenta. *Zbl. Bakter. I Orig.* **102**, 227 (1927).
- HASSENKAMP, E.: Über Endocarditis lenta. *Dtsch. med. Wschr.* **1922**, 1638.
- HEIBERG, K. A.: Die pathologische Anatomie der Tonsillen bei Endocarditis chronica und Febris rheumatica. *Virchows Arch.* **257**, 1 (1925).
- HERRMANN, O.: Bakteriologische Blutuntersuchungen bei Endocarditis lenta und anderen septischen Krankheiten. *Zbl. Bakter. I Orig.* **120**, H. 7/8, 399 (1931).
- HESS, O.: Zur Herkunft der im strömenden Blut bei Endocarditis lenta vorkommenden Endothelien. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **188**, 330 (1922).
— Über Endocarditis lenta. *Münch. med. Wschr.* **6**, 205 (1925).
- HOWELL, K. M.: A study of two distinct strains of streptococcus isolated from the same heart valve lesion. *J. inf. Dis.* **30**, 299 (1922).
— and M. CORRIGAN: Skin reactions with bacterial filtrates of anhemolytic streptococcus and *B. typhosus*. *J. inf. Dis.* **42**, 149 (1928).
— B. PORTIS u. D. A. BEVERLEY: Antibody response after immunotransfusion in malignant endocarditis. *J. inf. Dis.* **39**, Nr 1, 1 (1926).
- ISAAC-KRIEGER u. FRIEDLÄNDER: Zur Klinik und Bakteriologie chronischer septischer Erkrankungen, besonders der Endokarditis. *Dtsch. med. Wschr.* **1924**, Nr 20.
- ISTAMANOWA, T.: Histologische Befunde bei Endocarditis lenta. *Virchows Arch.* **268**, 224 (1928).
- IVES, G.: Streptococcus viridans infection. *Ann. clin. Med.* **3**, 192 (1924).
- JELGES, T.: Endocarditis lenta im Kindesalter. *Mscr. Kinderheilk.* **35**, 389 (1927).
- JUNGMANN: Zur Pathogenese der Herzinsuffizienz bei Klappenfehlerkranken. *Verh. Kongr. inn. Med.* **1921**, 513.
— Zur Klinik und Pathogenese der Streptokokkenendocarditis. *Dtsch. med. Wschr.* **1921**, Nr 18.
— Über chronische Streptokokkeninfektionen. *Dtsch. med. Wschr.* **1924**, Nr 3.
- JURUKOFF, B.: Zur Biologie des Streptococcus viridans bei Endocarditis lenta. *Zbl. Bakter. I Orig.* **120**, H. 7/8, 392 (1931).
- KALDEWEY: Über den Wert der Wa.R. bei Endokarditis. *Dtsch. med. Wschr.* **1923**, Nr 14.
- KÄMMERER, H.: Über schleichende und larvierte septische Infektionen. *Münch. med. Wschr.* **1929**, **36**, 1500.
— u. WEGNER: Zur Ätiologie der Endocarditis lenta. *Microc. flav. als Erreger.* *Münch. med. Wschr.* **1914**, **11**, 589.
- KARTASCHOWA, F. W.: Über Monocytenmakrophagen im peripheren Blut bei einigen Infektionskrankheiten. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **146**, 226 (1925).
- KASTNER: Endocarditis lenta. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **126**.
- KATZ, L.: Zur Lehre der Sepsis lenta. (Zur Hämatologie der experimentellen Sepsis lenta.) *Z. eksper. Biol. i Med. (russ.)* **6**, Nr 16 (1927).
- KAZNELSON: Seltene Zellformen des strömenden Blutes. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **1919**, 128.
- KIMMELSTIEL, P.: Über Viridans-Encephalitis bei Endocarditis lenta. *Beitr. path. Anat.* **79**, 397 (1927).
- KINSELLA: *Arch. int. Med.* **19**, 367 (1917).
- KINSELLA, R. A. and C. M. HAYES: Further study of the bacteriemia of experimental streptococcus endocarditis. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, 887 (1927).
- KLEINSCHMIDT, H.: Jkurse ärztl. Fortbildg, Juli 1926.
- KÖNIGER: Histologische Untersuchungen über Endocarditis. *Arb. path. Inst. H. 2.* Leipzig: S. Hirzel 1903.
- KREIDLER, W. A.: Bacteriologic studies in Endocarditis. *J. inf. Dis.* **39**, Nr 3 (1926).
- KRISCHNER, H.: Beiträge zur Einteilung der Herzklappenentzündung. *Virchows Arch.* **265**, 1927.
— Beiträge zur Einteilung der verschiedenen Formen der Herzklappenentzündungen. *Virchows Arch.* **1927**, H. 3, 545.
- KROGIUS, A.: Endokarditis bei Gelenkrheumatismus. *Münch. med. Wschr.* **1923**, Nr 11, 325.

- KUCZYNSKI, H. u. K. WOLFF: Untersuchungen über die experimentelle Streptokokkeninfektion der Maus. Ein Beitrag zum Problem der Viridanssepsis. Berl. klin. Wschr. **1920**, Nr 33, 777, Nr 34, 804.
- — Weitere Untersuchungen über den Streptococcus viridans. Z. Hyg. **92** (1921).
- — Zur Analyse chronisch septischer Zustände (Sepsis lenta). Berl. klin. Wschr. **29**, 794 (1921).
- KÜRTE: Formalinserumreaktion bei Endocarditis lenta. Verh. Kongr. inn. Med. **1925**, 222.
- Zur Diagnose der Endocarditis lenta. Z. exper. Med. **61**, 494 (1928).
- KUZEWECKI: Über das Vorkommen von Endothelien im Blutkreislaufe und einige Bemerkungen über dessen Bedeutung. Fol. haemat. (Lpz.) Arch. **21**.
- LAASCHE: Beobachtungen über Endocarditis lenta. Christiania 1921.
- LÄMPE: Über Endocarditis lenta. Dtsch. Arch. klin. Med. **141**, 165 (1922).
- LEHMANN, W.: Klinische und bakteriologische Erfahrungen bei Endocarditis lenta. Klin. Wschr. **1926**, Nr 30.
- LENHARTZ, H.: Über die septische Endokarditis. Münch. med. Wschr. **1901**, 1123 u. 1178.
- Die septischen Erkrankungen. NOTHNAGELS Spezielle Pathologie und Therapie Wien, Bd. 3. 2. Teil. 1904.
- LE NOIR, P. et A. JACQUELIN: Double pleurésie, péricardite et endocardite bénigne à streptocoque viridans. Bull. Soc. med. Hôp. Paris **44**, 701 (1928).
- LIBMANN, E.: A study of the endocardial lesions of subacute bacterial endocarditis with particular reference to healing or healed lesions with clinical notes. Amer. J. med. Sci. **144**, 313 (1912).
- The clinical features of cases of subacute bacterial endocarditis that have spontaneously become bacteria-free. Amer. J. med. Sci. **144**, 313 (1912); **146**, 625 (1913).
- Characterisation of various forms of endocarditis. J. amer. med. Assoc. **1923**, 80.
- Subacute bacterial endocarditis in the active and healing stages. Pract. Lect. med. Soc. Country Kings. **1923**, 24.
- Acute and subacute Endocarditis. Billings-Forchheimers Ther. int. Dis. **5** (1924).
- Observations sur l'endocardite microbienne subaigue au point de vue spécial de la guérison spontanée. Bull. Acad. Méd. **92**, 998 (1924).
- A consideration of the prognosis in subacute bacterial endocarditis. Amer. Heart J. **1**, 25 (1925).
- and CELLER: The etiology of subacute infect. Endocarditis. Amer. J. med. Sci. **1910**.
- and SACKS: A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. Arch. int. Med. **33** (1924).
- LINSER: Über die Behandlung von septischen Erkrankungen mit vacciniertem Serum. Münch. med. Wschr. **31**, 1281 (1925).
- LITTEN: Über septische Erkrankungen. Z. klin. Med. **2** (1881).
- Verh. Kongr. inn. Med. **1900**.
- Über Endokarditis. Dtsch. med. Wschr. **1902**, Nr 21 u. 22.
- Über die maligne (nicht septische) Form der Endocarditis rheumatica. Berl. klin. Wschr. **1899**, Nr 28/29.
- LÖHLEIN, M.: Über hämorrhagische Nierenaffektionen bei chronischer ulceröser Endokarditis. Med. Klin. **1910**, 357.
- LOEWENHARDT, F. E. R.: Die Chroniosepticämie. Z. inn. Med. **97** (1923).
- LOREY, A.: Über Endocarditis lenta. Münch. med. Wschr. **1912**, Nr 18.
- LOUROS, N.: Die Bedeutung des Reticuloendothelialsystems für das Streptokokkensepsisproblem. Klin. Wschr. **1928**, Nr 21, 996.
- u. H. E. SCHEYER: Die Streptokokkeninfektion, das Reticuloendothelialsystem, ihre Beziehungen und ihre therapeutische Beeinflussbarkeit. VI. Mitt. Therapeutische Versuche mit Metallen und Metallsalzen. Zbl. exper. Med. **57**, 221 (1927).
- — Die Bedeutung des Reticuloendothelialsystems für das Streptokokkensepsisproblem. Unter Mitwirkung von A. SCHMECHEL und E. GAESSLER. Leipzig: Georg Thieme 1928.
- — Unter Mitwirkung von A. SCHMECHEL und E. GAESSLER: Die Bedeutung des Reticuloendothelialsystems für das Streptokokkensepsisproblem. Leipzig: Georg Thieme 1928.
- u. A. SCHMECHEL: Die Streptokokkeninfektion, das Reticuloendothelialsystem, ihre Beziehung und ihre therapeutische Beeinflussbarkeit. VII. Mitt. Versuche mit Pufferlösungen. Zbl. exper. Med. **57**, 440 (1927).

- LUTEMBACHER, R.: Septicémie terminale sans endocardite au cours d'une néphroartite syphilitique. Arch. Mal. Coeur **18**, 142 (1925).
- MARCHAL, G. et A. JAUBERT: Quelques considérations sur le diagnostic clinique et bactériologique des endocardites infectieuses secondaires à évolution lente. Bull. méd. **42**, 93 (1928).
- MEERSOHN, J.: Die Streptokokkensepsis und das reticuloendotheliale System. Zbl. Immunforsch. **54**, 313 (1928).
- MERCKLEN, P. et M. WOLF: Participation des endothéliitis artério-capillaires au syndrome de l'endocardite maligne lente. Presse méd. **36**, 97 (1928).
- MEYER, FR.: Zur Bakteriologie der experimentellen Endocarditis. Z. klin. Med. **46** (1920).
- MORAWITZ, P.: Klinische Betrachtungen der Endocarditis lenta. Münch. med. Wschr. **1921**, Nr 26.
- u. DENECKE: Ein neues Verfahren zur Prüfung der Gefäßfunktion. Münch. med. Wschr. **1921**, Nr 22.
- MÜLLER, E. FR.: Die Bedeutung des Streptococcus viridans für die Ätiologie der Endocarditis lenta. Kongr. inn. Med. **1922**.
- MÜNZER, E.: Zur Klinik der Endocarditis chronica septica lenta. Verh. Kongr. inn. Med. **1920**, 241.
- MURRAY, L. M.: Subacute bacteriol. endocarditis. Ann. clin. Med. **1**, 18 (1922).
- NATHAN, H.: Über Viridans-Encephalitis. Z. Neur. **126**, 536 (1930).
- NEDELDMANN, E.: Über die Endocarditis lenta im Kindesalter. Arch. Kinderheilk. **81**, 106 (1927).
- NOBÉCOURT, P.: Les endocardites aiguës de l'enfance. J. Méd. Paris **33**, 259 (1913).
- NONNENBRUCH: Beobachtungen über chronische Nierenkrankheiten bei Endocarditis lenta. Klin. Wschr. **1922**, 22.
- OELLER, A. H.: Über die Stellung der Sepsis zur Toxikämie. Klin. Wschr. **1925**, Nr 17, 793.
- Experimentelle Studien zur pathologischen Physiologie des Mesenchyms und seiner Stoffwechselleistungen bei Infektionen. Krkh.forschg **1**, 28 (1925).
- ORMOS, P.: Zur Pathologie der Endocarditis lenta. Dtsch. med. Wschr. **50**, 715 (1924).
- ORTH: Viridans Endokarditis. Dtsch. med. Wschr. **1916**, 1053.
- PEPPER, O. H. P.: The hematology of subacute streptococcus viridans endocarditis. J. amer. med. Assoc. **89**, 1377 (1927).
- PFANKUCH, F.: Über Endocarditis lenta. Z. ärztl. Fortbildg **1925**, 449.
- PFEFFER, H.: Über die klinische Verwertbarkeit der Formolgelatinierung im Blut. Klin. Wschr. **1925**, 497.
- PICK: Über Viridansinfektionen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1924**, 142.
- RABINOWITSCH-KEMPNER: L., Über neuere Streptokokkenuntersuchungen. Fortschr. Med **44**, 18 (1926).
- REINHOLDT: Ref. Über Endocarditis lenta. Ärzteverein Hannover. Dtsch. med. Wschr. **1923**, Nr 22.
- RENAUD, M.: Sur la guérison ou mieux sur les rémissions des endocardites. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **44**, 299 (1928).
- REYE, E.: Zur Ätiologie der Endocarditis verrucosa. Münch. med. Wschr. **1914**, Nr 51.
- Zur Frage der Endocarditis verrucosa. Münch. med. Wschr. **1923**, Nr 14.
- RIBBERT: Die Erkrankungen des Endokard. Handbuch der pathologischen Anatomie von HENKE-LUBARSCHE, Bd. 2. 1924.
- SABATUCCI, M.: Sui particolari caratteri di uno streptococco isolata in un caso di endocardite maligna lenta. Policlinico, sez. prat. **35**, 1435 (1928).
- SALTIKOW: Über experimentelle Endokarditis. Verh. dtsch. path. Ges. **15**, 470 (1912).
- SALUS: Streptococcus viridans bei Endocarditis lenta. Med. Klin. **1920**, 1008.
- SAWITZ, W.: Endokarditis und Meningitis durch Streptococcus viridans. Dtsch. med. Wschr. **1921**, Nr 11.
- SAXL, P.: Über die Beziehungen des reticuloendothelialen Systems zur Antikörperbildung und zu den Heilungsvorgängen bei Sepsis. Seuchenbekämpfg **1927**, 4, 159.
- Das Sepsisproblem. Wien. klin. Wschr. **1927**, 513.
- SCELBA, M.: Pulpitis da Streptococcus viridans-Endocarditis lenta-Noduli fibrosi periartriculari. Policlinico **1930**, 353.

- SCHILF, FR.: *Micrococcus catarrhalis* als Erreger allgemeiner Sepsis. Münch. med. Wschr. **1925**, 724.
- SCHILLING, V.: Über hochgradige Monocyten mit Makrophagen bei Endocarditis ulcerosa und über die Herkunft der großen Mononukleären. Zbl. klin. Med. **88**, 372 (1919).
- SCHIPPERS, H. C. u. C. DE LANGE. Über durch *Streptococcus viridans* bedingte Endokarditis im Kindesalter. Jb. Kinderheilk., III. F. **45** (1921).
- SCHMECHEL, A. u. H. LEHFELD: Blutbild und Reticuloendothelialsystem bei der Streptokokkeninfektion. Z. exper. Med. **55**, 731 (1927).
- SCHMEERTMANN: Beiträge zur Klinik der Endocarditis lenta. Münch. med. Wschr. **1923**, 162.
- SCHOTTMÜLLER, H.: Endocarditis lenta. Münch. med. Wschr. **1910**, Nr 12.
— Über das Wesen der Endokarditis. Med. Klin. **1928**, Nr 37.
- SEYDERHELM, I.: Über das Vorkommen von Makrophagen im Blute bei einem Fall von Endocarditis ulcerosa. Virchows Arch. **243**, 462 (1923).
- SIEGMUND, H.: Einige Reaktionen der Gefäßwände. Verh. dtsh. path. Ges. **1925**, 20.
— Die pathologische Anatomie der chronischen Streptokokkensepsis. Münch. med. Wschr. **1925**.
- SILBER, L., L. KATZ u. W. TSCHERNOCHWOSTOFF: Beitrag zur Lehre von der Sepsis lenta. Ž. eksper. Biol. i Med. (russ.) **6**, H. 16 (1927).
- SIMMONDS: Über Hirnblutung bei verruköser Endokarditis. Dtsch. med. Wschr. **22**, 353 (1901).
- SINGER, E. u. H. ADLER: Über Endothelschädigungen bei septischen Erkrankungen. Med. Klin. **1928**, 63.
- SPENGLER, G.: Über eine Herdreaktion an entzündeten Herzklappen. Wien. klin. Wschr. **37**, 1325 (1924).
- STADLER, E.: Über Endocarditis lenta. Med. Klin. **1914**, Nr 13.
- STAHL, R.: Über die schleichende Herzentzündung. Erg. inn. Med. **25**.
— u. H. NAGEL: Zur Behandlung septischer Erkrankungen speziell der Endocarditis lenta mittels vaccinierten Humanserums und Autovaccine. Klin. Wschr. **1925**, 2392.
- STERN, R.: Zur Klinik der Endokarditis. Klin. Wschr. **1925**, Nr 4, 154.
- SUMBAL, J.: Endocarditis lenta und Lues. Bratislav lék. Listy **1928**, 281
- TERPLAN, K.: Mykotisches Aneurysma des Stammes der Pulmonalarterien mit Enderarteritis des offenen Ductus Botalli bei einem Falle von Endocarditis lenta. Med. Klin. **1924**, Nr 38, 1331.
- THOMAS: Handbuch für Kinderheilkunde von PFAUNDLER und SCHLOSSMANN, Bd. 2. 1923.
- TIDOW, G.: Enterokokkensepsis unter dem Bilde der Endocarditis lenta. Med. Klin. **1929**, 872.
- TRENTI, ENRICO: Streptokokkenarten bei maligner Endokarditis. Policlinico. sez. med. **30**, H. 7.
- VALLERY-RADOT, PASTEUR et JEAN STÉHELIN: Sérum antihétérolysant au cours d'une endocardite à streptocoques. Sang **1**, No 1, 210 (1927).
- WAGNER, G., MAJOROW u. S. STERIOPULO: Zur Frage der Sepsis streptotrichosa. Ein Fall von Endocarditis lenta bedingt durch Streptothrix. Russk. Klin. **8**, 315 (1927).
- WAISSER, H. C.: Subacute bacterial endocarditis of streptococcus viridans type in pregnancy, with two cases reports. Amer. J. Obstetr. **115**, 840 (1928).
- WIGAND, R. u. F. L. BONN: Beitrag zur Ätiologie der Endocarditis lenta. Z. Hyg. Inf. **1926**, H. 3/4, 538.
- WORDLEY, E.: A case of endocarditis treated by immuno-transfusion with parent recovery. Lancet **207**, 219 (1924).
- WYSSOKOWITSCH, W.: Beiträge zur Lehre von der Endokarditis. Virchows Arch. **103**, 301 (1886).

Polyarthritis.

- ADRION, W.: Herderkrankungen des Zahnsystems und Rheumatismus. Veröff. dtsh. Ges. Rheumabekämpfung **1928**, H. 3.
- ANDREWES, C. H., C. L. DERICK and H. F. SWIFT: A study of hemolytic streptococci in acute rheumatic fever, with an analysis of the antigenic relationship existing among certain strains. J. of exper. Med. **43**, 13 (1926).
— — — The skin response of rabbits to non-hemolytic streptococci. J. of exper. Med. **44**, 35 (1926).

- BAETZNER, W.: Sportschäden in den Gelenken. Veröff. dtsh. Ges. Rheumabekämpfung 1928, H. 3.
- BEATTIE, J. M. and A. G. YATES: The bacteriology of rheumatism; further evidence in favour of the causal relationship of streptococci. *J. of Path.* 17, Nr 4.
- BELK, W. P., F. J. JODZIS and E. FENRICK: The lesions in animals inoculated with Streptococcus cardio-arthritis. *Arch. of Path.* 6, 812 (1928).
- BENCZÜR, J.: Zur Ätiologie der Gelenkerkrankungen und deren allgemein-pathologische Bedeutung. *Z. physiol. Ther.* 34, 86 (1927).
- BERGMANN, G. v.: Pseudorheumatismus. Veröff. dtsh. Ges. Rheumabekämpfung 1928, H. 3.
- BIRKHAUG, K. E.: Bacteriologic studies in acute rheumatic fever with reference to soluble toxin production. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 24, 541 (1927).
- Rheumatic fever. Bacteriologic studies of a non-methemoglobin-forming streptococcus with special reference to its soluble toxin production. *J. inf. Dis.* 40, 549 (1927).
- Rheumatic fever. Skin hypersensitiveness of patients with rheumatic fever and chronic arthritides to filtrates, autolysates and bacterial suspensions of streptococci. *J. inf. Dis.* 44, 363—377 (1929).
- BODENSTAB, R.: Über die Behandlung der Polyarthritis rheumatica acuta und chronica mit Pyramidon. Inaug.-Diss. 1928.
- BÖTTNER, A.: Zur Frage der Behandlung des chronischen Rheumatismus. *Klin. Wschr.* 48, 2291 (1927).
- BRACHT, E. u. WÄCHTER: Beitrag zur Ätiologie und pathologischen Anatomie der Myocarditis rheumatica. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* 96, 493 (1909).
- BURBANK, R. and L. G. HADJOPOULOS: Serologic significance of streptococci in arthritis and allied conditions. *J. amer. med. Assoc.* 84, 637 (1925).
- CAWADIAS, A. P.: Les troubles du métabolisme du soufre. Leur rôle dans le rhumatisme chronique défermant. *Ann. Méd.* 23, 292 (1928).
- CECIL, R. L., E. E. NICHOLLS and W. J. STAINSBY: Bacteriology of blood and joints in chronic infectious arthritis. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 26, 6 (1928).
- — — Bacteriology of the blood and joints in rheumatic fever. *J. exper. Med.* 50, 617 bis 642 (1929).
- CLAWSON, B. J.: Studies on the etiology of acute rheumatic fever. *J. inf. Dis.* 36, 444 (1925).
- Experimental rheumatoid myocarditis. *Arch. Path. a. Lab. Med.* 2, 799 (1926).
- and E. T. BELL: A comparison of acute rheumatic and subacute bacterial endocarditis. *Arch. int. Med.* 37, 66 (1926).
- — and T. B. HARTZELL: Valvular diseases of the heart with special reference to the pathogenesis of old valvular defects. *Amer. J. Path.* 2, 3 (1926).
- CURSCHMANN, H.: Zur Diagnose des Muskelrheumatismus. *Med. Klin.* 17, 645 (1928).
- DAVIS, D.: Chronic streptococcus arthritis. *J. amer. med. Assoc.* 61, 724 (1913).
- DERICK, C. L. and C. H. ANDREWES: The skin response of rabbits to nonhemolytic streptococci. II. *J. of exper. Med.* 44, 55 (1926).
- C. H. HITCHCOCK and H. F. SWIFT: The effect of antirheumatic drugs on the arthritis and immune body production in serum disease. *J. clin. Invest.* 5, 427 (1928).
- Discussion on rheumatoid arthritis; its causation and treatment. *Brit. med. J.* 1925, Nr 3379, 589.
- Discussion on treatment of chronic arthritis. *Brit. med. J.* 1925, Nr 3380, 633.
- DTIGES, H. J.: Senkungsreaktion und weißes Blutbild bei rheumatischen Erkrankungen. *Dtsch. med. Wschr.* 1929, 1171.
- u. A. FISCHER: Über allergische Erscheinungen bei rheumatischen Erkrankungen. *Dtsch. med. Wschr.* 1928, 1164.
- ESCHBAUM, O.: Über die Behandlung rheumatischer Affektionen mit Iriphan und Irasphan. *Münch. med. Wschr.* 1928, Nr 3, 223.
- FAHR, TH.: Beitrag zur Frage der Herz- und Gelenkveränderungen bei Gelenkrheumatismus und Scharlach. *Virchows Arch.* 232, 134 (1921).
- Vergleichende Herzuntersuchungen bei Scharlach, Streptokokkeninfektion und rheumatischer Granulomatose. *Beitr. path. Anat.* 85, H. 3 (1930).
- FAULKNER, J. and PAUL D. WHITE: The incidence of rheumatic fever, chorea and rheumatic heart disease with special reference to its occurrence in families. *J. amer. med. Assoc.* 83, 425 (1924).

- FAURE-BEAULIEU, M. et P. BARBÉ: Rhumatisme articulaire aigu à forme d'endocardite infectieuse grave et à arthropathie tardive. Bull. Soc. med. Hôp. **19**, 779 (1927).
- FREUND, E.: Über „Rheumatismushilfsmittel“ und Rheumatismusbekämpfung. Wien. klin. Wschr. **1927**, Nr 52, 1637.
- GOCHT, H.: Die Behandlung rheumatischer Kontrakturen. Veröff. dtsch. Ges. Rheumabekämpfung **1928**, H. 3.
- GOLDSCHIEDER: Zur Rheumafrage. Z. physiol. Ther. **34**, 75 (1927).
- GORDING, R.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Ätiologie des Gelenk- und Muskelrheumatismus mit besonderer Berücksichtigung der tonsillo-genen Infektion. Acta oto-laryng. (Stockh.) **6**, 306 u. 645 (1924).
- GRÄFF, S.: Primärinfekt und Invasionsstelle beim Rheumatismus infectiosus specificus. Dtsch. med. Wschr. **1930**, Nr 15, 603.
- GUDZENT, F.: Gicht und Rheumatismus. Ein Lehrbuch für Ärzte und Studierende. Berlin: Julius Springer 1928.
- Klinische Krankheitsbilder des Gelenkrheumatismus. Veröff. dtsch. Ges. Rheumabekämpfung **1928**, H. 3.
- GUNN, W.: Intravenous injections of gentian violet in the treatment of rheumatic carditis. Lancet **1927 I**, 125.
- HÄBLER, C. u. N. WEITZENFELD: Erfahrungen mit parenteralen Schwefelinjektionen (Sulfregol-Heyden) bei der Behandlung der Arthritis deformans. Dtsch. med. Wschr. **1928**, Nr 14, 566.
- HARTWICH, A.: Zur lokalen Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit einem Jod-Salicylsäureester (Rheukomen). Münch. med. Wschr. **1929**, 1331.
- HEGLER: Der akute Gelenkrheumatismus. v. BERGMANN-STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin. 1925.
- HEIBERG, K. A.: Die pathologische Anatomie der Tonsillen bei Endocarditis chronica und Febris rheumatica. Virchows Arch. **257**, 1 (1925).
- HILLER, R. and I. Gräf: An epidemic of rheumatism at a cardiac camp. Amer. Heart J. **3**, 271 (1928).
- HITCHCOCK, C. H.: Studies on indifferent streptococci. I. Separation of a serological group-type I. J. of exper. Med. **48**, 393 (1928).
- II. Observations on the distribution of indifferent streptococci in the throats of rheumatic and non-rheumatic individuals. J. of exper. Med. **48**, 403 (1928).
- IRVINE, L. C. DUNDAS: Note on the treatment of toxic peri-arthritis. Lancet **214**, 963 (1928).
- IRVINE-JONES, E. J. M.: Skin sensitivity of rheumatic subjects to streptococcus filtrates. Its relationship to rheumatic fever. Arch. int. Med. **42**, 784 (1928).
- JOCHMANN: Der akute Gelenkrheumatismus. MOHR-STAEHELINS Handbuch der inneren Med. 1911.
- u. HEGLER: Infektionskrankheiten. Berlin: Julius Springer 1924.
- JÜRGENS, R.: Über den Einfluß von Moorbädern auf das rote und weiße Blutbild bei Rheumatikern. Dtsch. med. Wschr. **1929**, 1172.
- KAISER, A. D.: Skin reactions in rheumatic fever (Birkhaug test). J. inf. Dis. **42**, 25 (1928).
- KAISER, H. u. R. LOEBEL: Untersuchungen über allergische Cutanreaktionen bei rheumatischen Erkrankungen. Med. Klin. **1928**, 1160.
- KLINGE, F.: Die Eiweißüberempfindlichkeit (Gewebsanaphylaxie) der Gelenke. Experimentelle pathologisch-anatomische Studie zur Pathogenese des Gelenkrheumatismus. Beitr. path. Anat. **83**, 185 (1929).
- Über Rheumatismus. Klin. Wschr. **1930**, 586.
- Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus. I.—III. Mitt. Das rheumatische Frühfiltrat. Virchows Arch. **279**, H. 1 (1930).
- KRASNIEWSKI u. HENNING: Experimentelle und klinische Untersuchungen über Streptokokkeninfektionen. Klin. Wschr. **1926**, Nr 39.
- KRAUS, F.: Angina und Rheumatismus. Med. Klin. **1924**, Nr 35.
- KREIDLER, W. A.: Biologic and serologic studies of streptococcus cardioarthritis. J. inf. Dis. **43**, 415 (1928).
- KROGIUS: Ist die bei dem akuten Gelenkrheumatismus auftretende Endokarditis als eine Komplikation oder vielmehr als die primäre Erkrankung aufzufassen? Münch. med. Wschr. **1923**, Nr 11.

- KRONE, W.: Gipsverbände und Operationen bei rheumatischen Arthritiden. Münch. med. Wschr. **1929**, 1378.
- KRONER, J.: Endstadien der rheumatischen Erkrankungen. Veröff. dtsch. Ges. Rheumabekämpfung **1928**, H. 3.
- Ein bemerkenswerter Fall von endokrin betontem Gelenkrheumatismus. Münch. med. Wschr. **1929**, 131.
- KRÜCKMANN, E.: Rheumatische Augenerkrankungen. Veröff. dtsch. Ges. Rheumabekämpfung **1928**, H. 3.
- LAQUER, A.: Die verschiedenen rheumatischen Erkrankungen und ihre Therapie. Veröff. dtsch. Ges. Rheumabekämpfung **1928**, H. 3.
- LAUTIER, M. et R. LAUTIER: Influence du salicylate de soude sur le polymorphisme du bacille d'Achalme. C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 25—26 (1929).
- — Contribution à l'étude de la bactériologie du rhumatisme articulaire aigu. Expériences sur le polymorphisme du bacille d'Achalme: Formes streptocociques. C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 22—24 (1929).
- LAZARUS-BARLOW, P.: An investigation into the cause of rheumatic fever in children. J. of Hyg. **28**, 237 (1928).
- LE BOURDELLES, B.: Contributions à l'étude bactériologique des nodosités rhumatismales. C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 599 (1928).
- LEICHTENTRITT: Die rheumatische Infektion im Kindesalter. Med. Klin. **1930**, 375.
- LESCHKE, E.: Die ätiologische Überschätzung der Streptokokken. Münch. med. Wschr. **1930**, 617—619.
- LEVADITI, C.: A propos de l'étiologie de l'érythème polymorphe infectieux contagieux et epidémique. Presse méd. **1928**, 65.
- LIEBERMANN, A. v.: Beitrag zur Rheumatismustrage. Med. Klin. **1927**, Nr 9.
- LOEWENSTEIN, W. u. A. STRASSER: Über die Cutanprobe bei rheumatischen Erkrankungen. Med. Klin. **1928**, 1012.
- LUCAS, A.: Untersuchungen über die Rolle von Infekten bei rheumatischen Erkrankungen. Med. Klin. **1927**, 1689.
- MACKIE, T. T.: The prognosis and treatment of the rheumatic infection. Amer. Heart J. **3**, 31 (1927).
- MALIWA, E.: Zur Klassifizierung der Gelenkerkrankungen. Med. Klin. **1927**, Nr 20, 750.
- MATTHISSON, HELENE: Eosinophilie bei rheumatischen Erkrankungen. Dtsch. med. Wschr. **1929**, 1343.
- MENZER: Serumbehandlung bei akutem und chronischem Gelenkrheumatismus. Z. physik. u. diät. Ther. **6**, H. 4.
- Zur Ätiologie des akuten Gelenkrheumatismus. Dtsch. med. Wschr. **1901**, Nr 7.
- MEYER, F.: Die Bakteriologie des akuten Gelenkrheumatismus. Z. klin. Med. **60**, 311.
- MORIAN, R.: Kasuistischer Beitrag zur Phenolcampherbehandlung der Gelenke bei Arthritis deformans. Med. Klin. **2**, 52 (1928).
- MÜLLER, F. v.: Problems of diseases of joints. Arch int. Med. **40**, 399 (1927).
- MÜLLER, W.: Biologie der Gelenke. Münch. med. Wschr. **1929**, 1096.
- MUNK, F.: Gelenkerkrankungen (chronische). Dtsch. Klin. **3**, 755 (1929).
- MUTCH, B. A. and N. B. MUTCH: Fallax in chronic arthritis. Lancet **1**, 1021 (1927).
- NABARRO, D. and R. A. MACDONALD: Bacteriology of the tonsils in relation to rheumatism in children. Brit. med. J. **1929**, Nr 3590, 758—759.
- PAPPENHEIMER, A. u. W. C. v. GLAHN: Studies in the pathology of rheumatic fever. Two cases presenting unusual cardiovascular lesions. Amer. J. Path. **3**, 583 (1927).
- PAUL, G.: Kausale Heilbeeinflussung des chronischen Rheumatismus. Dtsch. med. Wschr. **1927**, Nr 52, 2196.
- PETHEÖ, J. v.: Über Exsudat-, Liquor und Blutbefunde beim akuten Gelenkrheumatismus im Kindesalter. Jb. Kinderheilk. **106**, III. F.; **56**, 141 (1924).
- POYNTON, J. and A. PAINE: A research upon combined mitral and aortic disease of rheumatic origin. Quart. J. Med. **5**, 463 (1912).
- PRIBRAM, E.: Theoretische Betrachtungen über die PAULSche Impfung mit Cutivaccin bei rheumatischen Erkrankungen. Wien. klin. Wschr. **40**, Nr 37, 1172.
- REYE, E.: Zur Ätiologie der Endocarditis verrucosa. Münch. med. Wschr. **1914**, Nr 51/52.
- Zur Frage der Endocarditis verrucosa. Münch. med. Wschr. **1923**, Nr 14.

- ROLLY: Der akute Gelenkrheumatismus. Berlin: Julius Springer 1921.
- Entzündung und Sepsis. Münch. med. Wschr. **1923**, Nr 5.
- ROSENOW, E. C.: The etiology of articular and muscular rheumatism. J. amer. med. Assoc. **9**, 1223 (1913).
- ROSENTHAL, G.: Immunisation du cobaye contre l'anémobacille du rhumatisme par la méthode de Ramon. Presse méd. **1927**, 1353.
- SCHADE, H.: Über den objektiven Nachweis rheumatischer Erkrankungen. Med. Klin. **1928**, 725.
- SCHNÜRER: Über septische Rheumatoide. Münch. med. Wschr. **1912**, 2440.
- SCHOTTMÜLLER, H.: Über akute Gelenkentzündungen, ihre Ätiologie und Behandlung. Münch. med. Wschr. **1929**, Nr 11/12, 445 u. 499.
- SCHULHOF, W.: Zur Rheumafage. Z. physik. Ther. **34**, 272 (1928).
- SINDONI, M. B. u. G. VITETTI: Ricerche sull' etiopatogenesi del reumatismo articolare acuto. Pediatria **32**, 697 (1924).
- SINGER: Zur Ätiologie des akuten Gelenkrheumatismus. Dtsch. med. Wschr. **1914**, Nr 16.
- Die akute rheumatische Polyarthritits als Streptokokkenkrankheit. Med. Klin. **1925**, H. 41.
- SKUTETZKY, A.: Cutivaccin-Paul, ein neuer Hautimpfstoff zur Behandlung chronischer Erkrankungen der Gelenke, Muskel und Nerven. Med. Klin. **1928**, 132.
- SMALL, J. C.: The bacterium causing rheumatic fever and a preliminary account of the therapeutic action of its specific antiserum. Amer. J. med. Sci. **1927**, Nr 1, 101.
- The rôle of streptococci in the rheumatic diseases. J. Labor. a Clin. Med. **14**, 1144—1156 (1929).
- Streptococci in relation to rheumatic disease. (Beziehung von Streptokokken zu rheumatischen Krankheiten. Philadelphia Gen. Hosp., Philadelphia.) Med. Clin. N. Amer. **13**, 857—868 (1930).
- STEENBERG, TH.: Die Senkungsreaktion bei rheumatischen Leiden. Norsk. Mag. Laegevidensk. **89**, 643.
- STEINERT: Akute und chronische Streptokokkensepsis und ihre Beziehung zum akuten Gelenkrheumatismus. Münch. med. Wschr. **1920**, Nr 37, 1927.
- STEINFELD, E. and M. S. JACOBS: A study of the toxic filtrates of anhemolytic streptococci, recovered from patients with rheumatic fever. J. Labor. a Clin. Med. **12**, 850 (1927).
- STOCKMANN, R.: Rheumatism and Arthritis. London: Green and Son 1920.
- STRAUSS, H.: Rheumatismusprobleme. Zbl. physik. Ther. **34**, H. 3, 82.
- Rheuma und Erkältung. Veröff. dtsh. Ges. Rheumabekämpfg **1**, 7 (1927).
- Chronische Gelenkerkrankungen, mit besonderer Berücksichtigung von Gelenklues und Stillischer Krankheit. Veröff. dtsh. Ges. Rheumabekämpfg **1928**.
- Zur Beurteilung der Cutanprobe bei rheumatischen Erkrankungen. Med. Klin. **1928**, 1162.
- SURANYI, L. u. E. FORRÒ: Streptokokken im Blute, mit besonderer Berücksichtigung der rheumatischen Gelenkentzündung. Klin. Wschr. **10**, 453 (1928).
- SWIFT, H. F.: The pathogenesis of rheumatic fever. J. of exper. Med. **4**, 497 (1924).
- Rheumatic fever. Amer. J. med. Sci. **5**, 631 (1925).
- C. L. DERICK, and C. H. HITCHCOCK: Bacterial allergy (hyperergy) to nonhemolytic streptococci in its relation to rheumatic fever. J. amer. med. Assoc. **90**, 906 (1928).
- — — Rheumatic fever a manifestation of hypersensitiveness (allergy or hyper to streptococci). Assoc. amer. Phys. **1928**, 192.
- — — General tuberkulin-like reactions in rheumatic fever patients following intravenous injection of streptococcus vaccines or nucleoproteins. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 312 (1928).
- and CH. H. HITCHCOCK: Cardiac pain in rheumatic fever. J. amer. med. Assoc. **9**, 678 (1928).
- and R. A. KINSELLA: Bacteriologic studies in acute rheumatic fever. Arch. inter. Med. **19**, 381 (1917).
- C. PH. MILLER jr. and R. H. BOOTS: The leucocyte curve as an Index of the infection in rheumatic fever. J. clin. Invest. **1**, Nr 2 (1924).
- M. G. WILSON and E. W. TODD: Skin reactions of patients with rheumatic fever to toxic filtrates of streptococcus. Amer. J. Dis. Childr. **37**, 98—111 (1929).
- TALALAJEW, W. T.: Der akute Rheumatismus. Klin. Wschr. **1929 I**, 124.

- THALHIMER and ROTHSCHILD: On the significance of the submiliary myocardial nodules of Aschoff in rheumatic fever. *J. of exper. Med.* **19**, 417 (1914).
- TANBERG, A.: Tonsillenaffektionen und chronische Gelenkkrankheiten, Bd. 2, S. 180. 1925.
- TATERKA u. BORCHARDT: Hohe Salicylgaben bei der Behandlung der akuten und chronischen rheumatischen Polyarthritiden. *Dtsch. med. Ges.* **1929**, 1470.
- THOMSON, D. and R. THOMSON: An historical survey of researches on the rôle of the streptococci in carditis. *Ann. Pickett-Thomson, Res. Labor.* **4**, 13 (1928).
- — An historical survey of researches on the rôle of the streptococci in acute articular rheumatism or rheumatic fever. *Ann. Pickett-Thomson, Res. Labor.* **4**, 1 (1928).
- — The rôle of the streptococci in acute and subacute suppurative arthritis. *Ann. Pickett-Thomson, Res. Labor.* **4**, 251 (1929).
- — The pathogenic streptococci. Their role in human and animal disease (continued). *Ann. Pickett-Thomson, Res. Labor.* **5**, 10, u. 392.
- UMBER: Zur Pathogenese chronischer Gelenkerkrankungen. *Münch. med. Wschr.* **1928**, Nr 36.
- Zur Nosologie der Gelenkerkrankungen. *Münch. med. Wschr.* **1924**, Nr 1.
- Die endokrine Periarthritis. *Münch. med. Wschr.* **1926**, Nr 36.
- Behandlung der akuten und chronischen Gelenkerkrankungen. *PENTZOLD-STINZING. Handbuch der gesamten Therapie*, 1926.
- Zur Diagnostik und Therapie chronischer Gelenkerkrankungen. *Veröff. dtsch. Ges. Rheumabekämpfung* **1928**, H. 3.
- VEIL, W. H.: Die „rheumatische Infektion“. *Dtsch. med. Wschr.* **37**, 1539 (1928).
- Entwicklung und Therapie der rheumatischen Infektion. *Dtsch. med. Wschr.* **55**, Nr 14, 556; Nr 15, 611; Nr 16, 646 (1929).
- VULPIUS, O.: Gipsverbände und Operationen bei rheumatischen Arthritiden. *Münch. med. Wschr.* **1929**, 1564.
- WEINTRAUD: Der akute Gelenkrheumatismus. *KRAUS u. BRUGSCH, Spezielle Pathologie und Therapie*. 1919.,
- WILLIUS, FR.: A study of the cause of rheumatic heart diseases. *Amer. Heart J.* **3**, 139 (1927).
- ZIMMER, A.: Wirtschaftliche Heil- und Fürsorgebehandlung der Kranken mit chronischen Leiden der Bewegungsorgane. *Veröff. dtsch. Ges. Rheumabekämpfung* **1927**, H. 1.
- Chronische Gelenkerkrankungen. *Beiträge zur ätiologischen Diagnostik und Therapie*. *Veröff. dtsch. Ges. Rheumabekämpfung* **1928**, H. 2.
- Beiträge zur ätiologischen Diagnostik und Therapie der chronischen Gelenkerkrankungen. *Veröff. dtsch. Ges. Rheumabekämpfung* **1928**, H. 3.
- Rheuma und Rheumabekämpfung. „Arbeit und Gesundheit“. *Schriftreihe zum Reichsarbeitsblatt*, 1928.
- E. LENDEL u. W. FEHLOW: Experimentelle und klinische Untersuchungen zur interferometrischen Methode der ABDERHALDENSchen Reaktion mit besonderer Berücksichtigung der endokrinen Gelenkerkrankungen. I. Mitt. *Experimentelle Untersuchungen zur interferometrischen Methode der ABDERHALDENSchen Reaktion*. *Münch. med. Wschr.* **1927**, Nr 37, 1577.
- — Experimentelle und klinische Untersuchungen zur interferometrischen Methode der ABDERHALDENSchen Reaktion mit besonderer Berücksichtigung der endokrinen Gelenkerkrankungen. II. Mitt. *Interferometrische Untersuchung der Drüsen mit innerer Sekretion bei klinisch Gesunden*. *Münch. med. Wschr.* **46**, 1952 (1927).
- — Experimentelle und klinische Untersuchungen zur interferometrischen Methode der ABDERHALDENSchen Reaktion mit besonderer Berücksichtigung der endokrinen Gelenkerkrankungen. III. Mitt. *Polyarthritiden chronica und endokrine Störungen*. *Münch. med. Wschr.* **1928**, 1196.

Dentale fokale Infektion.

- ABT, I. A.: Mouth Infection in relation to general health. *J. amer. dent. Assoc.* **16**, Nr 6 (1929).
- ACKLAND, W. R.: Focal sepsis of dental origin causing mental impairment. *Brit. med. J. dent. Practitioner* **9**, 205 (1925).
- ACQUAVIVA, A.: Influenze delle infezioni bucco-dentarie nelle malattie generali. *Cultura stomatolog.* **1**, No 4 (1924).

- ADLOFF, P.: Zur Frage der oralen Sepsis. Festschr. zahnärztl. Inst. Univ. Greifswald **1926**, 47.
- Die orale Sepsis. Kapitel im PROELLSchen Festschriftheft: Ziele und Wege der modernen Zahnheilkunde. Muessers Verlag 1927.
- Über Oralsepsis vom Standpunkt der konservierenden Zahnheilkunde. Dtsch. med. Wschr. **1928**, 1088.
- Herdinfektion und konservierende Zahnheilkunde. Zahnärztl. Rdsch. **20**, 839 (1928).
- Dentale Herdinfektion und konservierende Zahnheilkunde. Erwiderung auf WALKHOFFS Aufsatz in der Zahnärztl. Rdsch. **1928**, Nr 29/31. Zahnärztl. Rdsch. **1928**, Nr 33.
- Standpunkte in der Zahnheilkunde. Zahnärztl. Rdsch. **38**, Nr 46, 1877 (1929).
- ALLAËYS, H.: De l'infection focale buccale et de ses influences éloignées. Rev. belge Stomat. **1921**, H. 4, 6.
- ALLERHAND, H.: Über die orale Sepsis und ihre Verhütungsmöglichkeiten. Z. Stomat. **1924**, S. 1.
- ANTONUS, E. u. A. CZEPA: Über die Bedeutung infektiöser Prozesse an den Zahnwurzeln für die Entstehung innerer Krankheiten. Wien. Arch. inn. Med. **1921** II.
- APPLETON, J. L.: Clinical dental bacteriology: a review and a synthesis. Dent. Cosmos **66**, 3 (1924).
- A statistical contribution to the problem of focal infection. Dent. Cosmos **66**, 7 (1924).
- Bacterial infection with special reference to dental practice. Philadelphia and New York: Lea & Fabiger 1925.
- Die bakteriologische Kontrolluntersuchung der Wurzelbehandlung. Dent. Items **1927/28**.
- C. K. BRYANT and E. ZEBLEY: The relative frequency of streptococcal types in periapical infections. Dent. Cosmos **67**, 336 (1926).
- ASTERIADÈS, T.: Des infections graves d'origine dentaire. J. de Chir. **24**, 276 (1924).
- AUSTIN, L. T. and TH. J. COOK: Bacteriologic study of normal vital teeth. J. amer. dent. Assoc. **16**, 894 (1929).
- BACK, H.: Über die Beziehungen chronisch septischer Zahnaffektionen zu den Erkrankungen des Auges. Klin. Mbl. Augenheilk. **1927**, 316.
- BALL, B.: Lymphpoisons-their extractions in the treatment of internal diseases. Dent. Outlook **15**, 391 (1928).
- BANG, S.: Fever in gastric and in duodenal ulcer. Arch. int. Med. **41**, 808 (1928).
- BARBER, H. W.: The relationship of dental infection to diseases of the skin. Amer. dent. Surg. **1927**, Nr 1192, 480.
- BARGEN, J. A.: Experimental studies on the etiology of chronic ulcerative colitis, preliminary report. J. amer. med. Assoc. **1924**, 332—336.
- BARKER, L. F.: Growth of knowledge regarding the relationship of oral conditions to conditions elsewhere in the body. J. amer. dent. Assoc. **15**, 403 (1928).
- BEATON, TH.: Oral sepsis and mental disorder. Dent. Surgeon **1928**, Nr 1249, 584.
- BECKER, J.: Untersuchungen über die Zahncariesstreptokokken und ihre Typenbildung. Dtsch. Z. Zahnheilk. **1923**, 308.
- BEDELL, A. J.: Dent. Cosmos **1925**, 990.
- BENEDICT, W. L., W. H. v. LACKUM and A. C. NICKEL: The pelvic organs as foci of infection in inflammatory diseases of the eye. Trans. amer. ophthalm. Soc. 62. ann. Meeting, held in Hot Springs Va., 1926.
- BESUCH, H.: Fokale Infektion? Zahnärztl. Rdsch. **1928**, 98.
- BIELING: Herdinfektion und Immunität. Verh. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1930**, 438.
- BILLINGS, F.: Focal infection. The lane med. lectures, 1921.
- BOENNECKEN, H.: Oralsepsis und Wurzelbehandlung. Vjschr. Zahnheilk. **1927**, 204.
- BÖTTNER: Zur Fokalinfektion. Verh. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1930**, 475.
- BRAILSFORD, J. F.: Radiological findings and their significance in focal dental sepsis. Dent. Surgeon **1928**, Nr 1249, 579.
- BRODERICK: Fokale Infektion und Allgemeinerkrankungen. Amer. dent. Surgeon **1927**, 11.
- BROOKS, H.: An informal talk on oral sepsis—from the viewpoint of the internist. Dent. Digest **30**, 818 (1924).
- BROWN, R. O.: Etiology of cholecystitis. Arch. int. Med. **1919**, 185.
- BRÜGEMANN, A.: Über orale Sepsis. Z. Laryng. **17**, 443 (1928).
- BUCKLEY-PRICE: Müssen praktischerweise sämtliche infizierten, pulpenlosen Zähne entfernt werden? J. dent. Assoc. **1925**, 12.

- BULLEID, A.: The Bacteriology of apical infection. *Brit. dent. J.* **49**, 855 (1928).
- BUMPUS jr., H. C. and G. J. MEISSER: Focal infection and selective localization of streptococci in pyelonephritis. *Arch. int. Med.* **1921**, 326; *J. of Urol.* **1921**, 249.
- BURNS, H. A.: Does the retention of infected teeth after treatment tend to disprove the focal infection theory? *Dent. Cosmos* **66**, 1155 (1924).
- CADHAM, F. T.: Hiccup: The Winnepeg epidemics. *J. amer. med. Assoc.* **1925**, 580—582.
- CAHN, L. R.: Apical foci of infection on teeth in which the pulps are still alive. *Dent. Items* **4**, 239 (1926).
- CANFIELD, R. B.: Focal infections in medical diseases. *Ann. Clin. med.* **4**, 1058 (1926).
- CAPON, PH. G.: Observations on the effect of oral sepsis in children. *Dent. Rec.* **4**, 173 (1928).
- CHARLET: Die Allgemeininfektionen dentalen Ursprungs. *Presse dent.* **1927**, 2.
- CHRIST, J.: Zur Lehre von der „Fokalinfektion“ und „Oralsepsis“. *Zahnärztl. Rdsch.* **1928**, 761.
- Herdinfektion. *Fortschr. Zahnheilk.* **6**, H. 6, 1 (1930); H. 8, 9 (Beih.).
- CHRISTOPHE: *Rev. belge Stomat.* **1921**, No 10/11.
- CMUNT, VELICER u. SCHULZ: *Čas. lék. česk.* **1929**, Nr 18, 655.
- COLEMAN, F.: Discussion of the pulpless tooth. *Dominion dent. J.* **16**, Nr 1, 1 (1929).
- COOK, Th. J.: Statistics obtained by clinical and roentgenographic examinations of five hundred edentulous and partially edentulous mouth. *Dent. Cosmos*, April **1927**.
- Experimental production of chronic dental foci. *Dent. Cosmos* **8**, 820 (1928).
- Focal infection and elective localization in the experimental production of ulcerative colitis (in press).
- CRANE, A. B.: The pulpless tooth problem. *J. amer. dent. Assoc.* **13**, 179 (1926).
- CROLL, G.: Some notes upon oral sepsis. *Dent. Sci. J. Austral.* **6**, 436 (1926).
- DAVIS, D.: Bacteriology and pathology of the tonsils with special reference to chronic articular, renal and cardiac lesions. *J. inf. Dis.* **10**, 148 (1912).
- DELBANCO, E.: Eine hygienische Forderung. *Dtsch. med. Ztg.* Okt. **1900**, 997.
- Zur Geschichte der fokalen Infektion. *Dermat. Wschr.* **1929**, 2014.
- Herdinfektion. *Verh. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **1930**, 487.
- DETERMANN, H.: Zahninfektion als Ursache von Allgemeinerkrankungen (Kasuistik). *Zahnärztl. Rdsch.* **38**, Nr 14, 581 (1929).
- u. CHRIST: Zahninfektion als Ursache von Allgemeinerkrankungen. *Zschr. ärztl. Fortbildg* **21**, 717 (1928).
- DIXON, O. J.: Dental infections as a cause of cavernous sinus thrombosis. *Dent. Cosmos* **71**, Nr 2, 121 (1929).
- DONOVAN, F. D.: The prevention of pyorrhoea. *Lancet* **1927 II**, 171.
- DORRANCE, G. M.: Oral surgical clinics. Focal infections. *Dent. Cosmos*, **4**, 403 (1928).
- EICHHORN: Untersuchungen über das Vordringen der Infektionserreger in entzündeten Pulpen von der Infektionsstelle in der Kronenpulpa nach dem Foramen apicale zu. *Vjschr. Zahnheilk.* **1923**.
- EINHORN: Oral sepsis, from the viewpoint of the gastro-enterologist. *Or. Topics* **4**, 462 (1925).
- ENNIS, L. M.: Observations on the diagnosis of oral foci of infection. *Dent. Cosmos* **7**, 643 (1925).
- EULER, H.: Periapikale Herde in ihrer Bedeutung für die fokale Infektion. *Dtsch. Mschr. Zahnheilk.* **15**, 683 (1927).
- EVANS, A.: Etiology of epidemic encephalitis; virulent bacteria cultivated from so called herpetic and encephalitic viruses. *Publ. Health Rep.* **1927**, 171—176.
- and W. FREMANN: Studies on etiology of epidemic encephalitis; streptococci. *Publ. Health Rep.* **1926**, 1095—1117.
- EVANS, J. S.: Epidemiology of acute appendicitis. *Wisconsin med. J.* **1918**, 91.
- FABER, F.: Wurzelfüllung und Fokalinfektion. *Dtsch. Mschr. Zahnheilk.* **11**, 564 (1928).
- FALTA u. DEPISCH: Über interne Komplikationen nach Tonsillektomie und Wurzelspitzenresektion. *Wien. klin. Wschr.* **1923**, 33.
- FARRIS, H. A.: Focal infection. *Dom. dent. J.* **38**, 29 (1926).
- FINDLEY, P.: Biotic defense in infection. *J. amer. dent. Assoc.* **15**, 46 (1928).
- FISCHER, M. H.: The relation of mouth infection to systemic disease. *Lancet-Clin.* **119**, 124 (1915).
- Infektionen der Mundhöhle und Allgemeinerkrankungen. Dresden: Steinkopff 1921.

- FLOHR, W.: Fokale Infektion. Verh. Ges. inn. Med. Wiesbaden 494.
- FRANKE, W.: Klinische Stellungnahme zur Frage der dentalen Fokalinfektion. Dtsch. med. Wschr. **1929**, Nr 25, 1033.
- FRANKLIN, PH.: Focal infection of the upper respiratory tract. Dent. Mag. **45**, 9 (1928). Ref. Misch, Fortschr. **5** L. A. 83 (1929).
- FREUND, R.: Die fluktuierende Streptokokkeninfektion. Ein Beitrag zur Pathogenese des sog. „chronischen Infektes“. Z. klin. Med. **108**, 289 (1928).
- GARDNER, B. S.: The management of infected teeth in the practice of group medicine. Dent. Cosmos, März 1927.
- Focal infection: The dentists responsibility. J. amer. dent. Assoc. **15**, 270 (1928).
- GERDINE, L. and H. F. HELMHOLZ: The longitudinal sinus as the place of preference in infancy for intravenous aspirations and injections, including transfusion. Amer. J. Dis. Childr. **1925**, 194—196.
- GINS, H. A.: Biologie. Bakteriologie und Serologie. Fortschr. Zahnheilk. **1—4**, 73, 306, 308 u. 325 (1925—1928).
- Zum Problem der biologischen Leistung der Tonsillen. Fortschr. Zahnheilk. **6**, 281 (1930).
- Der jetzige Stand der Lehre von der fokalen Infektion. Fortschr. Zahnheilk. **6**, H. 4, 295 (1930).
- GIORDANO, A. S. and A. R. BARNES: Bacteria recovered at postmortem with special reference to selective localization and focal infection. J. Ind. State med. Assoc. **1922**, 1—7.
- GLYNN, E. E.: Gli organismi delle infezioni periradicolari e la loro relazione con la setticemia. Ann. di Odont. **11**, No 1, 14 (1926).
- GOLDBERG, H. A.: Dental infections-systemic manifestations and bacteriology observations. Amer. dent. Surgeon **1**, 22 (1928).
- GOMES, A.: Brit. med. J. **1926**, 590.
- GOTTLIEB, B.: Schmutzpyorrhoe, Paradentalpyorrhoe und Alveolaratrophie. Wien: Urban & Schwarzenberg 1925.
- GRANDCLAUDE, CH. et LESBRE: Les agents microbiens de l'infection dentaire chronique. Rev. d'Odont. **6/7**, 390 (1928).
- GRANT, H. L.: The present status of focal infection and its systemic relationship. Dent. Summary **45**, 132 (1925).
- GRAVES, T. C.: Chronic sepsis and mental disorder. J. ment. Sci. **303**, 563 (1927).
- GRIFFITH, F.: The significance of pneumococcal types. J. of Hyg. **1928**, 113—159.
- GROSSMANN, L. I.: Focal infection and its oral significance. Dent. Cosmos **12**, 1150 (1925).
- HADEN, R. L.: Elective localization in eye of bacteria from infected teeth. Arch. int. Med. **1923**, 828—849.
- Problems in focal infection. Med. Clin. N. Amer. **7**, 1109 (1924).
- Dental infection and systemic disease. Dent. Items **47**, 4 (1925).
- Experimental evidence of the relation of dental infection to systemic disease. Dent. Cosmos **1925**, 439.
- The pulpless tooth from a bacteriologic and experimental standpoint. J. amer. dent. Assoc. **12**, 918 (1925).
- Relation of chronic foci of infection to kidney infection. Amer. J. med. Sci **1925**, 407—419.
- Elective localization of bacteria in peptic ulcer. Arch. int. Med. **1925**, 457—471.
- Lesions in rabbits following the intravenous injection of bacteria from chronic periapical dental infection. Amer. J. med. Sci. **172**, 885 (1926).
- The elective localization of bacteria in heart and vascular disease. J. Labor. a. clin. Med. **12**, 31 (1926).
- A bacteriologic study of chronic periapical dental infection. J. inf. Dis. **38**, 486 (1926).
- and W. H. JORDAN: Multiple onychia as a manifestation of focal infection, experimental production of onychia in rabbits. Arch. of Dermat. **8**, 31 (1923).
- HADLEY, PH.: Microbic dissociation. The instability of bacterial species with special reference to active dissociation and transmissible autolysis. J. inf. Dis. **1927**, 1—312.
- HAHN, M.: Orale Sepsis und rheumatische Infektion. Zahnärztl. Rdsch. **38**, Nr 31, 1295 (1929).
- HARDT, L. L. J.: Contribution to the physiology of the stomach. XXXIII. The secretion of gastric juice in cases of gastric and duodenal ulcer. Amer. J. Physiol. **11**, 314 (1916).

- HARNDT: Histo-bakteriologische Studie bei Periodontitis chronica granulomatosa. Korresp. bl. Zahnärzte **50**, Nr 9/12 (1926).
- HARTZELL, T. B.: Some evidence of the importance of the dental path as a source of serious localized and general infections. J. nat. dent. Assoc. **3**, 172 (1916).
- Review of the literature regarding infected teeth. J. amer. dent. Assoc. **13**, 441 (1926).
- Denti infetti. (Lavoro critico e riassuntivo). Nuova Rass. Odontoiatr. **1928**, Nr 2, 115.
- and A. HENRICI: A study of streptococci from pyorrhea alveolaris and from apical abscesses. J. amer. Med. Assoc. **65**, 1055 (1915).
- The dental path, its importance as an avenue to infection. Surg. etc. **22**, 18 (1916).
- HERTOEN, L. and E. E. IRONS: Vaccine therapy. Result of questionnaire to American Physicians. J. amer. med. Assoc. **1929**, 864.
- HELMHOLZ, H. F. and CAROL BEELER: Experimental pyelitis. J. of Urol. **1918**, 395.
- HENDERSON: Oralsepsis. Ursache und Folgen. Dent. Rec. **1924**, 5.
- HENSEN: Beiträge zu den Beziehungen zwischen Augen- und Zahnerkrankungen. Münch. med. Wschr. **1925**, Nr 15, 470.
- HERZOG: Fokalsepsis und Balneotherapie. Zahnärztl. Rdsch. **38**, Nr 50, 2069 (1929).
- HILGERS: Die Streptokokken der Zahncaries. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **1921**, H. 12.
- u. PRECHT: Pulpainfektion und Pulpaamputation. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **1923**, 12.
- HOCH, W.: Bakteriologische Untersuchungen an devitalisierten Pulpen. Vjschr. Zahnheilk. **1928**, H. 3, 449.
- HÖGLER, F.: Ein Fall von Sepsis bei paradentären Abscessen. Med. Klin. **1919**, Nr 35.
- HOLLMANN, W.: Zur Theorie der chronisch-septischen Infektionen. Z. klin. Med. **108**, 513 (1928).
- HOLMAN, W. L.: Focal infection and „elective localization“. J. amer. med. Assoc. **5**, 68 (1928).
- Bacteriology of focal infection. Dominion dent. J. **40**, 33 (1928).
- Focal infection and elective localization. A critical review. Arch. of Path. **1928**, 135.
- HOLMAN, ROBINSON, D. GRAHAM and BOSCH: Focal infection. Or. Health **18**, 125 (1928).
- HOWE, P. R.: Investigations of dental caries. J. amer. dent. Assoc. **14**, Nr 10, 1864 (1927).
- HUNTER, W.: An address on the rôle of sepsis and antisepsis in Medicine. Lancet, 14. Jan. **1911**.
- Chronic sepsis as a cause of mental disorder. J. ment. Sci. **1927**, 303 u. 549; Amer. dent. Surg. **1**, 31 (1928).
- ILLINGSWORTH, C. F. W.: Types of Gallbladder infection. Brit. Surg. **1927**, 221.
- IRONS, E. E.: Dental infections and systemic disease; treatment and results. J. amer. med. Assoc. **67**, 851 (1916).
- JOHNSON, C. N.: The problem of the pulpless tooth as seen by the general practitioner of dentistry. J. amer. dent. Assoc. **13**, 546 (1926).
- JOHNSON, S. and W. J. SIEBERT: Experimental myocarditic lesions in the rabbit. Their effect on myocardial abscess from intravenous injection of staphylococci. Arch. of Path. **6**, 54 (1928).
- JONES, E.: Oral focal infection and its relation to systemic diseases. Brit. J. dent. Sci. **1930**, 97 (1928).
- JONES, N. W.: An analysis of the end results of treated chronic septic myositis, neuritis and arthritis cases. Northwest. Med. **19**, 279 (1920).
- JUDD, E. S., S. H. MENTZER and E. PARKHILL: A bacteriologic study of gall bladders removed at operation. Amer. J. med. Sci. **173**, 16 (1927).
- KACZOROWSKI, v.: Der ätiologische Zusammenhang zwischen Entzündung des Zahnfleisches und anderweitiger Erkrankungen. Dtsch. med. Wschr. **1885**, **33**, 34 u. 35.
- KAFKA, V. u. A. ROHRER: Systieren epileptischer Anfälle nach Kiefercystenoperation. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **1924**, H. 14.
- KÄMMERER, H.: Über schleichende und larvierte septische Infektionen. Münch. med. Wschr. **1929**, 1500.
- KANTOROVICZ, A.: Bakteriologische und histologische Studien über die Caries des Dentins. (Zahnheilkunde in Vorträgen, H. 21). Leipzig: Georg Thieme 1911.
- KAUFMANN, O.: Über „Oralsepsis“ (ung.). Ref. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **46**, 589 (1928).
- KENNEDY, R. L. J.: Etiology and healing process of duodenal ulcer in melena neonatorum. Amer. J. Dis. Childr. **1926**, 631—638.

- KLUGHARDT, A.: Ein Beitrag zur Frage der Oralsepsis hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Prothetik. *Dtsch. Zahnheilk.* **1928**, Nr 73.
- KOCH, K.: Die pathogene Bedeutung der dentalen Infektionsherde. *Z. ärztl. Fortbildg* **9**, 261 (1923).
- KORDENAT, R. A.: The occurrence of hemolytic streptococci about the teeth. *J. dent. Res.* **3**, Nr 1 (1921).
- KRONER: *Verh. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **1930**, 501.
- KRONFELD: *Klin. Wschr.* **1**, 45 (1922).
- KRÜCKMANN: Über Iritis infolge von Herderkrankungen im urethralen und oralen Gebiet. *Verh. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **1930**, 451.
- LABAND, F.: Über die akut entzündlichen Prozesse des Mundbodens. *Zahnärztl. Rdsch.* **1927**, 777.
- LANDETTE et MAYORAL: *Revue de Stomat.* **27**, 746 (1925).
- LANDGRAF: Über Zähne als Ursache kryptogenetischer Sepsis. *Internat. zahnärztl. Kongr. Berlin 1909 II*, 217.
- LATHROPE, G. H.: The incidence of cardio-vascular-renal lesions in oral sepsis. *Dent. Summary* **45**, 705 (1925).
- LEHMANN, W.: Zur Herdinfektion. *Verh. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **1930**, 482.
- v. LIEBERMANN: Diskussionsbemerkungen zu SCABO (siehe dort).
- LLURIA: Über Mundsepsis. *Odontologia* **1926**, 6.
- LOEFFLER, K.: Über die relative Mundimmunität und die Mundhöhlensepsis. *Vjschr. Zahnheilk.* **38**, 203, (1922).
- LOOS, O.: Militärzahnpflege. *Dtsch. Mschr. Zahnheilk.* **1915**, H. 5.
 — „Oral-Sepsis“ und deutsche Zahnheilkunde. *Klin. Wschr.* **29**, 1464. (1922).
 — Zahnärztliches zur Herdinfektion. *Verh. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **1930**, 472.
- LOWE, E. C.: Pathogen selective cultures as an aid to the diagnosis of infective foci. *Brit. med. J.* **1928 II**, 98.
- LUST, F. u. F. SPANIER: Dentale Infektion und rheumatische Erkrankungen im Kindesalter. *Dtsch. med. Wschr.* **56**, Nr 25, 1038 (1930).
- MC CALLAN, A. F.: Some ocular manifestations of focal sepsis. *Proc. roy. Soc. Med.* **22**, Nr 3, 328 (1929).
- MACKENZIE, G. W.: Focal infection of dental origin from the standpoint of the ophthalmologist and otolaryngologist. *Rev. clin. Stomat.* **1925 II**, 51 u. 65.
 — Some observations on dental infection in its relation to affections of the ear. *Amer. dent. Surgeon* **49**, Nr 2, 57 (1929).
- MANWARING, W. H. and W. FRITSCHEN: Study of microbial tissue affinity by perfusion methods. *J. of Immun.* **1923**, 83—89.
- MARTIN, A.: Histologische Bakterienuntersuchungen periapicaler Gewebe. *Inaug.-Diss. Hamburg* 1927.
- MAYO, C. H.: Mouth infection as a source of systemic disease. *J. amer. med. Assoc.* **63**, 2025 (1914).
 — Focal infection. *J. amer. med. Assoc.* **12**, 970 (1925).
- MAYORAL, LANDETTE et ARAGO: Vaccinothérapie dans les maladies de la bouche. *Revue de Stomat.* **29**, No 12, 1070 (1927).
- MC COY: Oral sepsis, from the viewpoint of the aurist and rhinologist. *Or. Topics* **1925 IV**, 467.
- MC EVEN: *Illinois med. J.* **1921**, 122.
- MEISSER, J. G.: Further studies on elective localization of bacteria from infected teeth. *J. amer. dent. Assoc.* **12**, 554 (1925).
 — and S. BROCK: A clinical and experimental study in chronic arthritis. *J. amer. dent. Assoc.* **190**, 1100 (1923).
 — and H. C. BUMPUS: Focal infections in relation to submucous ulcer of the bladder and to cystitis. *J. Urol.* **6**, 285 (1921).
 — and B. S. GARDNER: Elective localization of bacteria isolated from infected teeth. *J. nat. dent. Assoc.* **19**, 578 (1922).
- MELCHIOR, M.: Über fokale Infektion der Mundhöhle. *Dtsch. Mschr. Zahnheilk.* **1928**, 961.
- MEMMESHAIMER, A. u. K. F. SCHMIDHUBER: Ein Beitrag zu den Beziehungen zwischen Erkrankungen des Zahnsystems und gewissen Hautkrankheiten. *Zahnärztl. Rdsch.* **52**, 2178 (1928).

- MEYER, E.: Beziehung fokaler Infektion zu Geistes- und Nervenkrankheiten. Dtsch. med. Wschr. **1930**, Nr 36, 1531.
- MEYER, K. u. W. LÖWENBERG: Experimentelle Untersuchungen zur Enterokokkeninfektion der Gallenblase. Klin. Wschr. **1926**, Nr 22.
- — Über die experimentelle Enterokokkeninfektion der Gallenblase. Z. exper. Med. **51**.
- MILLER, A. u. W. BOJARSKAJA: Zur Frage der elektiven Lokalisation der Bakterien. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **1929**, 297.
- MILOSLAVICH, E. L.: J. amer. med. Assoc. **12**, 554 (1925).
- MOENCH, M. L.: The relationship of chronic endocervicitis to focal infection with special reference to chronic arthritis. J. Labor. a. clin. Med. **9**, 3, 289 (1924).
- MÖHRING, B.: Über Vaccine-Therapie in der Zahnheilkunde. Zahnärztl. Rdsch. **1928**, 10.
- MÖNCKEBERG: Infektionen der Mundhöhle und Allgemeinerkrankungen. Dtsch. Zahnärztl. Wschr. **1922**, Nr 26.
- MOLT, F. F.: Interpretation of the dental roentgenogram. J. amer. dent. Assoc. **15**, 1337 (1928).
- MOODY, A. M.: Lesions in rabbits produced by streptococci from chronic alveolar abscess. J. inf. Dis. **19**, 515 (1916).
- MORAL: Das Problem der Wurzelbehandlung in seiner Bedeutung für die fokale Infektion. Zahnärztl. Rdsch. **1927**, 22.
- MORAWITZ: Diskussion zum Referat von SCHOTTMÜLLER. Verh. Kongr. inn. Med. **1925**.
- u. BOGENDÖRFER: Über Streptokokkeninfektionen. Jkurs ärztl. Fortbildg **1924**, H. 10.
- MURRAY, G. R.: Focal sepsis as a factor in disease. Dent. Rec. **46**, 186 (1926).
- NAKAMURA, T.: A study on focal infection and elective localization in ulcer of the stomach and in arthritis. Ann. Surg. **79** 29 (1924).
- NEUWIRT: Über orale Sepsis. Zubni lék. (tschech.) **1926**, 1.
- NICHOLS, A. C.: The virulence and classification of streptococci isolated from apical infections. A preliminary report. J. amer. dent. Assoc. **13**, 1926 (1926).
- NICKEL, A. C.: The localization in animals of bacteria isolated from foci of infection. J. amer. med. Assoc. **87**, 1117 (1926).
- Focal infection and elective localization of streptococci. Dent. Outlook **15**, 415 (1928).
- and A. R. HUFFORD: Elective localization of streptococci isolated from cases of peptic ulcer. Arch. int. Med. **41**, 210 (1928).
- NICOLLE-MUNIER, G.: L'état de la bouche chez les rhumatisants chroniques. Semaine dent. **11**, No 32, 675 (1929).
- DE NIORD, R. N. and B. J. BIXBY: Studies in focal infection. Preliminary report. J. Labor. a. clin. Med. **7**, 573 (1922).
- OSBORNE, O. F.: Head pain caused by mouth infection. Rev. Clin. Stomat. **1924** I, 6.
- OSTEN-SACKEN, H. BARON: Zur Fokalinfektion. Verh. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1930**, 493.
- PALMER jun., B. B. and M. W. CARR: Medico-dental case reports; seventh report. A clinico-pathological study. J. dent. Res. **9**, Nr 2, 89 (1929).
- PÄSSLER, H.: Über Beziehungen septischer Krankheitszustände zu chronischen Infektionen der Mundhöhle. 26. Kongr. inn. Med. **1909**, 321.
- Beitrag zur Sepsisfrage. Verh. dtsh. Kongr. inn. Med. **1914**, 281.
- Die chronischen Infektionen im Bereiche der Mundhöhle und der Krieg, insbesondere ihre Bedeutung für die Wehrfähigkeit und für die Beurteilung von Rentenansprüchen. Ther. Gegenw. **1925**, H. 10/11.
- Diskussion zum Referat von SCHOTTMÜLLER. Verh. Kongr. inn. Med. **1925**.
- Über Herdinfektion. Klinische Grundlagen und Probleme. Verh. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1930**, 381.
- PESCH, KARL L.: Die Lehre von der oralen Sepsis. Med. Welt **1930**, 37.
- PETSCHACHER, L.: Zur Herdinfektion. Verh. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1930**, 476.
- POLANO: Über Hautkrankheiten als Folge von Herdinfektionen in Mund und Rachenhöhle. Tijdschr. Tandheelk. (holl.) **32**, 319 (1925).
- PÔLET, M.: Die Angriffe gegen die Gesundheit; Staphylokokkeninfektion des Blutes aus dentaler Ursache. Ann. belg. Stomat. **11**, 1 (1928).
- POLLIA, J. A.: A critical review of Dr. WESTON A. Price recent essay: Responsibility of the management for the effect of focal infections (especially dental) on the life, health and efficiency of the employee. Dent. Items **48**, 317 (1926).

- PRAEGER: Die Beziehungen zwischen örtlichen Entzündungen und Allgemeinerkrankungen. Zahnärztl. Rdsch. **1927**, 20.
- PRECHT, E.: Bericht über die Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für dentale Anatomie und Pathologie in Düsseldorf am 23. u. 24. Sept. 1926. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1926**, Nr 25.
- Fokale Infektion. Dtsch. med. Wschr. **1927**, 1131.
 - Mundhöhle und septische Erkrankungen. Zahnärztl. Rdsch. **1928**, 857.
 - Die Beziehungen zwischen Zahnerkrankungen und Allgemeinerkrankungen nach deutscher und amerikanischer Auffassung. Mitt. Ärzte u. Zahnärzte Groß-Hamburg **11**, 132 (1928).
 - Zur Therapie der sog. „Oralen Sepsis“. Ther. Gegenw., April **1928**.
 - Fokalinfektion. Dtsch. med. Wschr. **1929**, 1035.
- PRIBRAM, O. B.: Die chronische Lymphangitis mesenterialis als latente Herdinfektion der Bauchhöhle und Bindeglied zwischen den sog. zweiten Krankheiten.
- PRICE, W. A.: Dental infections, oral and systemic. Cleveland, Penton Publishing Company, 1923.
- Newer data for establishing a basis for judgement regarding focal infection with special consideration for child welfare. Dent. Summary **44**, 967 (1924).
 - The responsibility of the management for the effect of focal infection (especially dental) on the life, health and efficiency of the employee. Dent. Items **47**, 877 (1925).
 - Fundamentals suggested by recent researches for diagnosis, prognosis and treatment of dental focal infections. J. amer. dent. Assoc. **12**, 641 (1925).
 - Some systemic expressions of dental infections. Ann. clin. Med. **4**, 943 (1926).
 - Zahninfektion, ihre Gefahren und Vorbeugung. Radiology **10**, 407 (1928).
- PROELL, F. u. O. STICKL: Streptokokkenbefunde bei Zahnerkrankungen in Beziehung zur Lehre von der oralen Sepsis. Zbl. Bakter. I Orig. **108**, 12 (1928).
- REAY, R. H.: Observations on apical infection, with special reference to the work of Weston A. Price. Dent. Rec. **8**, 457 (1928).
- REITH, A. F.: Streptococci as a cause of spontaneus abortium. J. inf. Dis. **41**, 423 (1927).
- REYMANN: Die Oral-Sepsis, ihre Automatie und Re-Automatie. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **47**, 177 (1929).
- RHEIN, M. L.: Frühdiagnose von Stoffwechselerkrankungen der Mundhöhlengebilde. Z. Stomat. **23**, 11 (1925).
- Interrelationship of physician and dentist. Dent. Items **47**, 717 (1925).
 - With the collaboration of Frances KRASNOW and W. J. GIES: A prolonged study of the electrolytic treatment of dental focal infection. A preliminary report. Dent. Cosmos, Okt.—Nov. **1926**.
- RICKERT, U. G., CH. J. LYONS and F. P. HADLEY: Studies on the etiology of root canal infections: The nature of the causative agents and their behavior with respect to elective localization in rabbits. J. amer. dent. Assoc. **13**, 1203 (1926).
- and F. P. HADLEY: Further studies on the etiology of pulp canal infections with special reference to diagnosis and treatment. Brit. J. dent. Sci. **74**, Nr 1339, 204 (1929).
- RIHA, F. G.: Der dentale Anteil an der oralen Sepsis. Z. Stomat. **22**, 549 (1924).
- Die Grundlagen der Herdinfektionstheorie und deren kritische Würdigung. Z. Stomat. **12**, 979 (1925).
 - Die orale Sepsis. Zahnärztl. Rdsch. **21**, 357 (1926).
- ROBERTS: Brit. J. Dermat. **1921**, 319 u. 353.
- ROBINSON, W. L.: The pathology of focal infection. Dominion dent. J. **40**, 38 (1928).
- ROMANN: Verh. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1930**, S. 303 u. 499.
- RÖMER, C.: Die Zähne als Eingangspforte für Krankheitserreger. Or. Sepsis. Berl. Klin. **35**, 393 (1928).
- RÖMER, O.: Beziehung der chronischen Zahnwurzelhautentzündung zur oralen Sepsis. Med. Ges. Leipzig, Sitzg. 29. Nov. 1927; Münch. med. Wschr. **75**, 242 (1928).
- ROSENBERG, H.: Untersuchungen zur Biologie und Systematik der die Blutagarplatte vergrünenden Streptokokken. Inaug.-Diss. Hamburg 1927.
- ROSENOW, E. C.: The rôle of phagocytosis in the pneumococcal action of pneumonic blood. J. inf. Dis. **1906**, 683—700.
- A study of pneumococci from cases of infectious endocarditis. J. inf. Dis. **1910**, 411—428.
 - Experimental infectious endocarditis. J. inf. Dis. **1912**, 210—224.

- ROSENOW, E. C.: The production of ulcer of the stomach by injection of streptococci. *J. amer. med. Assoc.* **61**, 1947 (1913).
- The etiology of articular and muscular rheumatism. *J. amer. med. Assoc.* **9**, 1223 (1913).
- The newer bacteriology of various infections as determined by special methods. *J. amer. med. Assoc.* **1914**, 903—907.
- Transmutations within the streptococcus-pneumococcus group. *J. inf. Dis.* **1914**, 1—32.
- The etiology of acute rheumatism, articular and muscular. *J. inf. Dis.* **1924**, 61—80.
- Elective localization of streptococci. *J. amer. med. Assoc.* **65**, 1687 (1915).
- Pathogenesis of spontaneous and experimental appendicitis, ulcer of the stomach and cholecystitis. *J. Indiana State med. Assoc.* Okt. **1915**.
- Elective localization of bacteria in diseases of the nervous system. *J. amer. med. Assoc.* **67**, 662 (1916).
- The causation of gastric and duodenal ulcer by streptococci. *J. inf. Dis.* **19**, Nr 3 (1916).
- Elective localization of the streptococcus from a case of pulpitis, dental neuritis and myositis. *J. of Immun.* **1916**, 363.
- Studies on elective localization; focal infection with special reference to oral sepsis. *J. dent. Res.* **1919 I**, 205.
- Experimental observations on the etiology of chorea. *Amer. J. Dis. Childr.* **26**, 223 (1923).
- The production of spasms of the diaphragm in animals with a streptococcus from epidemic hiccup. *J. inf. Dis.* **32**, 41 (1923).
- Production of spasms of the diaphragm in animals by living cultures, filtrates, and the dead streptococcus from epidemic hiccup. *J. inf. Dis.* **32**, 72 (1923).
- Etiology of spontaneous ulcer of stomach in domestic animals. *J. inf. Dis.* **32**, 384 (1923).
- Changes in the streptococcus encephalitis induced experimentally and their significance in the pathogenesis of epidemic encephalitis and influenza. *J. inf. Dis.* **1924**, 531—556.
- The specificity of the streptococcus of gastroduodenal ulcer and certain factors determining its localization. *J. inf. Dis.* **33**, 248 (1923).
- Experimental studies indicating an infectious etiology of spasmodic torticollis. *J. nerv. Dis.* **59**, Nr 1 (1924).
- Experimental and clinical studies on focal infection and elective localization: newer findings and their significance. *Dent. Summary* **11/12**, 954 u. 1026 (1924). Übersetzung: Siehe *Vjschr. Zahnheilk.* Berlin: H. Meusser.
- Specificity of streptococci in etiology of diseases of nervous system. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 449 (1924).
- Streptococci in relation to etiology of epidemic encephalitis. Experimental results in eighty-one cases. *J. inf. Dis.* **1924**, 329—389.
- Further studies on the etiology of epidemic hiccup (Singultus) and its relation to encephalitis. *Arch. of Neur.* **15**, 712 (1926).
- Neuromyelo-encephalitis during and following an epidemic of hiccup. Diverse localization of streptococci. *Arch. of Neur.* **16**, 21 (1926).
- Changing concepts concerning oral sepsis. *J. amer. dent. Assoc.*, Jan. **1927**.
- A bacteriologic study of pulmonary embolism. *J. inf. Dis.* **1927**, 389—398.
- Localization in animals of streptococci from cases of epidemic hiccup, encephalitis, spasmodic torticollis and Chorea. *Arch. of Neur.* **19**, 424 (1928).
- Focal infection and elective localization in the pathogenesis of diseases of the eye. *Amer. dent. Surgeon* **2**, 83 (1928).
- Serologic specificity of streptococci having elective localizing power as isolated in various diseases of man. *J. inf. Dis.* **1929**, 331—359.
- Herdinfektion und elektive Lokalisation. *Verh. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **1930**, 408.
- and W. ASHBY: Focal infection and elective localization in the etiology of myositis. *Arch. int. Med.* **1921**, 274—311.
- and J. G. MEISSER: Elective localization of bacteria following various methods of inoculation, and the production of nephritis by the devitalization and infection of teeth in dogs. *J. Labor. a. clin. Med.* **7**, 707 (1922).
- — The production of urinary calculi by the devitalization and infection of teeth in dogs with streptococci from cases of nephrolithiasis. *Arch. int. Med.* **31**, 807 (1923).
- and A. C. NICKEL: Results in various diseases from elimination of foci of infection and use of vaccines prepared from streptococci having elective localizing power. *J. Labor. a. clin. Med.* **14**, 504—512 (1929).

- ROSENOW, E. E.: and G. W. WHEELER: The etiology of epidemic poliomyelitis. *J. inf. Dis.* **1918**, 281—312.
- ROSENOW, G.: Über die Lehre von der oralen Sepsis. *Vjschr. Zahnheilk.* **1924**, 403.
- ROSTOSKY: *Verh. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **1930**, S. 569.
- ROWNTREE, L. G. u. A. W. Adson: Die Ergebnisse der Sympathektomie in 17 Fällen von chronischer infektiöser Arthritis. *Verh. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **1930**.
- RUHMANN, W.: Zur Frage der Herdinfection beim chronischen Gelenkrheumatismus. *Verh. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **1930**, 499.
- RYGGE: Bakteriologische Untersuchungen bei paradentalen Entzündungen. *Z. Stomat.* **27**, 979 (1929).
- SABA, V.: Tentative sperimentali di immunità locale nell' occhio. *Atti Congr. Soc. ital. Oftalm.* **1928**, 361.
- SACHS, H.: Zur Frage der oralen, insbesondere der odontogenen Infektion des puerperalen Uterus.
- SCABO: *Verh. Ber. kgl. Ärztever. Budapest*, 18. März 1922; *ref. Klin. Wschr.* **1**, 1023 (1922).
- SCHILLING: *Verh. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **1930**, S. 501.
- SCHMIDT, L.: Rheuma und orale bzw. dentale Sepsis. *Münch. med. Wschr.* **1928**, Nr 26, 1122.
- SCHNITZER, R.: Die Bedeutung der fokalen Infektion vom Standpunkt der inneren Medizin. (Bemerkungen zu dem Aufsatz von H. SCHOTTMÜLLER.) *Münch. med. Wschr.* **1927**, 1920.
- SCHOTTMÜLLER, H.: Über den angeblichen Zusammenhang zwischen Infektion der Zähne und Allgemeinerkrankungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1922**, Nr 5.
- Die Bedeutung der fokalen Infektion vom Standpunkt der inneren Medizin. *Münch. med. Wschr.* **1927**, 1527.
- Herdinfection und Organotropie der Erreger. *Verh. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **1930**, 480.
- SCHWARTZ, F. F.: Focal infections, dentistry, and its relations to systemic diseases. *Amer. dent. Surgeon* **47**, 610 (1929).
- SCHWEINITZ, G. E. DE: Concerning focal infections in their relation to certain disorders of the uveal tract. *Ophthalm. Rec.* **24**, 601 (1915).
- SEMON: *Brit. J. dent. Sci.* **1922** Nr 12 u. *Lancet* **1922**, 5118 u. 5149.
- SHANDALOW, S. L.: Oral focal sepsis in relation to systemic disease. *Dent. Cosmos* **6**, 609 (1920).
- SIMONS, A.: Das Problem der Wurzelbehandlung und Wurzelfüllung im Lichte der letzten Jahre. *Schweiz. Z. Zahnheilk. Luzern* **1928**.
- SIMSON, J.: Dentaler Fokus und Neuritis. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, Nr 55, 1706.
- SOMMER: Beiträge zur Bakteriologie der infizierten, nekrotischen Pulpa mit besonderer Berücksichtigung der anaëroben Bakterien bei Gangrän. *Dtsch. Mschr. Zahnheilk.* **7**, 297 (1915).
- SPEHLING, H.: Der Streptococcus lacticus (KRUSE) in seiner Beziehung zur Zahncaries. *Dtsch. Mschr. Zahnheilk.* **5**, 129 (1922).
- STAFNE, E. C.: Dental conditions found in duodenal ulcer and arthritis. *Dent. Cosmos* **71**, Nr 4, 404 (1929).
- STEIN, G.: Welche Konsequenzen für die zahnärztliche Behandlung haben wir nach dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse von der oralen Infektion zu ziehen? *Z. Stomat.* **9**, 859 (1928).
- Infektionsherd und Zahnbehandlung. *Verh. Ges. inn. Med. Wiesbaden*, **1930**, 488.
- STRAHL, H.: Beitrag zur Bakterienflora der Wurzelkanäle pulpatoter Zähne. *Zahnärztl. Rdsch.* **1927**, 3/4.
- SUTTON, M. G.: A dissertation on focal infection and its relationship to kidney disease. *Austral. dent. Summary* **6**, 250 (1925).
- TELLIER, J.: La septicité bucco-dentaire et les endocardites. *Rev. belg. Stomat.* **22**, 195 (1925).
- TENNER, A. S.: Oral-sepsis-from the viewpoint of the ophthalmologist. *Dent. Digest* **31**, 85 (1925).
- THOMA, K. H.: Diagnosis and treatment of alveolar abscesses caused by the diseases of the dental pulp based on pathological and radiographic study. *Dent. Items* **39**, 516 (1917).
- THOMAS, E. A.: Dental foci of infection in relation to nervous and mental disease. *J. amer. dent. Assoc.* **16**, Nr 8, 1486 (1929).
- THOMPSON, H. M.: *Dent. Cosmos* **67**, 649 (1925).

- THOMSON, D. and R. THOMSON: Researches on the rôle of the streptococci in oral and dental sepsis. *Ann. Pickett-Thomson, Res. Labor.* **5**, 1—90 (1929).
- TISHLER: Die Anwendung biologischer Grundgedanken bei periodontischen Fragen. *J. amer. dent. Assoc.* **1925**, 9.
- ULRICH, H. L.: The blind dental abscess. *Boston med.* **174**, 169 (1916).
- VEIL, W. H.: Entwicklung und Therapie der rheumatischen Infektion. *Dtsch. med. Wschr.* **54**, Nr 37 (1928); **55**, Nr 14—16 (1929).
— Orale Sepsis und rheumatische Infektion. *Zahnärztl. Rdsch.* **38**, Nr 36.
- VISHER: *Amer. J. med. Sci.* **1925**, 723.
- VOSS, O.: Zur Frage der Mandelausschälung bei tonsillo-genen Allgemeininfektionen. *Verh. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **1930**, 460.
- WALKHOFF, O.: Über Oralsepsis vom Standpunkte der konservierenden Zahnheilkunde. *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, 430.
— Dentale Oralsepsis und chirurgische Radikaltherapie. *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, Nr 39.
— Widerlegung der Einwände gegen mein System der medikamentösen Behandlung schwerer Zahnwurzelerkrankungen. *Zahnärztl. Rdsch.* **1928**, 29/31.
— Erläuterungen zu den heutigen Behandlungsprinzipien infizierter Zahnwurzeln. *Zahnärztl. Rdsch.* **38**, Nr 12, 485 (1929).
- WEBER, R.: Lokale und allgemeine Reaktionen des Organismus bei oralen Infektionsherden. *Münch. med Wschr.* **1928**, Nr 44, 1878.
— u. K. L. PESCH: Untersuchungen über die pathogenetische Bedeutung der Zahnwurzelgranulome für die orale Sepsis. *Dtsch. Mschr. Zahnheilk.* **1927**, 875.
- WEBSTER: Focal infection. *Or. Health* **18**, 148 (1928). *Ref. Misch. Fortschr.* **5**, L. A., 26 (1929).
- WEIMANN, W.: Gehirnbefunde bei septischer Allgemeininfektion. (Nach kriminellem Abort.)
Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis elektiver Olivenerkrankungen. *Z. Neur.* **114**, 242 (1929).
- WEISER, R.: Welche Rolle spielen kranke Zähne als Eingangspforte für die Erreger von allgemeinen Erkrankungen des Körpers. *Z. Stomat.* **12**, 693 (1921).
- WHITE, S. M.: The relation of focal infections to systemic diseases. *J. Lancet* **35**, 296 (1915).
- WILD, W.: Über die Beziehungen infektiöser Herde an den Zähnen zu entfernt liegenden Organen. *Schweiz. med. Wschr.* **1928**, Nr 11, 281.
- WILE, UDO J.: The evaluation of focal infection in cutaneous medicine. *South. med. J.* **23**, 124—127 (1930).
- WILKIE, A. L.: Bacteriology of cholecystitis, clinical and experimental study. *Brit. J. Surg.* **1928**, 450.
- WILKINSON: *Brit. dent. J.* **1924**, Nr. 7.
— The relation of oral sepsis to general health. *Austral. Dental Summary* **7**, Nr 6, 239 (1926).
- WILLIAMS, CH. W.: Focal infections. *Or. Health* **18**, 237 (1928).
- WILSON, G.: The rôle of focal infections in the productions of nervous and mental diseases. *Dent. Cosmos* **8**, 767 (1928).

A. Erysipel.

Die Lehre G. und G. DICKS von der Spezifität der Scharlachstreptokokken blieb naturgemäß nicht ohne Rückwirkung auf die Frage der Ätiologie und Pathogenese anderer Streptokokkenerkrankungen, vornehmlich des Erysipels und der puerperalen Infektionen.

Wenn wir uns zunächst den sog. Erysipelstreptokokken zuwenden, so sehen wir, daß Fragestellungen bezüglich der Spezifität, die bereits vor 40 Jahren lebhaft diskutiert wurden und allmählich in befriedigender Weise gelöst schienen, in der Gegenwart von neuem das Interesse von Klinikern und Bakteriologen erweckten, da neuere Ergebnisse serologischer und biologischer Forschungen zu der Erkenntnis geführt haben, daß die Differenzierung der „hämolytischen Streptokokken“ doch komplizierter ist, als man bisher allgemein angenommen hatte.

Bekanntlich vertrat seinerzeit FEHLEISEN die Ansicht, daß der Streptococcus erysipelatis, mit dem er nicht nur am Kaninchen, sondern auch bei 6 Patienten, die am Lupus oder Carcinom litten, echtes Erysipel erzeugt hatte, streng zu trennen sei von anderen Streptokokken. Seine Auffassung wurde unterstützt durch ROSENBAACH, der betonte, daß die Einzelglieder der Erysipelstreptokokken größer seien als beim Streptococcus pyogenes, daß die Erysipelstreptokokken schneller und unter dem Bilde eines Farnkrautes zur Entwicklung kämen, während der Streptococcus pyogenes eine mehr akazienblattartige Wuchsform zeigen sollte.

Den Beweis von der Unhaltbarkeit der FEHLEISEN-ROSENBAACHSchen Theorie brachte 1896 PETRUSCHKY dadurch, daß es ihm gelang, bei zwei Carcinomkranken durch Streptokokkenkulturen, welche von einem peritonitischen Eiter stammten, typisches, über Brust und Rücken wanderndes Erysipel zu erzeugen.

Daraus ging also einwandfrei hervor, daß nicht nur Streptokokken aus menschlichen Erysipelen, sondern auch solche aus Eiterungen die Fähigkeit besitzen, ein Erysipel zu erzeugen. Die Richtigkeit dieser auf experimentellem Wege gefundenen Tatsache wurde dann im Laufe der Jahre durch vielfältige Beispiele aus der klinischen Erfahrung illustriert.

Es wurden Beobachtungen gemacht, daß im Anschluß an Erysipel Eiterungen und Phlegmonen auftraten und andererseits Erysipelen sich an Eiterungen anschlossen.

Die Entstehung einer Sepsis nach Erysipel erklärte man sich dadurch, daß das Blut nach Bildung eines Sepsisherdes mit den Erysipelstreptokokken, also mit denselben Keimen, die das Erysipel verursacht haben, überschwemmt wird.

Diese Beobachtungen lassen keinen Zweifel darüber bestehen, daß *Erysipel, Phlegmone und Streptokokkensepsis ätiologisch zum mindesten sehr enge Beziehungen zu einander haben.*

Auch die Mitteilungen über das Auftreten von Erysipel im Anschluß an Angina (GEBHARDT, KIRCHNER, DE LA CHAPELLE), sowie nach akuten und chronischen Katarrhen der Nase, auch nach Otitis media, sprechen für die Identität der in diesen Fällen ätiologisch in Betracht kommenden Streptokokken.

Für die Einheitlichkeit der Erreger verschiedenartiger Streptokokkeninfektionen sprechen auch die *Zusammenhänge zwischen Erysipel und puerperalen Prozessen*. Es ist eine seit vielen Jahren bekannte Erfahrungstatsache, daß im Anschluß an Puerperalerkrankungen Erysipelen aufgetreten sind, als deren Quelle die ersteren gedeutet werden müssen, z. B. Erysipelerkrankungen von Arzt und Pflegerinnen, die eine Puerpera behandelten oder Infektionen mit Erysipel von Neugeborenen, deren Mütter an puerperaler Sepsis erkrankt waren; andererseits wurden durch Ärzte oder Hebammen, die mit Erysipelpatienten zu tun oder selbst Erysipel durchgemacht hatten, bei Wöchnerinnen oder Schwangeren puerperale Infektionen verursacht.

Nach diesen Beobachtungen kann kein Zweifel darüber bestehen, daß sehr vielen Stämmen von Streptococcus pyogenes haemolyticus — ohne Abhängigkeit von ihrer Herkunft — die Fähigkeit zukommt, ein Erysipel hervorzurufen, wenn sie über ein bestimmtes Maß von Menschenpathogenität verfügen und in oberflächliche Hautverletzungen eindringen. Ungeklärt ist aber die Frage, unter welchen Bedingungen es zu einem Erysipel kommt. Es wird allgemein angenommen, daß die Entstehung des Erysipels von einer

bestimmten Disposition der betreffenden Individuen abhängt, und daß mit großer Wahrscheinlichkeit die jeweilige Beschaffenheit der Haut eine Rolle bei der sog. Disposition spielt. Erfahrungsgemäß gibt es Menschen, die trotz häufiger Berührung mit Erysipelpatienten niemals an Wundrose erkranken, während andere, die einmal Erysipel durchgemacht haben, häufig zu Rezidiven neigen. Gelegentlich scheint sogar die Disposition zum Erysipel erblich zu sein (Beobachtung von SCHWALBE über habituelles Erysipel in 3 Generationen einer Familie). Als Stütze für das Vorhandensein einer individuellen Disposition führt v. LINGELSHEIM die Impfversuche von KOCH und PETRUSCHKY an, nach denen es nur mit 2 von 5 virulenten Streptokokkenstämmen und nur bei einem Teil der Individuen gelang, experimentell ein Erysipel hervorzurufen.

Ungelöst ist weiter die Frage, warum es durch Infektion mit den anscheinend gleichartigen Stämmen von *Streptococcus pyogenes haemolyticus* einmal zu einem Erysipel, das andere Mal zu einer Lymphangitis oder Phlegmone oder Sepsis kommt. WIDAL hatte seinerzeit die Erklärung dafür in der verschiedenen Virulenz der Erreger gesehen; bei geringerer Virulenz käme es zu einem Erysipel, als Ausdruck stärkerer Virulenz sei eine Eiterung anzusehen. Neben der Virulenz wurde der jeweiligen Widerstandsfähigkeit des Organismus, vor allem ihrer Verminderung eine bedeutsame Rolle zugeschrieben.

Einer Klärung dieser Frage suchte man in Amerika dadurch näher zu kommen, daß man an den Stämmen, die aus Erysipelfällen gezüchtet waren, genaue biologische Prüfungen vornahm, unter denen vor allem Agglutination, Agglutininabsorption, Protektivverfahren im Tierversuch und Toxinbildung zu nennen sind.

Derartige Untersuchungen wurden von TUNNICLIFF, DOCHEZ, AVERY, LANDSFIELD und BIRKHAUG vorgenommen; am bakteriologischen Institut der Universität Rochester (N. Y.) vor allem war BIRKHAUG bemüht, nach dem Vorbilde der an Scharlachstreptokokken durchgeführten Studien die Spezifität der Erysipelstreptokokken sicherzustellen. Seine Arbeiten werden im folgenden besonders berücksichtigt.

Agglutination. Die Ergebnisse der Agglutinationsversuche mit Erysipelstreptokokken sind keineswegs übereinstimmend. TUNNICLIFF, EAGLES und BIRKHAUG stellten fest, daß die Mehrzahl der von ihnen untersuchten Stämme eine serologisch einheitliche Gruppe bildeten.

TUNNICLIFF fand, daß Schafserum, welches durch Immunisierung mit einem aus menschlichem Erysipel gezüchteten *Streptococcus pyogenes haemolyticus* gewonnen war, Agglutinine und Opsonine nur für Stämme enthielt, die aus Erysipelfällen kultiviert waren, nicht aber für Streptokokken aus anderen Quellen (Scharlach, Otitis, Sepsis puerperalis). Agglutininabsorptionsversuche fielen gleichsinnig aus.

BIRKHAUG züchtete aus dem entzündeten Randteil von Erysipelen in 91%, aus den zentralen Teilen in 42,3% hämolytische Streptokokken, indem er Kochsalzlösung intra- und subdermal injizierte, wieder aspirierte und mit Blutagar kulturell verarbeitete.

Von 33 auf diese Weise gewonnenen Erysipelstämmen wurden 91,2%, von 42 Stämmen anderer Herkunft nur 16,6% durch Immusera agglutiniert, die mit 7 Erysipelstämmen nach dem Verfahren von DOCHEZ hergestellt waren. Die agglutinierbaren Stämme aus der Nicht-Erysipelstreptokokkengruppe waren aus Nasensekret bei chronischer oder akuter

Nebenhöhlenentzündung gezüchtet. 21 Scharlachstreptokokkenstämme wurden nicht agglutiniert.

Absorptionsversuche gaben bei 55 Grad mit frischen Immunsereen und bei Verwendung von Stämmen, die in hohen Verdünnungen agglutiniert wurden, die besten Resultate. Aus jedem Immunsereum wurde das Agglutinin durch mehrere der anderen Erysipelstämme absorbiert, und mit jedem Erysipelstamm ließ sich bei mehreren Immunsereen Absorption des Agglutinins erzielen.

Serologisch fielen nach SINGER und KAPLAN von 34 Erysipelstreptokokken 31 in eine besondere Gruppe, wie durch Agglutination und Agglutininabsorption festzustellen war.

Im Gegensatz hierzu kamen STEVENS und DOCHEZ auf Grund vergleichender Untersuchungen von Erysipel- und Scharlachstreptokokken zu der Ansicht, daß das Agglutinogen der Streptokokken komplexer Natur sei, und daß Streptokokken verschiedener Herkunft, z. B. aus Scharlach und Erysipel gewonnene Keime, bestimmte Gruppen gemeinsam besäßen.

Eine *systematische Abgrenzung der Erysipel- und Scharlachstreptokokken* läßt sich auf dem *Wege der Agglutination und Agglutininabsorption daher nicht durchführen.*

Lokale passive Immunität. Zum Nachweis der *antigenen Verwandtschaften* der Bakterien haben RIVERS und TILLET eine besondere Methode angegeben. Sie hatten gezeigt, daß sich bei Kaninchen in bestimmten kleinen Hautbezirken, in welche monovalentes Streptokokkenserum injiziert war, ein örtlicher Schutz gegenüber Infektionen entwickelte, die 24 bis 48 Stunden später durch intracutane Injektionen gesetzt wurden; dieser Schutz, der sich nur gegen Kulturen richtete, die zur Erzeugung der Sera verwendet worden waren, beruhte auf einer *lokalen passiven Immunität.*

Dieses Phänomen benutzte BIRKHAUG zur weiteren Prüfung der Spezifität der Erysipelstreptokokken; er verwandte 25 Kaninchen, die für intradermale Injektionen hämolysierender Streptokokken empfänglich waren. Die enthaarte Haut der Tiere wurde in Felder von 3—4 qcm eingeteilt; in den Mittelpunkt dieser Felder injizierte er intradermal 0,1 ccm von 7 Erysipelimmunsereen; 24 Stunden später wurde in das Zentrum der 7 immunisierten Felder eine 24 Stunden alte Kulturaufschwemmung von Erysipelstreptokokken eingespritzt.

Es zeigte sich, daß 13 von 14 Erysipelstreptokokkenkulturen keine sichtbaren Schädigungen hervorriefen; dagegen boten die Erysipelimmunsereen nur einen geringen oder gar keinen örtlichen Schutz gegen die schädliche Wirkung von Kulturen hämolysierender Streptokokken nicht erysipelatöser Herkunft. Nach Ansicht von BIRKHAUG ist es mit dieser Methode möglich, *bestimmte Gruppen hämolytischer Streptokokken*, vornehmlich Erysipel- und Scharlachstreptokokken, von der großen Zahl anderer hämolytischer Streptokokken zu differenzieren.

Dasselbe gilt für die *allgemeine passive Immunität.* Bei einer größeren Menge von Kaninchen wurde von BIRKHAUG Erysipelimmunsereum intravenös und subcutan injiziert; 24 Stunden später erfolgte die Injektion tödlicher Dosen von Erysipelstreptokokken, ebenfalls intravenös oder subcutan.

In den meisten Fällen wurde ein vollständiger Schutz erzielt, wenn eine geeignete Dosis Immunsereum gegenüber der Menge der injizierten Erysipelstreptokokken verabfolgt war; die intravenöse oder intracutane Injektion der Sera hatte also eine allgemeine passive Immunität gegen Infektionen mit den homologen Stämmen hervorgerufen. Dagegen war mit normalem Serum oder erhitztem Immunsereum ein gleicher Schutz nicht zu erreichen.

Experimentelle Erzeugung von Erysipel im Tierversuch. Bei früheren Versuchen, experimentell Erysipela zu erzeugen, waren Stämme von *Streptococcus pyogenes haemolyticus* verwandt worden, die nicht auf ihre besonderen biologischen Eigenschaften hin geprüft waren. BIRKHAUG berichtet, daß er mit intradermalen Injektionen *hochvirulenter agglutinierbarer Erysipelstreptokokken* bei Kaninchen typische Erysipela hervorrufen konnte. Es ließen sich dabei 3 Arten von Schädigungen beobachten: 1. erythematöse, 2. diffuse, 3. phlegmonöse Veränderungen. Die erythematösen und diffusen Schädigungen entsprachen ihrem pathologischen Bild nach dem menschlichen Erysipel. Die eben mitgeteilten Ergebnisse wurden 1927 von AMOSS und BLISS bestätigt.

Auslöschphänomen. Versuche, bei erysipelatösen Schädigungen durch intracutane Injektion von Immunsérum — entsprechend dem SCHULTZ-CHARLTONSchen Phänomen bei Scharlach — das Erysipel zum Verschwinden zu bringen, wurden von BIRKHAUG sowie von SINGER und KAPLAN vorgenommen.

Nach den Angaben von BIRKHAUG verschwand das Erysipel nach intracutaner Injektion von 0,5 und nach subcutaner Injektion von 1,0 ccm Immunsérum im Verlauf von 24 Stunden nach der Einspritzung. Durch Injektionen von Scharlachsérum auf der anderen Seite des Erysipels konnte ein Auslöschphänomen *nicht* hervorgerufen werden.

SINGER und KAPLAN konnten diese Beobachtungen bestätigen, wenn sie Sérum benutzten, das von aktiv mit Erysipelstreptokokkentoxin immunisierten Individuen stammte.

Toxinbildung. Durch eingehende Untersuchungen von 24 agglutinierbaren Streptokokkenstämmen aus Erysipelen konnte von BIRKHAUG 1925 festgestellt werden, daß die Erysipelstreptokokken zur Bildung eines löslichen Ektotoxins fähig sind. Die bakterienfreien Kulturfiltrate enthielten — nach einer Bebrütung von 5—6 Tagen — 30 bis 50 000 H. T. D. Toxin in einem Kubikzentimeter. Die Wirksamkeit der Erysipelstreptokokkenfiltrate wurde durch Injektion von 0,1 ccm einer Verdünnung 1:1000 in die Haut bei empfindlichen Personen nachgewiesen. Durch die Injektionen kam es innerhalb 24 Stunden zu einer Hautreaktion, die der DICK-Reaktion sehr ähnlich war. 27% gesunder Erwachsener und 21% gesunder Schulkinder, sowie 4 von 19 Personen, die einmal oder wiederholt Erysipel durchgemacht hatten, wiesen positive Reaktionen im Anschluß an die Injektion von 0,1 ccm eines 1:1000 verdünnten Filtrates auf.

Zur Lösung der Frage, ob zwischen den toxischen Substanzen von Erysipelstreptokokken und Scharlachstreptokokken Beziehungen bestehen, wurden Kinder und Erwachsene mit beiden Filtraten geprüft.

Unter einer Gruppe von 407 Personen wiesen 52% eine positive DICK-Reaktion, 24% eine positive Erysipeltoxinreaktion auf, und nur 10% reagierten auf Scharlachstreptokokken- und Erysipelstreptokokkenfiltrat positiv.

Aus diesen Ergebnissen ist zu erkennen, daß zwischen den *Filtraten von Erysipelstreptokokken* und *Scharlachstreptokokken* Unterschiede bestanden, die sich mit den serologischen Unterschieden in Parallele setzen ließen.

BIRKHAUG gibt weiter an, daß er im Blut von Erysipelkranken und auch im Harn während des akuten Stadiums der Erkrankung ein Toxin nachweisen konnte, welches während der Rekonvaleszenz verschwand.

Die Giftigkeit des Filtrates wurde durch Erysipelrekonvaleszenzéserum sowie durch Erysipelstreptokokkenimmunsérum aufgehoben; Scharlachimmunsérum oder normales Kaninchen- bzw. Esesérum konnte die Wirkung des Filtrates nicht paralysieren. Einstündiges Erhitzen auf 100° machte das Filtrat unwirksam.

Durch Injektion von Serum und Urin von Patienten im akuten Stadium des Erysipels ließen sich bei empfänglichen Individuen ebenfalls positive Hautreaktionen erzielen.

Die Filtrate wurden hinsichtlich der Stärke der in ihnen enthaltenen Toxine folgendermaßen geprüft:

Man stellt 5 Verdünnungen von 1:1000 bis 1:5000 in folgender Weise her:

Tabelle 1.

Flasche	Physiologische Kochsalzlösung ccm	unverdünntes Toxin ccm	Endverdünnung
1	100	0,1	1 : 1000
2	100	0,05	1 : 2000
3	100	0,033	1 : 3000
4	100	0,025	1 : 4000
5	100	0,02	1 : 5000

Die Mischungen werden kräftig geschüttelt; an der Beugeseite des Unterarms wird von jeder der 5 Verdünnungen 0,1 ccm intracutan injiziert; als Kontrolle dient 0,1 ccm erhitzten Toxins einer Verdünnung 1:1000 (2 Stunden bei 100°). Ablesung erfolgt nach 24 Stunden.

Die höchste Verdünnung des toxischen Filtrates, von der 0,1 ccm eine positive Reaktion (Rötung und Schwellung von 1 cm im Durchmesser) ergibt, stellt eine Hauttestdosis Toxin dar.

Tabelle 2. Beispiel.

Röhrchen	Lösung	Dosis intracutan injiziert ccm	Ergebnis nach 24 Stunden cm
1	1 : 1000	0,1	1,5
2	1 : 2000	0,1	0,7
3	1 : 3000	0,1	0,4
4	1 : 4000	0,1	0
5	1 : 5000	0,1	0
Kontrolle erhitzt	1 : 1000	0,1	0

Berechnung: 0,1 ccm einer Verdünnung 1:1000 1 Hauttestdosis
 0,1 ccm unverdünnten Toxins 1 000 Hauttestdosen
 1 ccm unverdünnten Toxins 10 000 „

Die Fähigkeit der Erysipelstreptokokken, lösliche Toxine zu bilden, wurde auch von EAGLES und ANDREWES bestätigt; desgleichen gelang es DOCHEZ und STEVENS, mit dem Filtrat hämolysierender Erysipelstreptokokken durch intracutane Injektion Reaktionen auszulösen, die nicht durch Scharlachserum, sondern nur durch Sera neutralisiert werden konnten, welche mit Hilfe von Erysipelstreptokokken gewonnen waren.

Gewinnung spezifischer Antitoxine. Da BIRKHAUG auf Grund seiner Untersuchungen zu der Überzeugung gekommen war, daß die Erysipelstreptokokken ein spezifisches Toxin produzieren, lag es nahe — in weiterer Analogie zu den Forschungen von G. und G. DICK an Scharlachstreptokokken — zu versuchen, ein spezifisches antitoxisches Erysipelstreptokokkenimmenserum herzustellen. Es gelang ihm durch Immunisierung von Eseln und Pferden — nach dem Vorgehen von DOCHEZ — ein hochwertiges antitoxisches Serum zu gewinnen, mit dem bei frühzeitiger Anwendung günstige Heilwirkungen erzielt wurden.

Bei 60 mittelschweren und bei 20 schwerkranken Fällen von Erysipel konnten durch intramuskuläre Injektion von 100 ccm unkonzentrierten oder 10—20 ccm konzentrierten Serums in den ersten 3 Tagen die toxischen Symptome wesentlich gebessert, kritischer Abfall der Temperatur sowie schnelles Verschwinden der Bläschen und des Ödems bewirkt werden. Auch in Spätfällen soll die Serumtherapie noch gute Erfolge aufweisen.

MUSSER sah bei 11 Fällen nach Antitoxinbehandlung sofortige Beseitigung der toxischen Symptome, Temperaturabfall und Rückgang der erysipelatösen Veränderungen eintreten.

SYMMERS und LEWIS führten die Serumtherapie bei 131 Erysipelfällen durch und verglichen ihre Wirkung mit den therapeutischen Erfahrungen, die im Laufe der letzten 23 Jahre bei 15 277 Erysipelfällen im Bellevue-Hospital in New York gewonnen worden waren.

Der Erfolg der Antitoxinbehandlung war groß; die Mortalität sank von 10,1% auf 5,3%; die Arbeitsunfähigkeit der Patienten wurde um mehr als 50% herabgesetzt; diese günstigen therapeutischen Resultate erlaubten auch eine Verminderung des Pflegepersonals von ungefähr 60% und verursachten eine erhebliche Ersparnis an Wäsche, weil Salben und andere lokal zur Anwendung kommende Medikamente nicht mehr notwendig waren.

SYMMERS und LEWIS schließen aus ihren Erfahrungen, daß die Antitoxinbehandlung beim Erysipel einen Fortschritt bedeute, der den Erfolgen der Diphtheriebehandlung gleichzusetzen sei; wenn mit dieser Behandlung frühzeitig begonnen würde, sei das Erysipel als eine besiegte Krankheit anzusehen.

Auch PLATOU, SCHULTZ und COLLINS berichten, daß bei 30 mit Erysipelstreptokokkenantitoxin behandelten Fällen die Krankheit sehr wenig Tendenz zeigte, sich auszubreiten.

ALLAN und WILDER sahen bei 15 von 22 Fällen eine deutliche, bei 11 Fällen eine eklatante Wirkung des antitoxischen Serums.

In 7 Fällen wurde ein nennenswerter Erfolg nicht beobachtet, bei 4 von diesen war mit der Behandlung allerdings erst 4 Tage oder später nach Auftreten des Erysipels begonnen worden.

In einem weiteren Bericht über 209 in der Mayo-Klinik behandelte Erysipelfälle, von denen bei 43 die Antitoxinmethode zur Anwendung gekommen war, teilt ALLAN mit, daß die Mortalität von 13,5% auf 2,3% gesunken sei.

BIRKHAUG selbst behandelte während 2 Jahren 36 Kinder im Alter von 2 Wochen bis 24 Monate mit Erysipelantitoxin; wenn das Serum in ausreichenden Dosen während der ersten Krankheitstage verabreicht wurde, trat sofort Genesung ein. In einzelnen Fällen war es empfehlenswert, alle 12 Stunden bis zum kritischen Temperatur- und Pulsabfall die Injektionen von 5000 Antitoxineinheiten zu wiederholen. Von den 36 Kindern starben 5 an Komplikationen. Im Hinblick auf die hohe Mortalität des Erysipels bei Kindern unter 2 Jahren betont BIRKHAUG, daß die im allgemeinen ernste Prognose der Erkrankung bei kleinen Kindern durch die Antitoxinbehandlung erheblich gebessert worden sei.

Aktive Immunisierung. Nach den Beobachtungen von BIRKHAUG reagiert die Haut der Rosekranken auf intracutane Injektion von Erysipelstreptokokkenfiltraten nur bis zum 10. Tage der Erkrankung positiv, danach negativ; mit dem Eintritt der Hautimmunität läßt sich im strömenden Blut und im Urin Toxin nicht mehr nachweisen. Die Immunität, welche sich im Anschluß an eine Erysipelerkrankung entwickelt, verschwindet aber gewöhnlich bereits 6 Wochen nach Abklingen der Erkrankung, d. h. die Hautreaktion auf Erysipelstreptokokkenfiltrate wird zu dieser Zeit wieder positiv und das Serum enthält kein nachweisbares Antitoxin mehr.

Bei einzelnen Patienten mit rezidivierender Erysipelerkrankung konnte festgestellt werden, daß die Neuerkrankung immer zu einer Zeit auftrat, in der die Hautreaktion wieder positiv geworden war.

Entsprechend der aktiven Immunisierung gegen Scharlach wurde der Versuch einer aktiven Immunisierung gegen Erysipel unternommen, vornehmlich bei Patienten, bei denen die Erkrankung an Rose sich häufig wiederholte. Durch intramuskuläre Injektionen von 500, 5000 und 50 000 H. T. D. Toxin, die in Abständen von einer Woche vorgenommen wurden, konnte ein beträchtlicher Antitoxingehalt des Serums der betreffenden Personen hervorgerufen werden.

In letzter Zeit wurden die 3 Injektionen um 2 weitere von 100 000 bzw. 250 000 H. T. D. Toxin vermehrt in der Erwartung, daß die Dauer der Immunität durch die erhöhte Dosierung verlängert würde.

Von 68 Patienten, die vor der aktiven Immunisierung sehr häufig an rezidivierendem Erysipel erkrankten, *blieben alle — mit einer Ausnahme — während eines Zeitraumes von 2 Jahren von weiteren Rückfällen frei.*

Ähnliche Versuche, gegen Erysipel aktiv zu immunisieren, wurden von SINGER und KAPLAN vorgenommen.

Standardisierung von Erysipelstreptokokkenserum. Die von BIRKHAUG angewandte Methode beruht auf der Neutralisierung eines in seiner Stärke bekannten, vorher standardisierten Erysipelstreptokokkentoxins durch das zu prüfende, in seinem Wirkungsgrad noch unbekanntes Serum. Die Prüfung wird an Individuen vorgenommen, die auf intracutane Injektion eines Standardtoxins mit positiver Hautprobe reagieren.

Bestimmte Mengen des toxischen Filtrates und des unbekanntes Erysipelstreptokokk-antitoxins werden gemischt. Die Art der Verdünnung ist aus nachstehender Tabelle zu ersehen. Als Kontrollen werden Antitoxin allein und 1 H. T. D. Toxin allein (ohne Antitoxin) zur Injektion verwendet.

Unmittelbar nach der Herstellung der Mischung von Toxin und Antitoxin in Kochsalzlösung werden die Röhrchen geschüttelt und für 12 Stunden in den Eisschrank gestellt; danach wird je 0,1 ccm jeder Verdünnung an der Beugeseite des Unterarms in Abständen von 5 cm injiziert. Die Ablesung der Resultate erfolgt nach 20—24 Stunden.

Derjenige Bezirk, welcher nach der intradermalen Injektion der größten Menge unverdünnten Toxins, gemischt mit 0,01 ccm Antitoxin, negativ bleibt, wird willkürlich als Basis zur Berechnung der Antitoxineinheit gewählt.

Nachdem annäherungsweise der Gehalt von Antitoxineinheiten bestimmt ist, wird in einer zweiten Untersuchung versucht, die Menge der Antitoxineinheiten noch genauer festzulegen (vgl. Tabelle).

Tabelle 3.

Röhrchen	Kochsalz ccm	Antitoxin ccm	Toxin ccm	Hauttest- dosen- gesamt:	Antitoxin- Einheiten	Ergebnis	
						24 Stunden cm	48 Stunden cm
1	1,0	0,01	0,01	100	100	0	0
2	1,0	0,01	0,02	200	200	0	0
3	1,0	0,01	0,03	300	300	0	0
4	1,0	0,01	0,04	400	400	0	0
5	1,0	0,01	0,05	500	500	0	0
6	1,0	0,01	0,06	600	600	3,2	2,6
<i>Kontrolle</i>							
7	1,0	0,01	—	—	—	0	0
8	1,0	—	0,001	10	—	1,3	1,1
<i>Zweite Untersuchung</i>							
1	1,0	0,01	0,050	500	500	0	0
2	1,0	0,01	0,052	520	520	0	0
3	1,0	0,01	0,054	540	540	0,6	0
4	1,0	0,01	0,056	560	560	2,1	1,6
5	1,0	0,01	0,058	580	580	3,0	2,7
6	1,0	0,01	0,060	600	600	3,2	2,8

Ergebnis: Das untersuchte Erysipelstreptokokkenantitoxin enthält 530 Antitoxineinheiten im Kubikzentimeter, oder 1 ccm Antitoxin neutralisiert 53 000 Hauttestdosen Toxin.

Der Wert der Methode besteht darin, daß nur minimale Mengen Serum (Vermeidung von Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Pferdeserum) und nur geringe Mengen Toxin zur Anwendung kommen.

Eine Einheit Erysipelantitoxin stellt diejenige Menge Serum dar, welche 100 H. T. D. Erysipelstreptokokkentoxin neutralisiert. Diese Norm wurde von BIRKHAUG in Analogie zu der Scharlachantitoxineinheit angenommen.

Eine andere Methode der Wertbestimmung von Erysipelserum auf dem Wege des Tierversuchs hat RIVERS angegeben. Nach seinen Beobachtungen riefen intracutane Injektionen eines aus menschlichem Erysipel gezüchteten hämolytischen Streptococcus, der bei intraperitonealer und intravenöser Injektion Kaninchen nicht tötete, schwere phlegmonöse oder erysipelartige Hautveränderungen hervor.

Durch wiederholte intracutane Injektionen bekam das Serum die Fähigkeit, die schädigende Wirkung der Streptokokken aufzuheben. Die Feststellung der minimalsten, hierzu ausreichenden Menge bietet die Möglichkeit zu einer Wertbestimmung des Serums.

Diese Methode ist vielleicht von praktischem Wert für Fälle, in denen die Prüfung der Schutzwirkung durch intraperitoneale Injektion wegen ungenügender Virulenz der Streptokokkenstämme versagt.

Außer BIRKHAUG befaßte sich noch eine Reihe anderer Autoren mit dem Studium der toxinbildenden Fähigkeiten der Erysipelstreptokokken. So stellten SINGER und KAPLAN zunächst fest, daß ein Auslöschphänomen, analog dem SCHULTZ-CHARLTON Phänomen bei Scharlach, mit Erysipelrekonvaleszentenserum nicht zu erzielen war, daß aber bei Randinjektionen in das kranke Gebiet auf der Seite der Einspritzung das Erysipel im Fortschreiten aufgehalten wurde, während es auf den anderen Seiten ungehemmt weiterging.

Die Autoren konnten dann in Übereinstimmung mit BIRKHAUG eine Empfänglichkeit der Rosekranken für kleine Dosen von Filtraten einer Erysipelstreptokokkenbouillonkultur bei intradermaler Injektion beobachten und ebenfalls bestätigen, daß die Hautreaktionen beim Abklingen der Erkrankung bis zu ihrem Erlöschen immer schwächer wurden und schließlich ganz verschwanden.

Es wurden ferner empfängliche Personen, deren Blutserum keine Immunkörper enthielt, durch Injektion steigender Mengen von Erysipelstreptokokkenkulturfiltraten aktiv immunisiert.

Die Patienten erhielten zunächst intracutan, später subcutan 0,1 ccm einer Verdünnung 1:100 bis 15 ccm des unverdünnten Filtrates; die Injektionen wurden anfangs zweimal in der Woche, später täglich, je nach dem Ausfall der Reaktionen, vorgenommen; die Empfindlichkeit der Haut nahm mit der Steigerung der Filtratmengen ab. Nach der Immunisierung wurde das Immuneserum vergleichsweise mit dem Erysipelrekonvaleszentenserum auf Auslöschfähigkeit und Toxinneutralisierungsvermögen untersucht. Dabei ließ sich feststellen, daß das Serum der aktiv immunisierten Individuen in 50% ein Auslöschphänomen hervorrief, während Rekonvaleszentenserum, wie eben erwähnt, in keinem Fall dazu fähig war. Mit demselben Immuneserum, das vor Beginn der Immunisierung Erysipelstreptokokkentoxin in einer Verdünnung 1:100 nicht zu neutralisieren vermochte, konnte in 73,7% von 47 Fällen unverdünntes Toxin gebunden werden, im Gegensatz zu Rekonvaleszentenserum, das nur in 38,1% der Fälle das Toxin neutralisierte.

Kreuzneutralisierungsversuche in verschiedenen Kombinationen von Erysipelstreptokokken- und Scharlachstreptokokkentoxin und Antitoxin führten dagegen

zu Ergebnissen, durch welche die *Spezifität der Erysipelstreptokokken in Frage gestellt wurde*.

Zur Feststellung der Spezifität wurde Erysipelstreptokokkentoxin mit Scharlachantitoxin, ferner Scharlachstreptokokkentoxin mit Erysipelantitoxin und Erysipelrekonvaleszentenserum im Toxinantitoxinbindungsversuch geprüft.

Von 22 Patienten — mit positiver Hautreaktion auf Erysipelstreptokokkentoxin in Verdünnung 1:10 — reagierten 27,3% negativ, wenn gleiche Mengen unverdünnten Erysipelstreptokokkentoxins mit Scharlachstreptokokkenantitoxin intracutan injiziert wurden; es ließ sich also in einem Viertel der Fälle Neutralisierung durch ein heterologes Serum erreichen. Von 62 Patienten — mit positiver Hautreaktion auf Scharlachstreptokokkentoxin 1:10 — trat bei Injektionen von unverdünntem Scharlachtoxin in Kombination mit Erysipelantitoxin in 63% Neutralisation ein; auch hier wurde also das Toxin in mehr als der Hälfte der Fälle durch ein heterologes Serum gebunden. Von 29 scharlachgiftempfindlichen Individuen wurde bei 24,1% unverdünntes Scharlachtoxin durch Erysipelrekonvaleszentenserum paralytisiert; d. h. auch heterologes Rekonvaleszentenserum besitzt die Fähigkeit, Scharlachstreptokokkentoxin zu neutralisieren, wenn auch nicht so ausgesprochen wie Immunsrum.

Aus den Versuchen von SINGER und KAPLAN geht hervor, daß die *Spezifität der Erysipelstreptokokken keine absolute ist*.

Auch FRANCIS ist mit der Auffassung BIRKHAUGS von der Spezifität der Erysipelstreptokokken nicht einverstanden.

Er prüfte zunächst die Hautreaktivität von Erysipelpatienten im akuten Stadium der Erkrankung und im Laufe der Rekonvaleszenz durch intracutane Injektionen von Bouillonkulturfiltraten von frisch aus Erysipelen gezüchteten Streptokokken; die Injektionsdosen betragen 1 und 3 oder 5, 10 und 30 oder 50 H. T. D. In den ersten 5 Tagen, in denen nach BIRKHAUG die Empfindlichkeit der Haut am größten zu sein pflegt, wurde nur bei 7 von 26 Patienten auf 3 oder 5 H. T. D. eine positive Reaktion erzielt; dagegen war *während der Rekonvaleszenz die Tendenz zu gesteigerter Hautempfindlichkeit erkennbar*. FRANCIS kam also zu entgegengesetzten Resultaten wie BIRKHAUG, SINGER und KAPLAN.

Ferner wurde das Serum von Erysipelpatienten im Beginn der Erkrankung auf das Vorhandensein von Toxin geprüft, und zwar durch intracutane Injektion von 0,1 oder 0,3 ccm Serum bei Rosekranken und Gesunden, die auf Kulturfiltrate von Erysipelstreptokokken positiv reagierten. *Von den 29 geprüften Seren gaben nur 3 eine konstante positive Reaktion*.

Versuche, die Filtrate von Erysipelstreptokokkenbouillonkulturen durch Serum von Erysipelpatienten zu neutralisieren, ließen erkennen, daß 19 Sera aus dem akuten Stadium der Erkrankung neutralisierende Fähigkeit besaßen, während nur 8 dieselbe vermissen ließen. Dagegen konnte mit Rekonvaleszentenserum, abgesehen von 2 Fällen, keine Bindung des Toxins erzielt werden.

Zwischen dem Ausfall der Hautreaktion im Beginn der Erkrankung und zwischen dem Ergebnis der Neutralisationsversuche konnten sichere Beziehungen nicht abgeleitet werden.

Die BIRKHAUGSche Auffassung, das Erysipel sei eine spezifische Toxämie und die Heilung beruhe auf der Entwicklung einer antitoxischen Immunität, wird durch die Untersuchungsbefunde von FRANCIS nicht gestützt. Es hat vielmehr den Anschein, als ob im Laufe der Erkrankung und der Rekonvaleszenz die *Hautallergie gegenüber Bakterienprodukten* zunimmt. Das Fehlen nachweisbarer Toxine im strömenden Blut deutet darauf hin, daß die *Pathogenese des Erysipels nicht ohne weiteres mit der spezifisch-toxischen Phase des Scharlachs in Parallele gesetzt werden kann*.

Die Gegenwart neutralisierender Antikörper im akuten Stadium der Erkrankung bietet nur eine geringe Stütze für die Ansicht, daß der antitoxischen Serumbehandlung im Beginn des Erysipels ein ganz besonderer Wert zuzusprechen sei.

DOCHEZ steht auf dem Standpunkt, daß beim *Erysipel* ebenso wie beim *Scharlach* *allergische Momente eine Rolle spielen*. Er berichtet mit STEVENS über folgende Versuche:

Es wurden in Abständen von 12 Tagen Kulturfiltrate von 2 Erysipelstreptokokkenstämmen bei Kaninchen intracutan injiziert. Nach 2—4 Wochen machte sich eine über Wochen anhaltende Überempfindlichkeit der Haut bemerkbar, die zunächst nur nach Injektionen von ungekochten Kulturfiltraten in Erscheinung trat und durch Immuneserum neutralisiert werden konnte; später ließ sich die Hyperergie auch durch gekochte Filtrate von Erysipelstreptokokken und von Scharlachstreptokokken hervorrufen und war durch Immuneserum nicht mehr zu neutralisieren. Nach Ablauf von etwa 10 Wochen ließ sich dieser Überempfindlichkeitszustand nicht mehr nachweisen, dagegen war eine Unempfindlichkeitsphase eingetreten; nach einiger Zeit hatte sich erneut eine Überempfindlichkeit gegen unerhitztes und erhitztes Erysipelstreptokokken- und Scharlachstreptokokkenkulturfiltrat entwickelt.

Nach Ansicht von STEVENS und DOCHEZ lassen sich die beiden Perioden der Überempfindlichkeit so erklären, daß in den *Kulturfiltraten zwei verschiedene Antigene* enthalten sind; das eine ist vielleicht mit spezifischen, das andere mit unspezifischen Substanzen in Parallele zu setzen, in Analogie zu den Erfahrungen bei Pneumokokken.

Auch die Auffassung BIRKHAUGS von der spezifischen Wirkung des antitoxischen Serums wird nicht allgemein geteilt. Im Gegensatz zu den schon erwähnten Autoren, die zum Teil in begeisterten Worten für die Serumtherapie eintreten, äußert sich MC CANN sehr kritisch. Er steht auf dem Standpunkt, daß über den wahren Wert der Behandlungsmethode aus der geringen Zahl der von ihm behandelten Fälle (115) sichere Schlüsse nicht zu ziehen seien. Der Wert von Statistiken, die von dem Autor zum Teil einer vernichtenden Kritik unterzogen werden, sei oft zweifelhaft. Nach seinen Erfahrungen war das Erysipelserum von BIRKHAUG im Einzelfall oft sehr wirksam; aber auch die Behandlung mit Scharlachantitoxin war zeitweise von Nutzen.

Nach unserer Ansicht sind gerade Erysipelle für die Beurteilung der Erfolge einer Serumbehandlung wenig geeignet, da die erfahrungsgemäß sehr häufigen Spontanheilungen als Effekt der Serotherapie imponieren können.

S. MEYER sieht andererseits darin, daß das Erysipel eine Lokalerkrankung darstellt, die mit toxischen Allgemeinerscheinungen einhergehen kann, die Voraussetzung für eine Behandlung mit Antitoxin.

In der Überzeugung, daß die Gifte der Streptokokken nicht spezifisch sind und die Streptokokken verschiedener Herkunft ähnliche Gifte produzieren, hielt sie es für wahrscheinlich, daß die Antitoxine der einen Art von Streptokokken die Gifte auch der anderen zu paralysieren imstande seien. Um sich von der Richtigkeit ihrer Anschauung zu überzeugen, behandelte sie Erysipelpatienten mit Scharlachserum; bei ausreichender Dosierung trat in allen Fällen prompt am Tage nach der Injektion eine kritische Wendung zum Bessern ein, und die Intoxikationserscheinungen schwanden sehr bald; die Temperatur blieb gewöhnlich in den ersten 24 Stunden hoch; der therapeutische Effekt von Scharlachimmuneserum (BEHRING) war angeblich sicherer als von Rekonvaleszenten Serum.

Ähnliche Versuche wurden auch von anderer Seite unternommen. CHEN berichtet über günstige Heilwirkung von antitoxischem Scharlachserum auf ein gleichzeitig bestehendes Erysipel.

BEN SCHABETAI sah bei 10 von 11 Erysipelen durch Scharlachheiserum eine wesentliche Abkürzung des Verlaufes, schnellen Abfall der Temperatur und Besserung des Allgemeinbefindens.

KILLIAN behandelte Patienten mit mittelschwerem oder schwerem Erysipel intramuskulär und intravenös mit Scharlachimmunserum (BEHRING), Scharlachrekonvaleszenten-serum und Puerperalsepsisserum (Sächsisches Serumwerk) und konnte dabei übergreifende Schutzwirkungen feststellen. Die Sera erwiesen sich als rein antitoxisch wirksam. Bei 30 Erysipelkranken wurde durch die Injektion eine Entgiftung erzielt; oft stand das günstige Allgemeinbefinden im Gegensatz zu den lokalen Befunden. Der zweite Tag nach der Serumgabe erwies sich für den Erfolg als entscheidend. Das Scharlachimmunserum wirkte am besten. Masernrekonvaleszenten-serum, Diphtherieserum, normales Pferdeserum wurden als Kontrollen benutzt und hatten keinen Erfolg. Ebenso blieben Staphylokokkeninfektionen durch Scharlachserum unbeeinflusst. Dagegen wurde bei anderen Streptokokkeninfektionen — z. B. Streptokokkenangina, Streptokokkenabscessen und Phlegmonen, Lungenabscessen, anergischen Zuständen nach Masern und Grippe — eine günstige Wirkung des Scharlachserums beobachtet.

Das Scharlachimmunserum ist — wie KILLIAN in Übereinstimmung mit S. MEYER meint — nicht scharlach-, sondern streptokokken-spezifisch.

Eine zusammenfassende Darstellung neuerer Ergebnisse der Pathogenese und Therapie des Erysipels findet sich in der Abhandlung von E. DELBANCO und CALLOMON. Diese Arbeit wird für jeden, der sich mit der Erysipelforschung befaßt, von Wert sein. Neben ausführlicher Schilderung der Klinik sowie der pathologischen Anatomie und Histogenese werden vor allem die Ätiologie und die Bedeutung des Erysipels als lokale Erkrankung bzw. als besondere Form einer Allgemeinerkrankung — unter Zugrundelegung des SCHOTTMÜLLERSchen Sepsisbegriffes — erörtert. Die Einordnung des Erysipels in die septischen Erkrankungen macht gewisse Schwierigkeiten. DELBANCO faßt das Erysipel als lymphangitischen Sepsisherd auf und ist der Ansicht, daß die beim Erysipel an der Eintrittspforte etablierte Gewebsentzündung und der Sepsisherd zusammenfallen.

Der Nachweis von Streptokokken im strömenden Blut gelingt beim Erysipel wie bei der Lymphangitis erfahrungsgemäß nicht oder nur selten; der Grund dafür liegt offenbar darin, daß den infizierten Lymphbahnen die Lymphdrüsen als „Bakterienfilter“ vorgelagert sind, ehe sich der Lymphstrom in den Ductus thoracicus und von da aus in das Venenblut ergießt. Nach der Auffassung SCHOTTMÜLLERS erklären sich die schweren allgemeinen Krankheitserscheinungen beim Erysipel einschließlich des Schüttelfrostes offenbar weniger durch den Übertritt von Streptokokken aus den Lymphgefäßen über den Ductus thoracicus in den Blutstrom, als vielmehr dadurch, daß die Streptokokken schon im Lymphgefäßsystem, wie sehr häufig bei der Lymphangitis, aufgelöst werden und somit Toxine freigeben.

Zusammenfassung. Aus unseren Ausführungen geht hervor, daß die in der Einleitung dieses Abschnittes berührten Fragen bezüglich der Pathogenese des Erysipels auch durch die neueren amerikanischen Arbeiten nicht beantwortet werden.

Man hat zwar bei der Durchsicht der vielseitigen Arbeiten BIRKHAUGS den Eindruck, daß es geglückt sei, die Sonderstellung der Erysipelstreptokokken durch Feststellung ganz bestimmter, nur diesen Keimen zukommender typenspezifischer Eigenschaften zu beweisen.

Aus den Arbeiten von SINGER und KAPLAN, FRANCIS sowie von DOCHEZ und STEVENS geht aber hervor, daß der Beweis für die Typenspezifität der

Erysipelstreptokokken noch nicht erbracht ist. Ohne Zweifel sind noch weitgehende Nachprüfungen erforderlich, ehe man zu einem abschließenden Urteil in dieser Frage gelangen wird. Die Untersuchungen über die „Toxine“ der Erysipelstreptokokken bedürfen noch weiterer Ergänzungen; es muß vor allem noch klargestellt werden, ob die Kulturfiltrate von Erysipelstreptokokken echte Ektotoxine darstellen.

Vermutlich kommt die Fähigkeit, ein Erysipel hervorzurufen, nur solchen Stämmen von *Streptococcus pyogenes haemolyticus* zu, welche über besondere, spezifische, in ihrem Wesen unbekannte Eigenschaften verfügen. Sicherlich muß aber im konkreten Krankheitsfall außer der Wirksamkeit dieser Streptokokken mit komplexem Charakter (SCIRMAI) noch eine Reihe ebenfalls unbekannter Bedingungen erfüllt sein, damit die entsprechende Fähigkeit der Streptokokken zur Entfaltung kommen kann.

Für die Richtigkeit dieser Ansicht spricht auch eine experimentelle Beobachtung von G. und G. DICK, die wegen ihrer prinzipiellen Bedeutung mitgeteilt werden soll.

Im Hinblick auf die Erfahrungstatsache, daß Erysipiele häufig im Anschluß an Infektionen der oberen Luftwege aufzutreten pflegen, suchten die Autoren festzustellen, ob es durch experimentelle Infektion der oberen Luftwege und des Rachens mit frisch gezüchteten Erysipelstreptokokken möglich sei, ein Erysipel an der Haut hervorzurufen.

Sie beimpften zu diesem Zwecke den Rachen von solchen Gesunden, welche niemals an Erysipel erkrankt oder mit Erysipelfällen in Berührung gekommen waren, mit Erysipelstreptokokken und zur Kontrolle mit sterilen Filtraten derselben Stämme.

Die Filtrate hatten keinen Einfluß auf das Befinden der geimpften Personen. Dagegen erkrankten nach der Infektion mit der Streptokokkenaufschwemmung 3 von 5 Individuen an akuter Angina mit hohem Fieber, allgemeiner Übelkeit und Leukocytose. Ein Hauterysipel trat aber im Anschluß an die Angina in keinem Fall in Erscheinung.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß Stämme von *Streptococcus pyogenes haemolyticus*, welche die Fähigkeit besaßen, bei einem bestimmten Patienten ein Erysipel hervorzurufen, bei drei anderen Patienten nur zu akuten Halsentzündungen führten, ohne daß es zur Manifestation eines Erysipels an der Haut kam.

B. Puerperalinfektionen.

Für die Entstehung puerperaler Infektionen spielen neben Staphylokokken der *Streptococcus pyogenes haemolyticus* und der *Streptococcus putrificus* eine große Rolle. So ist es verständlich, daß gerade Geburtshelfer dem Studium der Streptokokken viel Interesse entgegen brachten und an allen Streitfragen über die genannten Mikroorganismen regen Anteil nahmen.

Obwohl die Bakteriologie des weiblichen Genitaltraktes im allgemeinen und des Wochenbettfiebers im besonderen Gegenstand ausgedehnter Studien war, obgleich eine Unsumme von Zeit und Arbeit zur Lösung bakteriologischer Fragen auf dem Gebiete der puerperalen Infektionen verwandt wurde, sind auch heute noch wichtige Punkte ungeklärt und lebhaft umstritten. Wie in anderen Forschungsgebieten, so wurde auch hier die Erfahrung gemacht: je exakter die Untersuchungsmethoden wurden, und je größer die Fortschritte

im einzelnen waren, um so mehr Fragestellungen tauchten neu auf, und um so schwieriger war ihre Lösung.

Natürgemäß hat die *Frage der Arteinheit oder Artverschiedenheit der Streptokokken* auch in der geburtshilflichen Bakteriologie eine große Rolle gespielt. Im Anschluß an die grundlegenden Untersuchungen von SCHOTTMÜLLER wurden speziell von Gynäkologen unter diesem Gesichtspunkt hämolytische und an-hämolytische Streptokokken eingehend studiert (ZANGEMEISTER, LAMERS, SIGWART, BONDY, HAMM u. a.); die Mehrzahl der eben erwähnten Autoren entschied sich im Gegensatz zu SCHOTTMÜLLER für die unitaristische Auffassung. Unsere Stellungnahme zu diesen Untersuchungen ist aus dem Abschnitt über Variabilität im allgemeinen Teil ersichtlich¹.

Außer der Differenzierung der Kettenkokken sind vor allem die wichtigen Fragen der Virulenz und Pathogenität der verschiedenen Streptokokkenarten von vielen Geburtshelfern bearbeitet worden. Klinisch von Bedeutung wurden die folgenden Beobachtungen:

Systematische bakteriologische Untersuchungen des weiblichen Genitaltractus hatten ergeben, daß Stämme von *Streptococcus haemolyticus* nicht nur bei Febris in puerperio nachweisbar waren, sondern auch häufig in den Geburtswegen von gesunden Schwangeren, gesunden Kreißenden und fieberfreien Wöchnerinnen zu finden sind.

Aus weiteren Arbeiten ging hervor, daß dieselben Streptokokken post partum auch in den Uterus gelangten und nach Ablauf von 3 bis 4 Tagen in der Keimflora des Endometriums nachgewiesen werden konnten, ohne daß es zu Störungen der Gesundheit der betreffenden Frauen kam.

Solche Befunde ließen klar erkennen, daß nicht jede Wöchnerin, die im Genitaltractus hämolytische Streptokokken beherbergt, an einer Puerperalinfektion zu erkranken braucht.

Auf der anderen Seite lagen Beobachtungen vor von schweren Puerperalstreptokokkeninfektionen bei Frauen, bei denen ante partum *keine* vaginale Untersuchung vorgenommen war und eine exogene Infektion mit größter Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, wodurch die Annahme gerechtfertigt erschien, daß die Infektion durch die bereits bei Beginn der Geburt in der Vagina vorhandenen Keime hervorgerufen worden war.

Die eben skizzierten Erfahrungen wurden die Veranlassung zu zahlreichen Untersuchungen über die *prognostische Bedeutung hämolytischer Streptokokken* in den Geburtswegen von gesunden Schwangeren und gesunden Wöchnerinnen und führten zu der Aufstellung des umstrittenen Begriffes der sogenannten *Selbstinfektion* (latenter Mikrobismus, LÖSER; endogener Mikrobismus, R. SALOMON).

Von besonderer Wichtigkeit ist die Frage, welche Bedeutung einer solchen streptokokkenhaltigen Scheidenflora zukommt a) bei Graviden unter Berücksichtigung der durch Geburt und Wochenbett gebotenen Infektionsmöglichkeit, b) bei Frauen mit Aborten im Hinblick auf die einzuschlagende Therapie und c) bei Fällen, in denen operative Eingriffe vorgenommen werden sollen (Probeexcisionen, Totalexstirpationen usw.).

¹ Erg. Hyg. 11, 301.

a) Erfahrungsgemäß besitzen diejenigen Streptokokken, welche bei puerperalen Infektionen als Erreger angesprochen werden müssen, in der überwiegenden Mehrzahl die Eigenschaft, für das menschliche Blut wirksame Hämolyse zu bilden, während Streptokokken mit geringer Pathogenität gewöhnlich nicht über diese Eigenschaft verfügen. Diese zunächst von SCHOTT-MÜLLER betonte und in einer weiteren, gemeinsam mit MAU verfaßten Arbeit an einem großen Material bestätigte Tatsache wurde auch von GONNET, FROMME und anderen anerkannt. Namentlich FROMME vertrat mit Nachdruck die Ansicht, daß die Hämolyse als Eigenart der Virulenz anzusehen sei, und die VEITSche Schule bewertete den Nachweis der Hämolyse als Gradmesser für weitgehende prognostische und diagnostische Schlüsse. Später, besonders im Anschluß an die Untersuchungen von HEYNEMANN, wurde die VEITSche Annahme, die Hämolyse stelle ein absolutes Kriterium der Virulenz dar, nicht mehr ganz aufrecht erhalten.

ZANGEMEISTER war der Ansicht, daß der Nachweis hämolytischer Streptokokken von Wert sei, weil die Garantie für ein fieberfreies Wochenbett bei Anwesenheit dieser Keime geringer wäre, als bei Fällen, in denen hämolytische Streptokokken fehlten. In ähnlicher Weise äußerte sich SACHS.

Von anderen Autoren wurde der Feststellung hämolytischer Streptokokken eine Bedeutung für den Ablauf des Wochenbettes abgesprochen, da vergleichende Beobachtungen der bakteriologischen Befunde und des klinischen Verlaufes des Wochenbettes ergeben hatten, daß sich fieberhafte Erkrankungen bei Streptokokkenträgerinnen nicht häufiger fanden als bei Frauen, deren Genitaltractus frei von Streptokokken gewesen war (TRAUGOTT, JÖTTEN u. a.).

Der Wert der Hämolyse als Kennzeichen von Virulenz und Pathogenität der Streptokokken wurde nach Ansicht mancher Autoren durch ein weiteres Moment vermindert: es waren mehrere Beobachtungen mitgeteilt worden von schweren puerperalen Infektionen, bei denen anhämolysierende Streptokokken als Erreger angenommen werden mußten (BEITZKE, ROSENTHAL, SIGWART, LÜDKE und POLANO, BONDY, vor allem TRAUGOTT).

Auf Grund der eben erwähnten Tatsache, daß auch anhämolysierende Streptokokken die Fähigkeit besitzen, schwere Infektionen hervorzurufen und anlässlich der Beobachtung, daß Streptokokken mit hämolysierenden Fähigkeiten bei Gesunden, Schwangeren und Wöchnerinnen nachweisbar waren, ohne daß diese Frauen irgendwelche Krankheitserscheinungen erkennen ließen, wurde von der Mehrzahl der Gynäkologen die Hämolyse als Zeichen der Virulenz abgelehnt.

b) Durch die Anregungen WINTERS war die *Therapie des septischen Abortes*, über dessen Behandlung bekanntlich bis heute noch keine einheitliche Auffassung erzielt ist, auf eine *bakteriologische Grundlage* gestellt und eine *konservative* Behandlung, insonderheit der mit *Streptococcus pyogenes haemolyticus* infizierten Fälle, eingeführt worden. Der Grundgedanke WINTERS war, die durch hämolytische Streptokokken hervorgerufenen Infektionen rechtzeitig zu erkennen und von der aktiven Behandlung abzusondern. Während diese Behandlungsart von manchen Gynäkologen übernommen und erweitert wurde, haben sich andere Autoren von ihrer Zweckmäßigkeit nicht überzeugen können und im Gegensatz zu den Vorschlägen WINTERS eine aktive Therapie getrieben, d. h. eine sofortige Ausräumung vorgenommen.

Neben der verschiedenen Bewertung der bakteriologischen Befunde für die Wahl der Behandlung differierten die Ansichten über die *Technik der Ausräumung*, ob die *manuelle* oder *instrumentelle* zu bevorzugen sei. Bekanntlich wird von den Vertretern der wissenschaftlichen Gynäkologie die digitale Ausräumung als wesentlich ungefährlicher empfohlen und gelehrt, während durch SCHOTTMÜLLER erwiesen ist, daß die *instrumentelle Ausräumung ohne jeden Zweifel große Vorteile bietet*¹.

Für die Frage der Art der Therapie, der Wahl der Technik und der Bewertung bakteriologischer Befunde sind die Erfahrungen SCHOTTMÜLLERS an seiner stationären Abteilung für septische Aborte lehrreich und überzeugend.

Bis zum Jahre 1910 wurde lediglich die *manuelle* Ausräumung gehandhabt mit einer Mortalität von 3⁰/₀.

In den Jahren 1910/14 sank bei 1500 *digital* Ausgeräumten die Mortalität auf 1,5⁰/₀, vermutlich weil seit 1912 die mit hämolytischen Streptokokken infizierten Aborte nicht mehr ausgeräumt wurden.

Seit 1914 ist die digitale Ausräumung *ganz* aufgegeben; lediglich die WINTERSche Abortzange und die *große stumpfe* Curette sind zur Entfernung der Eiteile benutzt worden.

Das Vorgehen an der SCHOTTMÜLLERSchen Klinik ist seitdem folgendermaßen:

Zunächst richtet sich die Aufmerksamkeit auf die Feststellung etwaiger Infektionen im Parametrium der Tuben oder des Peritoneums und auf das Vorhandensein von Verletzungen von Scheide, Portio, Uterus oder Parametrien.

Grundsätzlich wird bei jedem Abort mit der Ausräumung bis zum nächsten Tage, unter Umständen bis zum übernächsten oder dritten Tage gewartet. Man ist dann unterrichtet, welche pathogenen Keime die Infektion verursachen, und in welchem Krankheitszustand sich die Frauen befinden.

Es erfolgt nun die Ausräumung mittels stumpfer Curette und Abortzange, aber mit der Einschränkung, daß die *Cervix für die Instrumente gut durchgängig sein muß; anderenfalls wird noch 1—2 weitere Tage bis zur Eröffnung des Cervixkanals gewartet*.

SCHOTTMÜLLER übt also nicht unbedingt eine *aktive*, sondern eine *exspektativ-aktive Therapie* aus, da unter allen Umständen eine spontane Erweiterung der Cervix bis zur Durchgängigkeit für eine breite Curette abgewartet wird. In den letzten Jahren ist trotz der operativen Behandlung von 5300 Aborten die Cervix so gut wie niemals instrumentell erweitert worden. Jedes Eingehen in den Uterus mit dem Finger wird vermieden.

Was die Behandlung der mit *Streptococcus pyogenes haemolyticus* infizierten Aborte anlangt, so sind von 1920/22 auf Grund günstiger Erfahrungen, die von SCHOTTMÜLLER bei der Curettage auch der Streptokokkenaborte gemacht wurden, auch diese Fälle bald nach der Aufnahme aktiv erledigt worden.

Da aber bei einer Infektion mit hämolytischen Streptokokken auch die Curettage verhängnisvoll werden kann, und die konservative Behandlung doch schonender ist, wurde in den letzten Jahren bei den Streptokokken-Aborten wieder eine konservative Behandlung durchgeführt, d. h. die Patientinnen sind nicht oder erst nach der Entfieberung curettiert worden, wenn nicht irgendeine Indikation für schnelle Erledigung vorlag.

¹ HEYNEMANN hat sich prinzipiell für die instrumentelle Ausräumung entschieden.

Bei der an der SCHOTTMÜLLERSchen Klinik geübten Behandlung wurde die Mortalität auf 0,33% heruntergedrückt, und zwar bei einem Material von 2500 Fällen, was besonders zu betonen ist (1914—1922).

Dieses günstige Ergebnis blieb auch bestehen in den nächsten 4 Jahren, wo sich bei 2523 Fällen eine Sterblichkeit von 0,39% ergab.

Das sind Mortalitätsziffern, die bei einem zahlenmäßig so großen Material an keiner anderen Klinik erreicht wurden.

Die von SCHOTTMÜLLER empfohlene Behandlungsart bietet weiter den Vorteil, daß sie Blutungs-, Fieber- und Behandlungsdauer der Aborte im Vergleich mit anderen Verfahren wesentlich abkürzt (STEIN).

Wenn von manchen Autoren, z. B. HELENDALL und WARNEKROS, auch ohne Beachtung der von SCHOTTMÜLLER als wichtig erkannten Richtlinien im Verhältnis zu früheren schlechteren Erfolgen sehr günstige Resultate erzielt worden sind (WARNEKROS berichtet über 0,5% Mortalität bei einem Material von 1000 Fällen aus dem Jahre 1922), so beeinträchtigt das nicht den tatsächlichen Wert der von SCHOTTMÜLLER geübten Methode, der an einem sehr großen Material von über 5700 Fällen erwiesen ist.

c) Die Erfahrung hat gelehrt, daß Stämme von hämolytischen Streptokokken, die vor einer Operation in den unteren Abschnitten des Genitaltractus nachweisbar waren, ohne klinische Symptome zu verursachen, im Anschluß an operative Eingriffe — sei es durch die veränderten lokalen Verhältnisse des Operationsgebietes, sei es durch Implantation der Keime in Wunden oder in seiner Ernährung geschädigtes Gewebe — Infektionen verschiedenster Art hervorzurufen imstande sind. Weiterhin konnte häufig genug beobachtet werden, daß geringfügige chirurgische Eingriffe, wie Probeexcisionen, die Veranlassung zu mehr oder minder schweren infektiösen Folgezuständen wurden, wenn das Operationsgebiet oder seine Umgebung hämolytische Streptokokken beherbergte.

So berichtete vor kurzem CUIZZA, daß von 4 Fällen, die trotz Gegenwart von Streptokokken operiert wurden, 2 an Sepsis starben; bei den beiden anderen traten eitrige Komplikationen nach der Operation ein. Von 28 streptokokkenfreien Patientinnen starb nur eine an einer interkurrenten Erkrankung.

Aus diesen Beobachtungen geht hervor, wie verhängnisvoll die Gegenwart von Streptococcus pyogenes haemolyticus werden kann. Leider wird dem Nachweis hämolytischer Streptokokken auch in solchen Fällen im allgemeinen nicht die Beachtung geschenkt, die er verdient.

Wie die bisherigen Mitteilungen erkennen lassen, wurde der Wert der Hämolyse für die Frage der Virulenz durchaus verschieden beurteilt; auch heute ist noch keine einheitliche Auffassung darüber erzielt worden, ob der Hämolyse der Streptokokken die Bedeutung eines Gradmessers ihrer Virulenz zukommt.

Die von anderer Seite und auch von uns sehr häufig erhobenen Befunde, daß hämolytische Streptokokken in der Vagina von gesunden Wöchnerinnen und Schwangeren vorhanden sind, ohne daß die betreffenden Frauen irgendwelche Krankheitserscheinungen aufweisen und ohne daß eine Infektion der Geburtswunden zustande kommt, mit anderen Worten die Tatsache, daß die Hämolyse auch solchen Stämmen von Streptokokken eigen ist, die anscheinend Virulenz und Pathogenität vermissen lassen, sprechen keineswegs gegen die Bedeutung der Hämolyse, sondern legen nur Zeugnis davon ab, daß es entsprechend

den Erfahrungen bei anderen Infektionserregern auch *gesunde Streptokokken-Träger* gibt.

Die Tatsache, daß die Geburtswege von gesunden Frauen hämolytische Streptokokken beherbergen, welche sich morphologisch, kulturell und biologisch nicht unterscheiden lassen von solchen, die als Erreger gefährlicher Wundinfektionen bekannt sind, bietet an sich nichts Auffälliges, wenn man berücksichtigt, daß auch andere Schleimhäute in reichlicher Menge solche Keime aufweisen können.

Nach unseren Erfahrungen ist über die Bewertung des Nachweises hämolytischer Streptokokken folgendes zu sagen: *Die Anwesenheit des Streptococcus pyogenes haemolyticus, wo auch immer er gefunden wird, weist auf die Gefahr hin, daß ein ernster Infekt, evtl. mit tödlichem Ausgang, eintreten kann, sofern die Ansiedlungsstätte der hämolytischen Keime die Möglichkeit dazu bietet.*

Wird der Nachweis in einem etwaigen Operationsgebiet geführt, so ist darin ein ganz besonderes Warnungszeichen zu sehen. Speziell die Tatsache, daß die betreffenden Keime in der Cervix oder Vagina vorhanden sind, muß als maßgebend dafür angesehen werden, daß Operationen, besonders Totalexstirpationen, mit Lebensgefahr verknüpft sind (WINTER, BENTHIN, HEYNEMANN).

Andere Autoren versuchten, nicht den Nachweis von hämolytischen Streptokokken schlechthin, sondern die *Zahl* der zur Entwicklung gekommenen Kolonien zu gewissen prognostischen Rückschlüssen zu verwenden.

So machten KRÖNIG und PANKOW den Vorschlag, keine Anreicherungsverfahren bei der kulturellen Untersuchung zu benutzen, sondern das Scheidensekret direkt auf Blutagarplatten zu verimpfen. Wenn die Zahl der zur Entwicklung gekommenen Kolonien groß wäre und außerdem auch die Blutkultur den Nachweis von Streptokokken gestattete, sollte es sich um eine ernste Infektion handeln.

v. LINGELSHEIM lehnt diese Annahme ab, da naturgemäß mit der Geburt die Zusammensetzung des Scheidensekrets verändert würde und es daher nicht verwunderlich wäre, daß die Zahl der Streptokokken sich vermehrte.

WINTER weist darauf hin, daß dem *Zahlenverhältnis* der hämolytischen Streptokokken zu den übrigen Keimen eine Bedeutung zukomme. Vereinzelte Keime besagen nach seiner Ansicht nichts für die Prognose, dagegen soll die Virulenz der Streptokokken umso höher sein, je mehr ihre Zunahme unter Verdrängung anderer Keime in Erscheinung trete. Diese Erfahrung könne bei Streptokokken-Infektionen von Aborten und im Wochenbett gemacht werden. Reinkulturen sollen die „Infektion im höchsten Stadium“ anzeigen, und die Schwere soll mit der Entwicklung der Reinkultur parallel gehen. Auch WINTER verwirft die Verwendung von kulturellen Anreicherungsverfahren und empfiehlt den einfachen Ausstrich des Vaginalsekrets auf einer Blutagarplatte.

ARMSTRONG und BURT-WHITE schreiben ebenfalls der Zahl hämolytischer Streptokokken für die Schwere einer puerperalen Infektion eine gewisse Bedeutung zu.

Um die Frage der Virulenz oder scheinbaren Avirulenz bestimmter hämolytischer Streptokokken entscheiden zu können, beschäftigte sich eine Anzahl von Autoren mit *besonderen Virulenzprüfungen*; wir haben bereits in einem anderen Zusammenhang die von verschiedenen Forschern (FROMME, BÜRGERS, SCHÄFER, SIGWART, RUGE, PHILIPP) angegebenen Untersuchungsmethoden geschildert

und darauf hingewiesen, daß sie nicht zu dem erwünschten Ziel geführt haben^{1, 2}. An dieser Stelle wollen wir in Kürze unsere Ansicht über den Wert extravasaler Virulenzprüfungen im allgemeinen und des SCHOTTMÜLLERSchen Bakterizidieversuches im besonderen für die klinische Anwendung zusammenfassen.

Viele Arbeiten über Virulenzuntersuchungen bringen so unklare Vorstellungen über die Leistungsfähigkeit von Virulenzprüfungen zum Ausdruck und lassen bezüglich der richtigen Begrenzung der Fragestellungen und der Anforderungen an extravasale Versuche die nötige Kritik vermissen, daß es uns angebracht erscheint, die Grenzen der klinischen Auswertung von Virulenzprüfungen an Streptokokken auf Grund einer großen Erfahrung mit dem SCHOTTMÜLLERSchen Bakterizidieversuch streng zu präzisieren und grundsätzlich klarzustellen.

Zu den Keimen, die sich im defibrinierten Blut so gut wie immer vermehren, gehört der *Streptococcus pyogenes haemolyticus*.

Eine Gesetzmäßigkeit etwa in dem Sinne, daß die Keime, die aus der Cervix einer Patientin mit unkompliziertem Abort oder vom Rachen eines Gesunden stammen, sich weniger schnell vermehren, als Keime, die z. B. aus dem Blut einer Patientin mit Endokarditis oder puerperaler Sepsis gezüchtet waren, konnte nicht festgestellt werden. Im Gegenteil fanden wir gerade häufiger in der Cervix völlig fieberfreier Patientinnen mit Abort Streptokokken, die eine sehr schnelle Zunahme zeigten, z. B.

Stamm 59. Herkunft: Cervix bei unkompliziertem Abort:

Platte 1	9 Uhr	5 Kolonien
„ 2	12 „	200 „
„ 3	15 „	übersät.

Stamm 39. Herkunft: Cervix bei fieberfreien Abort:

Platte 1	10 Uhr	5 Kolonien
„ 2	12 „	18 „
„ 3	16 „	2000 „
„ 4	18 „	übersät.

Wir sind der Ansicht, daß der Ausfall der Virulenzversuche keine Entscheidung darüber zuläßt, ob ein Stamm, der im *Versuch* sich als *resistent* erwiesen hatte, nun auch *klinisch* sich virulent verhalten wird, d. h. zu schwerer Infektion führen muß.

Diese Bestätigung von früheren Untersuchungsergebnissen SCHOTTMÜLLERS steht durchaus im Einklang mit den klinischen Beobachtungen, daß *derselbe Streptokokkenstamm bei dem einen Patienten eine ganz ungefährliche, bei anderen schwerste Infektion hervorrufen kann, worauf SCHOTTMÜLLER stets hingewiesen hat.*

Wir betonen also erneut, daß der positive Ausfall der Virulenzversuche, d. h. Vermehrung der Keime, *keine weitgehenden Schlüsse auf den klinischen Verlauf zuläßt.*

Die Annahme, auf Grund des Ausfalls von Virulenzversuchen eine Unterscheidung treffen zu können zwischen Streptokokkenstämmen, die sich *klinisch* virulent verhalten sollen, d. h. schwere Krankheitsbilder hervorrufen müssen, weil sie sich *in vitro* als äußerst vermehrungsfähig erwiesen haben, und solchen, die nur mittelschwere und leichte Erkrankungen verursachen sollen, weil sie

¹ Erg. Hyg. 11, 331.

² Vergl. die Befunde von BUBLITSCHENKO bei Antivirininjektionen.

sich im Virulenzversuch nur langsam oder gar nicht vermehren, ist ein Fehler, der von vielen Autoren immer wieder gemacht wird.

Der Nachweis von resistenten Streptokokken *in vitro* ist nur in dem Sinne zu deuten, daß die betreffenden Keime unter gegebenen Bedingungen *in homine* zu einer schweren Infektion führen können, keineswegs müssen.

Und diese Eigenschaft kommt allen Stämmen von Streptococcus pyogenes haemolyticus zu; denn alle Stämme, die wir auf Grund ihres morphologischen, kulturellen und biologischen Verhaltens als Streptococcus pyogenes haemolyticus erkannt und deshalb der Prüfung unterzogen hatten, erwiesen sich in vitro virulent und erlagen nicht der Bakterizidie.

Während in den bisher erwähnten Arbeiten die einzelnen Autoren bemüht waren, die bei puerperalen Infektionen nachweisbaren Streptokokken unter dem Gesichtspunkte der Virulenz zu differenzieren, wurde in den Untersuchungen, über die jetzt berichtet werden soll, in anderer Weise versucht, die Frage der Sonderstellung der Puerperalstreptokokken zu lösen. Es handelt sich um Agglutinabilität und Toxinbildung, deren Prüfung in den letzten Jahren für die Diagnose auch der Scharlach- und Erysipelstreptokokken herangezogen wurde.

Agglutination. WALDHART und REBER hatten gefunden, daß Sera, die mit hämolytischen Streptokokken aus der Vagina und aus eitrigen Prozessen gewonnen waren, sowohl die homologen und heterologen Stämme als auch andere Streptokokken aus septischen Erkrankungen agglutinierten.

GRIFFITH konnte 48 Stämme von Puerperalstreptokokken in drei serologisch verschiedene Gruppen differenzieren; andere Stämme fielen aber ebenfalls unter die eine oder die andere dieser Gruppen.

Nach EAGLES ließen sich die bei puerperalen Infektionen gezüchteten Streptokokken in gleicher Weise wie Scharlach- und Erysipelstreptokokken als besondere Gruppe abgrenzen.

MELENEY, ZAYTZEFF, HARVEY und ZAU berichten über die serologische Untersuchung von 54 Stämmen hämolysierender Streptokokken, die bei einer Puerperalfieberepidemie in einer geburtshilflichen Klinik gezüchtet waren. Die Zahl der Erkrankten betrug 24; 8 Fälle erlagen der Infektion. Die einzelnen Stämme waren aus Blut, Cervix, Bauchhöhle, metastatischen Herden bei Patientinnen, ferner aus Nase und Rachen von anderen Kranken und Pflegepersonal sowie aus dem Eiter einer Peritonitis und eines Achseldrüsenabscesses bei 2 Schwestern soliert worden. Das Ergebnis war folgendermaßen: 21 von 31 Patientinnenstämmen und 9 von 23 Pflegepersonalstämmen gehörten agglutinatorisch zu einer Gruppe. Durch Agglutination und Agglutininabsorption wurden 6 Stämme serologisch als identisch festgestellt (2 Stämme aus Blut, 3 aus der Cervix von Erkrankten und 1 aus dem Rachen einer Schwester). 16 andere Stämme, die nicht zur Herstellung von Immunsereen verwandt waren, verhielten sich mit den eben genannten 6 Stämmen serologisch gleich oder wenigstens ähnlich (4 aus Metastasen, 2 aus der Cervix von 4 der 5 Frauen, welche die 6 Stämme beherbergt hatten; 9 stammten von anderen Patientinnen und 1 aus einem Drüsenabsceß einer Schwester). 5 Stämme (2 aus dem Blute, 2 aus der Cervix von 2 letal verlaufenen Fällen, 1 aus dem Peritonitiseiter einer Schwester) besaßen Agglutininbindungsfähigkeit, wurden aber nicht agglutiniert.

Toxinbildung. Die Autoren, welche sich unter dem Gesichtspunkt der Toxinbildung mit der Differenzierung der Puerperalstreptokokken befaßten, gingen in verschiedener Richtung vor. Einige versuchten, durch *Auswertung der Toxine von Scharlachstreptokokken an Individuen, die an puerperalen Infektionen erkrankt waren*, Zusammenhänge zwischen Puerperalfieber und Scharlachstreptokokken festzustellen. Andere prüften — analog den Angaben von G. und G. DICK über Scharlachstreptokokken — die aus puerperalen Infektionen gezüchteten Stämme auf die Spezifität ihrer Toxine.

KLEESATTEL beschränkte die DICKSche Reaktion nicht nur auf die Prüfung der Scharlachempfindlichkeit, sondern wandte sie auch auf dem Gebiete der Streptokokkeninfektionen im allgemeinen und der puerperalen Erkrankungen im besonderen an. Er ging dabei der Frage nach, ob es möglich sei, aus dem Ausfall der Reaktion ein *Urteil über die individuelle Empfänglichkeit oder Widerstandsfähigkeit gegenüber Streptokokkeninfektionen* zu gewinnen.

KLEESATTEL benutzte ein von den Höchster Farbwerken hergestelltes Scharlachtoxin und als Kontrolllösung ein erhitztes Gift und stellte Reaktionen an gesunden Schwangeren, gesunden Wöchnerinnen, Frauen mit puerperalen Infektionen, mit Aborten und Adnexerkrankungen an. Er kam zu folgendem Ergebnis: gesunde Schwangere: positiv 25%, schwach positiv 16%; Wöchnerinnen: positiv 19%, schwach positiv 7%. Der Wochenbettverlauf war bei Frauen mit positiver und mit negativer Reaktion unkompliziert; bei fiebernden Patientinnen war ein Zusammenhang zwischen DICKScher Reaktion und Infektion nicht festzustellen. Ob Patientinnen mit positiver Reaktion häufiger von Puerperalfieber befallen werden als solche mit negativer, ist schwer zu entscheiden und kann erst nach jahrelanger Erfahrung an einem großen Material einigermaßen zufriedenstellend beantwortet werden.

Bei Frauen mit entzündlichen Adnexerkrankungen und bei Aborten ließen sich ebenfalls Beziehungen zwischen dem Ausfall der Reaktion und den Erkrankungen nicht erkennen.

Einen ähnlichen Standpunkt vertreten SALMOND und TURNER.

An einem zahlenmäßig größeren Material als KLEESATTEL untersuchten KUNZ und NOBEL, ob die *positive DICKSche Reaktion als Zeichen einer Disposition zum Puerperalfieber* verwendbar sei, und ob man Zusammenhänge zwischen positiver Reaktion und Empfänglichkeit für puerperale Streptokokkeninfektionen feststellen könne.

Sie nahmen Prüfungen der DICK-Reaktion an 440 Frauen (117 Schwangere und 327 Wöchnerinnen) vor; bei Frauen mit positiver Reaktion war das Wochenbett in 31%, bei negativ reagierenden Frauen nur in 8% fieberhaft. Die positiven Reaktionen waren im ganzen nur gering, 11,8%. Die Verhältniszahlen bei Wöchnerinnen und Schwangeren waren folgendermaßen: DICK-positive Wöchnerinnen erkrankten in 21%, DICK-negative in 9%, DICK-positive Schwangere in 31%, DICK-negative in 6%.

Die Zahl der fieberhaften Erkrankungen war also sowohl bei Wöchnerinnen als bei Schwangeren mit positiver Hautreaktion wesentlich höher, als bei Frauen, die eine negative Reaktion aufwiesen.

Aus diesen Ergebnissen folgern KUNZ und NOBEL, daß „*ein ätiologischer Zusammenhang zwischen Scharlach und Puerperalfieber zu bestehen scheint*“.

Sie schlagen daher vor, diejenigen Maßnahmen, die sich therapeutisch bei Scharlach als sehr günstig erwiesen haben, auch bei puerperalen Infektionen anzuwenden:

1. aktive Immunisierung der positiv reagierenden Frauen mit DICK-Toxin,
2. passive Immunisierung mit Scharlachimmenserum (DOCHEZ).

Im Zusammenhang mit dieser Arbeit seiner Assistenten weist v. PIRQUET auf *weitgehende Parallelen im Verlauf von Scharlach und Sepsis* (Pyämie, Septikämie) in der englischen Medizinalstatistik der Jahre 1912—1920 hin. Als wahrscheinliche Erklärung dafür führt v. PIRQUET an, „daß die Erreger von Scharlach, Pyämie und Septikämie Streptokokken verwandter Herkunft sind“.

Zu ähnlichen Resultaten kam BURT-WHITE:

Unter 100 Schwangeren zeigten 27 nach intracutaner Injektion von 0,2 ccm eines Scharlachtoxins in Verdünnung 1:1000 eine positive Reaktion.

Diese 27 giftempfindlichen Frauen machten eine normale Geburt durch; 8 davon (30%) erkrankten an Wochenbettfieber; aus der Cervix dieser 8 Frauen konnte eine Reinkultur von *Streptococcus pyogenes haemolyticus* gewonnen werden.

Von den übrigen 73 Frauen, die auf Scharlachstreptokokkentoxin negativ reagierten, trat nur bei 2 im Wochenbett Fieber auf; weder im Blut noch in der Cervix waren bei beiden hämolysierende Streptokokken nachweisbar.

Bei 13 Patientinnen mit negativem Ausfall der Scharlachstreptokokkentoxinreaktion verlief die Geburt sehr schwer, im Wochenbett traten aber Komplikationen nicht ein.

Nach den Beobachtungen von BURT-WHITE, COLEBROOK und MORGAN war die Erkrankungs-ziffer bei Frauen mit positiver Hautreaktion um 41% höher als bei solchen mit negativem Ausfall; die Autoren nehmen an, daß die Hautempfindlichkeit gegen Scharlachtoxin eine besondere Disposition für Streptokokken-Infektion anzeige. Eine Immunisierung, wie sie KUNZ und NOBEL vorschlagen, lehnen sie ab.

Im Gegensatz zu der Anschauung der PIRQUETSchen Schule, welche bei Schwangeren und Wöchnerinnen aus dem positiven Ausfall der DICKSchen Reaktion eine Bereitschaft zu septischen Erkrankungen ableiten zu können glaubt, war nach den Untersuchungen von LÁSZLÓ und KANYÓ die Empfänglichkeit bei den von ihnen untersuchten 82 Frauen gegenüber DICK-Toxin und Puerperalstreptokokkentoxin durchaus verschieden.

Weiterhin beschäftigte sich v. WEISS — im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Schwankungen der Reaktionsfähigkeit der Haut und der Immunität vor und nach der Geburt — mit den Beziehungen zwischen Scharlach und Puerperalfieber. Er stellte Impfungen mit Scharlachtoxin vor und nach der Geburt an und injizierte gleichzeitig Tuberkulin zur Kontrolle unspezifischer Reaktionsänderungen.

Der Hauptzweck der Untersuchungen war, die Verwendbarkeit der DICKSchen Reaktion zur Prognose des Wochenbettes zu prüfen und spezifische oder unspezifische Beeinflussungen der Reaktion durch die Geburt festzustellen.

Verwendet wurden DICK-Toxin, Verdünnung 1: 1000, gekochtes Toxin in derselben Verdünnung und Alttuberkulin KOCH $\frac{1}{100}$ mg. Die Untersuchungen wurden ausgeführt an 100 Schwangeren im 8.—10. Monat, etwa 3—6 Wochen vor und 2—6 Tage nach dem Partus.

v. WEISS kommt zu dem Schlußurteil, daß von einer *spezifischen Beziehung zwischen DICK-Reaktion und Puerperalfieber nicht gesprochen werden kann*. Leichtes Fieber im Wochenbett fand sich bei Frauen, die während der Gravidität eine positive Reaktion gezeigt hatten, etwa $1\frac{1}{2}$ mal so oft, wie bei DICK-negativen Frauen. Der Krankheitsverlauf zeigte bei 33 Fieberfällen keine Abhängigkeit von dem Ausfall der Reaktion; eine klinisch brauchbare Prognose des Wochenbettes ließ sich durch die Prüfung der Scharlachstreptokokkenempfindlichkeit mittels Scharlachtoxins nicht feststellen. Aus diesem Grunde ist in dem *Ausfall der Reaktion keine Indikation zur prophylaktischen Behandlung gegen Puerperalfieber zu erblicken*.

Bei den eben mitgeteilten Versuchen an Puerperalfieberkranken ist es im übrigen fraglich, ob es sich jedesmal wirklich um Streptokokkeninfektionen gehandelt hat.

Im Gegensatz zu den bisher genannten Autoren, welche die Reaktionen auf Scharlachstreptokokkentoxin während der Gravidität und im Puerperium untersuchten, prüften andere bei schwangeren Frauen und Wöchnerinnen die toxischen Filtrate von Streptokokken, die aus puerperalen Infektionen gewonnen waren.

EAGLES lehnt die Spezifität der Toxine von Puerperalstreptokokken ab, da nach seinen Erfahrungen eine Neutralisation mit Scharlachantitoxin möglich war. BIELING kam zu demselben Resultat. S. MEYER fand, daß zwei Puerperalstreptokokkenstämme schwache Toxine bildeten, und daß mit den Toxinen ein frieselerartiger Ausschlag erzeugt werden konnte.

Eingehendere Untersuchungen über die Toxine von Puerperalstreptokokken liegen vor von KAPLAN und LASH, HERRMANN und HEIDLER, WARNEKROS, LOUROS und BECKER.

LASH und KAPLAN stellten aus drei Stämmen von *Streptococcus pyogenes haemolyticus*, die aus dem Blute von Patientinnen mit puerperaler Sepsis gezüchtet waren, Filtrate her und prüften ihren Toxingehalt in verschiedenen Verdünnungen (1:10, 1:100, 1:1000) und unverdünnt bei gesunden Frauen, Schwangeren, Wöchnerinnen und bei Frauen mit puerperalen Infektionen.

Die unverdünnten Filtrate gaben bei fast allen Schwangeren positive Reaktionen.

In Verdünnung 1:10 zeigten von 68 Schwangeren 46, in Verdünnung 1:100 von 75 Graviden 26, in Verdünnung 1:1000 von 102 nur 16 positive Reaktionen. Bei 20 nichtschwangeren gesunden Frauen war die Reaktion in Verdünnung 1:1000 zweimal positiv.

Von 25 Wöchnerinnen am 1.—5. Tage nach der Geburt hatten 18 in Verdünnung 1:10 und 11 in Verdünnung 1:100 positive Reaktionen.

Bei 19 Patientinnen mit puerperalen Infektionen war der Ausfall in Verdünnung 1:100 zweimal und in Verdünnung 1:10 viermal positiv.

In einer weiteren Arbeit wird über die Eigenschaften des Toxins berichtet: es erwies sich als hitzelabil; intracutane Injektionen des erhitzten Toxins in Verdünnung 1:100 waren bei 3 von 5 graviden Frauen, die auf 0,1 ccm Toxin in Verdünnung 1:1000 deutliche Reaktionen aufwiesen, negativ; bei den beiden anderen traten Pseudoreaktionen auf.

Präcipitinreaktionen ließen erkennen, daß durch das Toxin spezifische Immunkörper zur Entwicklung gekommen waren.

Es gelang, das Gift mit antitoxinhaltigem Kaninchenimmenserum, welches durch Immunisierung mit Toxin gewonnen war, zu binden.

Durch wiederholte Injektionen von Toxin wurde genügend Antitoxin gebildet, um Kaninchen gegen die tödliche Dosis des *Streptococcus haemolyticus puerperalis* zu schützen.

Zu vergleichenden Untersuchungen wurde Scharlachtoxin und Puerperalstreptokokkento-
toxin in Verdünnung 1:1000 bei 20 gesunden Frauen, bei 86 gesunden Schwangeren und bei 141 Wöchnerinnen intracutan injiziert. Nur ein kleiner Teil der Frauen reagierte auf beide Toxine positiv, ein Befund, den LASH mit einer natürlichen Immunität der Patientinnen erklärt. Die Injektion beider Toxine an demselben Individuum ließ erkennen, daß einzelne Frauen gegen Scharlachstreptokokkento-
toxin immun waren, aber auf Puerperalstreptokokkento-
toxin positiv reagierten, und daß andere das umgekehrte Verhalten zeigten.

Auch HERRMANN und HEIDLER in Wien beschäftigten sich mit der Frage der Spezifität der Puerperalstreptokokken. Zunächst prüften sie bei gesunden Frauen, Graviden und Wöchnerinnen mit Scharlachstreptokokkento-
toxin die DICKSche Reaktion und fanden unter Nichtgraviden 12,5%, unter Graviden 2,5% und unter Wöchnerinnen 34,3% positive Reaktionen. Diese Resultate standen im Widerspruch zu den anamnestischen Angaben über Erkrankungen an Scharlach; die Autoren kommen auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem Schluß, daß die DICKSche Reaktion bei erwachsenen Frauen keinen Indicator für die Scharlachempfindlichkeit darstellt.

Weiterhin injizierten sie Filtrate von Puerperalstreptokokkenkulturen bei gesunden Frauen, Schwangeren und Wöchnerinnen und suchten festzustellen, ob die hierbei erzielten Reaktionen als Zeichen einer Empfänglichkeit für Puerperalstreptokokkeninfektionen gedeutet werden können. Bei 59,6% wurden örtliche Reaktionen, entsprechend der DICK-
Reaktion, ausgelöst; die Verhältniszahlen der positiven Reaktionen zeigten ähnliche Werte wie bei der DICK-Reaktion; positiv waren von Nichtgraviden 21%, von Graviden 1,5%, von Wöchnerinnen 36,9%.

Versuche, die Toxine zu neutralisieren mit Seren, die mittels Immunisierung von Pferden durch Puerperalstreptokokken und ihre Toxine gewonnen waren, ließen erkennen, daß das Toxin in seiner Wirkung zwar nicht aufgehoben, aber doch abgeschwächt wurde.

Um ein Urteil über die Beziehungen der Scharlachstreptokokken zu den Puerperalstreptokokken zu gewinnen, versuchten HERRMANN und HEIDLER, das Puerperalstreptokokkentoxin durch Scharlachserum zu neutralisieren. Die *Wirkung der Puerperalstreptokokkentoxine wurde auch durch das Scharlachserum abgeschwächt, aber in viel geringerem Grade als durch das Antistreptokokkenserum.*

Ebenso konnten Scharlachtoxine durch Antistreptokokkenserum zwar nicht unwirksam gemacht, aber doch in gewisser Weise abgeschwächt werden.

Entsprechend den Erfahrungen anderer Autoren wurden bei den einzelnen Individuen, an denen die Intracutanproben zur Ausführung kamen, gewisse Ungleichmäßigkeiten beobachtet, so daß die Prüfung an 10 Personen notwendig war, um genügend sichere Mittelwerte zu erhalten.

Als wesentlich verdient hervorgehoben zu werden, daß nach Angaben von HERRMANN und HEIDLER auch *Typhusserum und normales Serum eine gewisse neutralisierende Wirkung besaßen.*

In weiterer Analogie zu den Forschungen der amerikanischen Autoren wurde durch Immunisierung mit Toxin von Puerperalstreptokokken ein *antitoxisches Immunserum gewonnen.* Die Anwendung des — am serotherapeutischen Institut hergestellten — spezifischen Serums führte zu der Beobachtung, daß Puerperalstreptokokken-Antisera mit einem hohen Antitoxingehalt einen günstigen Einfluß auf puerperale Infektionen ausüben. Die Autoren hatten den Eindruck, daß der allgemeine Infektionsprozeß schneller als sonst lokalisiert wurde.

In Deutschland waren es WARNEKROS, LOUROS und BECKER, welche die Bedeutung toxinbildender Streptokokken bei puerperalen Infektionen eingehender prüften.

Sie untersuchten einen Stamm von *Streptococcus pyogenes haemolyticus* aus dem Blute einer Frau, die an puerperaler Sepsis gestorben war, und injizierten das Filtrat einer Pankreatinbouillonkultur intracutan bei Frauen mit inoperablem Uteruscarcinom. Es wurden Rötungen von Markstück- bis Handtellergröße, die zum Teil mit Schmerzen und Schwellung verbunden waren, beobachtet. Gelegentlich traten Temperatursteigerungen auf. Es reagierte aber nur ein Teil der Frauen positiv.

Meerschweinchen zeigten nach 6—24 Stunden eine deutliche Hautreaktion, Kaninchen starben in 25% innerhalb 2—3 Tagen nach intravenöser Injektion; auf intracutane Injektion traten diffuse Ödeme auf, zum Teil kam es zu heftigen Allgemeinerscheinungen. Weiße Mäuse gingen nach intramuskulärer, subcutaner oder intraperitonealer Injektion früher oder später ein.

Immunisierung von Pferden nach den Angaben von DOCHEZ (Agarkloßmethode mit steigenden Dosen lebender Kultur) und von G. und G. DICK (mit Kulturfiltraten) führten zur Gewinnung *stark antitoxischer Sera.*

Toxin-Antitoxinbindungsversuche ließen sich an den Frauen mit Carcinom nicht durchführen, dagegen wurden die anfangs positiven Reaktionen bei gesunden Frauen nach intramuskulärer Injektion von 50 ccm des Serums negativ.

Die Auswertung der Sera stieß sowohl im Tierversuch (Meerschweinchen, Pferde, weiße Ziegen) als im Reagenzglasversuch auf große Schwierigkeiten.

Die therapeutische Anwendung dieses Serums war angeblich von „verblüffenden Erfolgen“ begleitet. Die erste Dosis beträgt 100 ccm, die folgenden 50 ccm. Die Injektionen sollen intraglutäal vorgenommen und bis zur vollständigen Abfieberung täglich wiederholt werden. Intravenöse Verabreichung ist wegen der Gefahr des anaphylaktischen Shocks nicht angezeigt; mit Rücksicht auf die Schwierigkeit, im Beginn der Erkrankung die Schwere der Infektion

zu erkennen, wird empfohlen, die Therapie möglichst früh einzuleiten und bei zweifelhaften Fällen das Serum prophylaktisch zu verabreichen.

Zunächst wurde ein monovalentes, in neuerer Zeit ein polyvalentes Serum hergestellt. Das Letztere war durch Immunisierung von Pferden mit verschiedenen hochvirulenten Streptokokken aus foudroyanten Puerperalsepsisfällen nach den kombinierten Methoden von DICK und DOCHEZ gewonnen.

Nach den Angaben von WARNEKROS, LOUROS und BECKER wurden rund 200 Fälle schwerer puerperaler Streptokokkeninfektionen behandelt, ohne daß ein Todesfall zu beklagen war. Später berichtete GAESSLER aus der Klinik von WARNEKROS über weitere Erfahrungen mit dem Sepsisantitoxin an 400 Fällen.

Bei den für die Behandlung ausgewählten Fällen handelte es sich um „fieberhafte Zustände unter der Geburt und im Wochenbett, teilweise vergesellschaftet mit Schüttelfrost und Kreislaufintoxikation. Allen gemeinsam war eine schwere Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Das ganze Krankheitsbild mußte auf Streptokokken als Ursache der Erkrankung schließen lassen, die denn auch fast in allen Fällen im Vaginalsekret, gelegentlich auch im Blut — oft mit positiver Virulenzprobe nach RUGE-PHILIPP — gefunden wurden.“ Die zur Behandlung gekommenen Fälle stellten geradezu die „Domäne für die Antitoxintherapie dar“. Auch GAESSLER betont nachdrücklich die Notwendigkeit, das Serum frühzeitig zu injizieren. Nach Abzug einiger durch Staphylokokkeninfektionen bedingten Todesfälle wurden unter 400 nur drei Fälle beobachtet, bei denen die Antitoxintherapie versagte.

KANYÒ und LÄSZLÒ, die sich experimentell mit der Wirkung von Heilserum in der Behandlung des Puerperalfiebers beschäftigten, verwandten ein polyvalentes Immunserum, das mit Hilfe von Stämmen gewonnen war, die aus Fällen puerperaler Sepsis isoliert waren; das Serum agglutinierte in hohen Verdünnungen die homologen, aber auch heterologe, aus anderen Sepsisfällen gezüchtete Stämme.

Der Gehalt an spezifischen Antikörpern wurde auf dem Wege der Toxinantitoxinbindung und mit der Flockulationsmethode nach RAMON bestimmt; dabei erwies sich Rekonvaleszentenserum als weniger hochwertig.

Über günstige Erfolge mit Puerperalstreptokokkenantitoxin bei fieberhaften Erkrankungen im Wochenbett berichtet auch kürzlich LASH.

Wie bereits angegeben, verwandte KILLIAN das Sepsisantitoxin bei Fällen von Erysipel und Scharlach und sah ebenfalls eine günstige Wirkung, die zwar nicht so ausgesprochen war, wie die des Scharlachantitoxins.

LOUROS und SCHEYER prüften die Wirkung des Puerperalstreptokokkentoxins an weißen Mäusen. Sie fanden bei einem Viertel der Fälle ähnliche Bilder wie bei der Infektion durch die *Streptokokken selbst*, besonders hinsichtlich der Veränderungen am reticuloendothelialen System.

Durch gleichzeitige Injektion von Toxin und Antitoxin gelang es, die Toxinwirkung zu neutralisieren. Bei Injektionen anderer mäusepathogener Streptokokken konnte eine einwandfreie Wirkung des Antitoxins nicht festgestellt werden, die Tiere blieben nur etwas länger am Leben.

Zur aktiven Immunisierung verwandte LASH toxische Filtrate von Puerperalstreptokokken nach dem Vorbild der aktiven Immunisierung gegen Scharlach. Er empfiehlt die Durchführung der Immunisierung bei allen Frauen, die häufig Streptokokkeninfektionen durchgemacht haben, besonders dann, wenn voraussichtlich operative Eingriffe bei der Geburt vorgenommen werden müssen.

Im Anschluß an die Untersuchungen von WRIGHT ist man bekanntlich auch bei uns bemüht gewesen, Schwangere durch Injektion von Bakterienvaccinen zu immunisieren (BUMM, POLANO, HAMM, JÖTTEN u. a.); vor einigen Jahren hat LOUROS einige Immunisierungsverfahren ausgearbeitet.

Er stellte eine polyvalente Vaccine her, die in 1 ccm 500 Millionen Streptokokken enthielt. Es soll 20 Tage vor der zu erwartenden Geburt $\frac{1}{2}$ ccm, nach Ablauf von weiteren 10 Tagen 1 ccm dieser Vaccine intramuskulär injiziert werden. LOUROS ist der Ansicht, daß dadurch für die Zeit der Entbindung und des Wochenbettes, in der die Gefahr der Infektionsmöglichkeit besteht, sicherlich eine Immunität gegen Streptokokken erreicht sei, da die Dauer derselben über einen Monat beträgt, und der Termin der Geburt auf diese Weise nicht mehr in die sog. negative Phase fällt. Der Eintritt der Immunität soll angeblich durch hohe Werte von Agglutininen und Bakteriotropinen zu erkennen sein.

Als eine zweite Art der Immunisierung wird von LOUROS die sog. Simultanimmunisierung angegeben, die in ähnlicher Weise schon früher von HAMM und LEVY angewandt war. Sie besteht in der Kombination von aktiver Immunisierung mittels Vaccine und der Verabreichung eines Antistreptokokkenserums. Sie soll zur Anwendung kommen bei Kreissenden, bei denen die Gelegenheit, aktiv zu immunisieren, nicht gegeben oder versäumt war. Die Indikation für die Verwendung des Serums liegt in der Notwendigkeit, die im Anschluß an die aktive Immunisierung auftretende negative Phase, durch welche die Frauen gerade im Beginn des Wochenbettes gegenüber Infektionen wenig widerstandsfähig gemacht würden, zu kompensieren. LOUROS empfiehlt, die Kreißenden mit 1 ccm Vaccine (500 Millionen Keime) und gleichzeitig 50 ccm Antistreptokokkenserum zu behandeln.

Als dritte Anwendungsmöglichkeit der Vaccine kommt die Injektion bei schon bestehender Infektion in Betracht, ein Behandlungsmodus, der sich namentlich im Ausland (Frankreich, England, Amerika) durchgesetzt hat. In Fällen, in denen aus den Lochien oder aus dem Blut der infizierende Erreger bereits gezüchtet ist, empfiehlt es sich, aus den Eigenkeimen Vaccinen herzustellen und eine sog. *polyvalente Autovaccine* zu benutzen.

Auch LOUROS verwendete eine solche¹, die in 1 ccm 600 Millionen Keime enthielt. Er begann mit der Injektion kleiner Dosen (25 Millionen Keime), da nach seinen Erfahrungen mit kleinen Dosen der Eintritt der negativen Phase vermieden wird. Am übernächsten Tage läßt sich ohne Gefahr die doppelte Dosis injizieren; durch die allmähliche Steigerung wird erst bei der 8. Injektion die Dosis von 600 Millionen Keimen (Voll dosis) erreicht. Die Injektion soll auf intravenösem Wege erfolgen.

Skeptischer steht WODON der Immunisierung gegenüber. Er weist kürzlich darauf hin, daß das Problem der Verhütung puerperaler Infektionen keineswegs gelöst sei; wenn auch die Gesamtmortalität bei Geburten auf $1\frac{1}{2}\%$ gesunken sei, so beträgt die Erkrankungsziffer noch 12% und nach geburtshilflichen Operationen sogar 40% und die Mortalität bei letzteren fast 4% .

Der Autor führt eine Reihe von Vaccinen an, deren prophylaktische Anwendung keine günstigen Resultate hatte: Vaccinen mit abgetöteten Bakterien in wässriger Lösung; Lipovaccine; Virusvaccine; Vaccinen, in denen durch Jod abgetötete Mikroben oder lebende, durch Carbol abgeschwächte Keime enthalten sind.

Auch die Kombination von Vaccine (500 Mill. Keime in einem Kubikzentimeter) und Antistreptokokkenserum (50 ccm) nach dem Vorschlag von LOUROS war wenig erfolgreich.

Am aussichtsreichsten bei komplizierten Entbindungen ist nach seiner Ansicht die frühzeitige Injektion chemo-therapeutischer Mittel (Rivanol, Trypaflavin, Arsenpräparate, Neosalvarsan, Sulfarsenol).

Nach ARMSTRONG und SHAW sind Streptokokkenvaccinen therapeutisch unwirksam, prophylaktisch aber erfolgreich; THOMSON und THOMSON dagegen heben die Autovaccine-Therapie als nutzbringend hervor.

In zwei kürzlich erschienenen Arbeiten über puerperale Sepsis berichtet SCHOTTMÜLLER seine Erfahrungen in der Behandlung puerperaler Infektionen

¹ Über die Herstellung der Vaccine s. Münch. med. Wschr. 1923, Nr 30.

und nimmt unter Berücksichtigung der Ergebnisse langjähriger bakteriologischer Untersuchungen Stellung zu vielen wichtigen, zum Teil strittigen Punkten bezüglich der Ätiologie und Pathogenese des Kindbettfiebers; so werden unter anderem die Begriffsbestimmung und die verschiedenen Formen der puerperalen Sepsis, die Bedeutung des *Streptococcus pyogenes haemolyticus* und anderer Keime als Infektionserreger, die sog. Selbstinfektion, die Trennung zwischen Wundinfektion und Wundintoxikation sowie die Prognose der einzelnen Infektionsarten näher besprochen.

Aus den Untersuchungen der SCHOTTMÜLLERSchen Klinik geht hervor, daß entgegen der Ansicht bedeutender Gynäkologen, wie z. B. BUMM, der *Streptococcus pyogenes haemolyticus* keine so überragende Rolle als Erreger des Kindbettfiebers besitzt, und daß der genannte Keim kaum in einem Drittel der Todesfälle die Krankheit verursacht hatte. In gleich hoher Zahl wie *Streptococcus pyogenes haemolyticus* konnten in den tödlich verlaufenden Fällen der *Streptococcus putrificus* und Staphylokokken als Erreger nachgewiesen werden. Daß die Infektionen mit den eben erwähnten Keimen leicht zustande kommen können, ohne daß die Erreger durch diagnostische oder therapeutische Eingriffe in die Genitalorgane gebracht werden, erklärt sich aus der Feststellung, daß in der Vagina jeder Frau mit der Anwesenheit von pathogenen Keimen zu rechnen ist, welche tödliches Kindbettfieber verursachen können. Die Gefahr, daß der *Streptococcus pyogenes haemolyticus* von Frauen mit Wundinfektionen des Genitaltractus auf gesunde Wöchnerinnen übertragen wird, hält SCHOTTMÜLLER nach seinen ausgedehnten Erfahrungen bei infizierten Aborten für gering.

SCHOTTMÜLLER vertritt ferner die Ansicht, daß sich hämolytische Streptokokken offenbar nicht dauernd in der Scheide aufhalten, daß sie aber auf dem Boden von pathologischen Veränderungen des Gewebes und bei Verletzungen verschiedenster Art leicht Fuß fassen können; sind die Wunden geheilt, so verschwinden erfahrungsgemäß die besagten Keime meist innerhalb weniger Tage oder Wochen. Die vielfach vertretene Auffassung, daß Stämme von *Streptococcus pyogenes haemolyticus* in der Scheide lediglich das Hämolysevermögen und somit ihre Virulenz einbüßen, und daß sie diese Eigenschaften früher oder später bei gegebener Gelegenheit in der Scheide wieder erwerben können, wird abgelehnt; zweifellos wäre es sonst gar nicht zu verstehen, aus welchem Grunde hämolytische Streptokokken so selten in der Vagina nachzuweisen sind (1926 bei 626 Aborten 18mal = 2,9%; 1927 bei 517 Aborten 7mal = 1,35%; 1928 bei 563 Aborten 9mal = 1,6%). Gegen die Umwandlung der Streptokokken in der Vagina wird ferner das endemische Auftreten des Kindbettfiebers angeführt, das offenbar nur durch die Übertragung des *Streptococcus pyogenes haemolyticus* von außen in die Geburtswege gesunder Frauen zustande kommt.

Weiter wird auf die unberechtigte Trennung zwischen Wundintoxikation und Wundinfektion hingewiesen; die fälschlich vertretene Auffassung, daß bei den zuerst genannten Fällen „Fäulniskeime“ oder andere Saprophyten sich auf abgestorbenem Gewebe im Uterus ansiedeln und Fäulnisgifte erzeugen, deren Resorption die Krankheitserscheinungen bedingen soll, wird dahin richtig gestellt, daß auch die eben erwähnten Krankheitsvorgänge nie ohne Infektionen mit pathogenen Bakterien auf der Wundfläche von lebendem Gewebe entstehen.

Über die Erreger puerperaler Infektionen liegen eine Reihe neuerer Untersuchungen vor:

THOMSON und THOMSON heben mit Recht die große Bedeutung anaerober Streptokokken hervor.

ARMANINI beschäftigte sich mit dem Nachweis filtrierbarer Vira.

HARRIS und BROWN fanden unter 113 Fällen in 67% Streptokokken verschiedener Art. Aerobe und anaerobe Streptokokken wurden gleich häufig, Streptococcus faecalis nur sehr selten nachgewiesen; 50% der aeroben Streptokokken waren Stämme von Streptococcus pyogenes haemolyticus.

ALBERT stellte fest, daß 95% der von ihm untersuchten graviden Uteri (nach Kaiserschnitt) Keime verschiedener Art enthielten. Am Ende der Schwangerschaft muß man, wie ALBERT glaubt, mit 50% latenter Infektionen rechnen. Dieser Ansicht tritt MENGE entgegen. Die bakteriologischen Befunde ALBERTS wurden von GUNDEL und v. OETTINGEN nicht bestätigt.

Von großem Interesse ist eine Arbeit KULKAS über Bakteriämien während der Menstruation.

Zusammenfassung. Die Versuche, aus der großen Gruppe des Streptococcus pyogenes haemolyticus bestimmte Stämme durch Prüfung der Agglutination und der Toxinbildung als Puerperalstreptokokken zu differenzieren, sind fehlgeschlagen.

Die Anwesenheit von hämolytischen Streptokokken in den Geburtswegen bedeutet immer einen Hinweis, daß schwere Infekte — unter Umständen mit letalem Ausgang — eintreten können, wenn an der Ansiedlungsstätte die Bedingungen dazu gegeben sind.

Der Nachweis hämolytischer Streptokokken in einem Operationsgebiet stellt ein besonderes Warnungszeichen dar. Erfahrungsgemäß sind geringe chirurgische Eingriffe häufig die Veranlassung zu schweren Infekten geworden, wenn das Operationsgebiet Stämme von Streptococcus haemolyticus beherbergte. In diesem Sinne muß das Vorhandensein hämolytischer Streptokokken in Cervix und Vagina dahin bewertet werden, daß Operationen, besonders Totalexstirpationen, mit Lebensgefahr verbunden sind.

Aus dem Nachweis von Streptococcus pyogenes haemolyticus im Einzelfall eine Prognose zu stellen, ist so schwierig, weil es unmöglich ist, die Virulenz des jeweilig vorliegenden Erregers zu bestimmen.

Resistenzverminderung des Organismus durch schwere und verschleppte Geburten und Beeinträchtigung der lokalen Abwehrkräfte durch Gewebstraumen spielen zweifellos bei der Entstehung puerperaler Infekte eine große Rolle.

C. Endocarditis lenta.

In den letzten Jahren ist von einer Reihe von Autoren die *ursächliche Einheitlichkeit* des Krankheitsvorganges bei der Endocarditis lenta angezweifelt worden. Meinungsverschiedenheiten bestanden vor allem darüber, ob auf Grund der heutigen Erfahrungen eine spezifisch-ätiologische Betrachtungsweise noch berechtigt wäre. Als Gründe für die von der Auffassung SCHOTTMÜLLERS abweichenden Ansichten über die Pathogenese der Endocarditis lenta kommen verschiedene Punkte in Betracht.

Zunächst wurde die spezifische Ätiologie in Frage gestellt durch die Beobachtung, daß außer Streptococcus viridans auch *Streptococcus pyogenes*

haemolyticus und *andere*, mit Streptokokken in keiner Beziehung stehende Keime im Blute von Patienten mit Endocarditis lenta nachweisbar waren.

Ferner wurden *Untersuchungen über die Variabilität* der Streptokokken-Pneumokokkengruppe, neuere tierexperimentelle Ergebnisse in der Streptokokkenforschung und die unitaristische Auffassung in der Artenfrage der Streptokokken die Veranlassung, die spezifische Bedeutung des Streptococcus viridans abzulehnen.

In letzter Zeit haben endlich *histologische Studien* über die Reaktionsfähigkeit des Körpers bei septischen Erkrankungen und die Feststellung bestimmter pathologischer Veränderungen sowie die experimentelle Erzeugung solcher Befunde im Tierversuch dazu geführt, das Wesen der Endokarditis von anderen Gesichtspunkten aus zu betrachten.

Was die *Art der Infektionskeime* anlangt, die außer Streptococcus viridans bei Endocarditis lenta aus dem Blut gezüchtet wurden, so sind Staphylokokken, Pneumokokken, „hämolysische Streptokokken“, Influenzabacillen und diphtheroide Bakterien als Erreger der Endocarditis lenta beschrieben worden.

CURSCHMANN fand 5mal Pneumokokken, 5mal „hämolysische Streptokokken“, REINHOLDT 2mal Streptokokken, GESSLER 1mal Pneumokokken, 1mal Staph. alb., 3mal Streptococcus pleomorphus. LÄMPE züchtete mehrere Male „hämolysische Streptokokken“. Die Tabelle der Sammelstatistik in der STAHLschen Arbeit enthält die Angabe, daß unter dem Endokarditismaterial von Leipzig 1mal Pneumokokken, 1mal hämolysische Streptokokken, 3mal Staphylokokken, von Braunschweig 1mal hämolysische Streptokokken, 3mal Pneumokokken, 5mal Staphylokokken nachgewiesen wurden. In der III. Berliner medizinischen Klinik fand man 2mal „hämolysische Streptokokken“, 2mal Staphylokokken; in Stuttgart 6mal Staphylokokken; LIBMANN macht für 10% der Fälle den Influenzabacillus verantwortlich. WIGAND und BONN züchteten aus dem Blute Pseudo-Diphtheriebacillen in Reinkultur.

Aus diesen Erhebungen wird nun von STAHL der Schluß gezogen, „das Dogma der ätiologischen Einheitlichkeit der Endocarditis lenta ist nicht mehr von allgemeiner Gültigkeit und muß fallengelassen werden“, eine Annahme, die auch von RABINOWITSCH vertreten wird.

In demselben Sinne äußert sich auch FREUND; er betont, daß dem Streptococcus viridans eine Sonderstellung nicht zukomme, und daß diesem Keim bei der ätiologischen Betrachtung der Endocarditis lenta eine spezifische Bedeutung nicht zuzusprechen sei. SABATUCCI züchtete in einem Fall von Endocarditis lenta bei angeborenem Vitium aus dem strömenden Blut mehrfach in geringer Menge einen atypischen Streptokokkenstamm, der weder mit dem Streptococcus pyogenes haemolyticus noch mit dem Streptococcus viridans identisch war. WAGNER, MAJOROW und STERIOPULO konnten in einem Erkrankungsfall, der klinisch unter dem Bilde der Endocarditis lenta verlief, mehrmals Streptothrix isolieren; sie weisen darauf hin, daß die Endocarditis lenta durchaus nicht immer nur durch Stämme von Streptococcus viridans hervorgerufen zu werden braucht. TIDOW züchtete Enterokokken, DUCRET einen grünwachsenden Streptococcus mit kolbenförmigen und sehr polymorphen Kokken aus dem Blute von Endocarditis lenta-Patienten. BONCIU und STEFANESCU fanden im Verlauf einer Endocarditis lenta in 3 Blutkulturen Stämme von Streptococcus viridans, die angeblich verschiedene biologische Eigenschaften aufwiesen.

Demgegenüber stehen Angaben anderer Autoren (KASTNER, SCHMEERTMANN, MORAWITZ, BOGENDÖRFER), die in den Fällen, in denen die kulturelle

Untersuchung des Blutes überhaupt ein positives Ergebnis erzielt hatte, immer den *Streptococcus viridans*, aber keine anderen Erreger züchten konnten.

Vor allem tritt ANDREI, der sich eingehend mit der Ätiologie der Endocarditis lenta und mit den bakteriologischen Besonderheiten des *Streptococcus viridans* befaßte, für die Spezifität dieses Keimes bei der Endocarditis lenta ein, weil in seinen Fällen der Nachweis von *Streptococcus viridans* fast immer möglich war. Ebenso sieht CERESOLI in dem *Streptococcus viridans* den Erreger der meisten Fälle von Endocarditis lenta.

Den oben erwähnten verschiedenartigen Bakterienbefunden im Blut ist entgegenzuhalten, daß in der SCHOTTMÜLLERSchen Klinik in all den Fällen, die klinisch die Symptome der Endocarditis lenta aufwiesen, niemals Staphylokokken, Pneumokokken, Enterokokken oder andere Erreger gefunden worden sind. Dieses kulturelle Ergebnis hat sich bei dem recht beträchtlichen Material von Endocarditis lenta, das SCHOTTMÜLLER im Laufe der Jahre zu beobachten Gelegenheit hatte, immer wieder gleichmäßig bestätigt.

Dagegen erlebten wir es mehr als einmal, daß sich bei fieberhaften Erkrankungen Keime züchten ließen, die in spärlicher Zahl auf der Platte angegangen waren, leicht grün wuchsen und bei oberflächlicher Betrachtung eine gewisse Ähnlichkeit mit dem *Streptococcus viridans* aufwiesen; die mikroskopische Untersuchung lehrte aber, daß Streptokokken nicht vorlagen, sondern es handelte sich um den *Diplococcus crassus* (JÄGER), der nach unseren Erfahrungen überaus häufig als Verunreinigung vorkommt¹. Kontrolluntersuchungen in solchen Fällen zeigten dann immer einwandfrei, daß eine zweite und dritte Untersuchung des Blutes ein negatives Resultat ergab; die in der ersten Kultur zur Entwicklung gekommenen Kolonien dürfen also mit Sicherheit als durch Verunreinigung bedingt angesehen werden.

Immerhin ist zuzugeben, daß in ganz seltenen Ausnahmen gelegentlich auch einmal andere Erreger von geringer Virulenz Krankheitszustände, die klinisch dem Bilde der Endocarditis lenta (*Streptococcus viridans*) ähnlich sind, hervorzurufen vermögen (*Micrococcus flavus*: KÄMMERER und WEGNER, SCHOTTMÜLLER).

Bei dem Nachweis von „hämolytischen Streptokokken“ und bei der Bewertung ihrer ätiologischen Bedeutung soll man sich immer vor Augen halten, daß auch dem *Streptococcus viridans* die Fähigkeit zukommt, unter gewissen Bedingungen für das menschliche Blut wirksame Hämolysine zu bilden; nicht jeder kettenbildende Coccus aus einer hämolysierenden Kolonie ist also ein *Streptococcus pyogenes*. Zur Entscheidung, ob ein *Streptococcus viridans* oder ein *Streptococcus haemolyticus* vorliegt, sind alle kulturellen und biologischen Eigenschaften aufs genaueste zu beachten. Wird das unterlassen, kommt man leicht in Versuchung, einen hämolysierenden *Streptococcus viridans* für einen *Streptococcus pyogenes haemolyticus* zu halten; diese Verwechslung ist zweifellos häufig vorgekommen; sicherlich sind auch häufig hämolysierende Keime irrtümlich als „hämolytische Streptokokken“ — sensu strictiori als *Streptococcus pyogenes haemolyticus* — in der Literatur beschrieben worden, während es sich in Wirklichkeit um hämolysierende *Viridans*stämme handelte.

Auf diese Weise klären sich zwanglos manche von unseren Untersuchungen abweichende Ergebnisse anderer Autoren auf; denn wir haben niemals einen

¹ Vgl. SCHOTTMÜLLER: Leitfaden.

Krankheitsfall gesehen, bei dem ein *Streptococcus pyogenes* als Erreger der Endocarditis lenta anzusprechen war.

ANDREI steht den Mitteilungen über den Nachweis anderer Bakterien als Erreger der Endocarditis lenta ebenfalls sehr skeptisch gegenüber. Nach seinen Erfahrungen wurde in Erkrankungsfällen, bei denen man die verschiedenartigsten Keime aus dem strömenden Blut gezüchtet hat, die Diagnose Endocarditis lenta häufig zu unrecht gestellt; bakteriologische Untersuchungen werden, wie er glaubt, oft genug nicht mit der nötigen Kritik und Exaktheit durchgeführt, so daß bei der Identifizierung der aus dem Blut isolierten Keime leicht Fehler unterlaufen können, eine Gefahr, die ohne genaue Kenntnis der typischen Eigenschaften der verschiedenen Streptokokkenarten besonders groß ist.

Der Nachweis verschiedenartiger Bakterien im Blute bei Endocarditis lenta erklärt sich nach HARTOCH möglicherweise so, daß durch die Belastung des reticulo-endothelialen Systems mit den eigentlichen Infektionserregern (*Streptococcus viridans*) Undichtigkeiten hervorgerufen werden, welche den Bakterien verschiedenster Art aus allen möglichen Eingangspforten den Weg in die Blutbahn öffnen. HARTOCH stützt seine Ansicht auf tierexperimentelle Befunde; es ist ihm angeblich im Tierversuch gelungen, nach Injektion großer Dosen abgetöteter Streptokokken andere Bakterien, die unter physiologischen Verhältnissen nicht vorkommen, aus den einzelnen Organen zu züchten (*Bacterium coli*, *Proteus* u. a.).

Wir unsererseits möchten uns diesen Angaben gegenüber *sehr skeptisch* äußern.

Die Züchtung des *Streptococcus viridans* aus dem strömenden Blut ist manchen Autoren in einer *beträchtlichen* Anzahl ihrer Fälle *nicht* gelungen; an einzelnen Kliniken sind die Zahlen der Kulturen mit negativen Ergebnissen sehr groß. So erwähnt JUNGMANN, daß unter fast 100 Fällen von Endocarditis lenta nur 6mal ein positiver Streptokokkenbefund *intra vitam* festgestellt wurde. CURSCHMANN hat unter 12 Fällen nur einmal den *Streptococcus viridans* züchten können, HERRMANN unter 7 Fällen ebenfalls nur einmal.

Dagegen ließ sich an der SCHOTTMÜLLERSchen Klinik in den Jahren 1922 bis 1925 der typische Erreger *in 91%* unserer Endokarditisfälle kultivieren. In der Regel gelingt der Nachweis, wenn man Gelegenheit hat, im Fieberstadium Blut und Urin zur Kultur zu entnehmen; die günstigste Zeit ist im Beginn des Fieberanstieges; das trifft besonders für die Fälle im Initialstadium zu, bei denen die Zahl der eingeschwemmten Keime nicht sehr beträchtlich ist, und das Blut gewöhnlich über eine hohe bactericide Kraft verfügt; in anderen Fällen ist es belanglos, ob man im Anstieg, auf der Höhe der Temperatur oder etwa am Morgen vor dem Temperaturanstieg die kulturelle Untersuchung vornimmt. Auch während einer fieberfreien Periode haben wir nicht ganz selten einen positiven Kokkenbefund im Blut erheben können.

Es darf nicht unerwähnt bleiben, daß andere Autoren Erfahrungen gemacht haben, die mit den unseren übereinstimmen; so ist SALUS in 90%, ISAAC-KRIEGER und FRIEDLÄNDER in 100% der Fälle von Endocarditis lenta der Erregernachweis geglückt.

Oft ist allerdings eine mehrfache Wiederholung der Blutuntersuchung notwendig, bis ein positives Resultat erreicht wird.

Sicherlich spielt für den Ausfall der kulturellen Untersuchungen die *Art des Nährbodens* und die Handhabung der *Technik* eine Rolle. So ist IVES der

Ansicht, daß ein Mißlingen des kulturellen Nachweises von *Streptococcus viridans* häufig mangelhafter Laboratoriumstechnik zuzuschreiben sei. MARCHAL und JAUBERT betonen die Wichtigkeit sachgemäßer Blutkulturen zur Klärung fraglicher Fälle von *Endocarditis lenta*. Zusatz von Menschenserum, Ascitesflüssigkeit, sowie von geringen Mengen Glucose und Glycerin erleichtern nach ihren Erfahrungen die Entwicklung der Streptokokken.

In diesem Zusammenhang sei an das von FREUND und BERGER angegebene Verfahren, sowie an die von MORAWITZ und BOGENDÖRFER empfohlene Provokationsmethode erinnert. Über die an der SCHOTTMÜLLERSchen Klinik übliche Technik der Blutuntersuchung wurde an anderer Stelle eingehend berichtet¹.

Auf Grund ausgedehnter tierexperimenteller Untersuchungen fassen KUCZYNSKI und WOLFF den *Streptococcus viridans* als eine *Standortvarietät* der Spezies, „Streptokokken“ auf und deuten ihn als eine durch Abwehrvorgänge des infizierten Organismus erfolgte Verlustmutation des *Streptococcus pyogenes haemolyticus*.

Unter Zugrundelegung dieser Anschauungen vertreten sie den Standpunkt, daß die *Endocarditis lenta* die Sepsis hochresistenter Individuen darstelle, und daß die Entstehung des *Streptococcus viridans* auf einem bestimmten Verhältnis der Resistenzkräfte des Körpers zur Aggressivität der Keime beruhe.

JUNGMANN und SAXL sind der Ansicht, ausschlaggebend sei nicht ein bestimmter Erreger, sondern der Symptomenkomplex der *Endocarditis lenta* entwickle sich unter dem Einfluß einer besonderen *Immunitätslage*, welche durch vorbereitende Erkrankungen, frühere Verwundungen, Mandelentzündungen, Infektion der Nebenhöhlen zustande komme. Die *Viridansendokarditis* läßt sich nach JUNGMANN von der *Pyogenessepsis* prinzipiell nicht abtrennen.

Unsere Auffassung in der Frage der Mutationen der Streptokokken ist aus dem betreffenden Sonderkapitel im allgemeinen Teil ersichtlich²; wir betonen aber an dieser Stelle nochmals, daß auch die exaktesten Tierexperimente zu weitgehenden Schlußfolgerungen auf die menschliche Pathologie nicht berechtigen, und daß sie die klinischen Erfahrungen und Beobachtungen am kranken Menschen selbst weder ersetzen noch umstoßen können.

JUNGMANN und SAXL gegenüber ist einzuwenden, daß nicht in einer bestimmten Immunitätslage des Patienten, sondern in der geringen Virulenz des *Streptococcus viridans*, vor allem in seiner *Unfähigkeit, Embolien zur Vereiterung zu bringen*, die Eigenart der *Endocarditis lenta* begründet ist; gerade dadurch unterscheidet sie sich so auffällig von den durch *Streptococcus pyogenes haemolyticus* verursachten Infektionen.

Auch nach SIEGMUND und DIETRICH ist die *Endocarditis lenta* nicht als eine spezifische Erkrankungsform durch eine bestimmte Bakterienart — den *Streptococcus viridans* — sondern als *Sepsis eines abgestimmten (hoch sensibilisierten) Organismus* anzusehen.

Sie stützen ihre Ansicht auf *pathologisch-anatomische* Untersuchungen und gehen — als Pathologen — von der Voraussetzung aus, daß bei Erkrankungen, welche auf einer Ausbreitung von Krankheitserregern über den ganzen Körper beruhen, die jeweilige Reaktion des Organismus in den Veränderungen pathologisch-anatomischer Natur zum Ausdruck komme.

¹ Erg. Hyg. 11, 322.

² Erg. Hyg. 11, 301.

Wir berühren damit ein Forschungsgebiet, welchem für die Auffassung septischer Erkrankungen und, wie wir eingangs schon angedeutet haben, für die Pathogenese auch der *Endocarditis lenta* eine bedeutungsvolle Rolle zugeschrieben wird. Über die Reaktionsfähigkeit des Körpers bei septischen Erkrankungen in ihren pathologisch-anatomischen Äußerungen ist auf dem Kongreß für innere Medizin 1925 von DIETRICH eingehend berichtet worden. Die Grundlagen für eine derartige Betrachtungsweise septischer Erkrankungen bildeten in den letzten Jahren die Arbeiten von ÖLLER, KUCZYNSKI und WOLFF, SIEGMUND, LOUROS und SCHEYER, SINGER und ADLER, SAXL u. a. m., vor allem auch die experimentellen und anatomischen Studien über die *resorptiven Leistungen des Gefäßbindegewebsapparates*. Als wichtigster Reaktionsort unter normalen und pathologischen Bedingungen wird von ASCHOFF bekanntlich der *reticuloendotheliale Stoffwechselapparat* angesehen; ASCHOFF stützte sich bei dieser Formulierung auf eine Reihe von Vorarbeiten und zog, wie er selbst sagt, aus einer Unsumme von Einzelbeobachtungen und Einzeluntersuchungen die Schlußfolgerung.

So war die Wichtigkeit bestimmter, überall im Bindegewebe, im Blut und in den Organen vorkommender Zellen für eine *phagocytäre Tätigkeit* seit langem durch RANVIER, METSCHNIKOFF und MARCHAND bekannt. Weiter war durch die Untersuchungen von RIBBERT, PONFICK, GOLDMANN und SCHULEMANN die Fähigkeit derselben Zellen zur *Aufnahme bestimmter gelöster Farbstoffe* erwiesen. ASCHOFFs Schüler MC LEE und LANDAU hatten feststellen können, daß die phagocytierenden und farbstoffspeichernden Zellen am normalen und pathologischen intermediären Stoffwechsel beteiligt sind, und zwar in einer Weise, die durch *morphologische Veränderungen* zu erkennen ist.

Zu dem von ASCHOFF zusammengefaßten reticuloendothelialen System gehören die Endothelien der Blut- und Lymphgefäße; die Fibrocyten (gewöhnliche Bindegewebszellen); die Reticulumzellen des Gerüsts der Milzpulpa, der Lymphknoten und des übrigen lymphatischen Gewebes; die Reticuloendothelien der Lymphsinus der Lymphknoten, der Blutsinus der Milz, der Capillaren der Leberläppchen, des Knochenmarkes, der Nebennierenrinden und der Hypophyse; die Histiocyten (nach ASCHOFF die beweglichen Bewohner des Bindegewebes); die Splenocyten der Milzpulpa und die Monocyten des strömenden Blutes.

Die Reticulumzellen und Reticuloendothelien werden von ASCHOFF als das Reticuloendothelsystem im engeren Sinne zusammengefaßt, während die Histiocyten des Bindegewebes und die Monocyten zum Reticuloendothelsystem in weiterem Sinne gerechnet werden.

Die bedeutungsvolle Rolle, welche diese Zellen im Abwehrkampf des Organismus gegen eingedrungene Bakterien spielen, liegt begründet in ihrer *Fähigkeit zur Phagocytose*. SIEGMUND, ÖLLER, LOUROS und SCHEYER konnten bei *tiereperimentellen chronischen Streptokokkeninfektionen* eine Steigerung der Zelltätigkeit des Reticuloendothelsystems feststellen, als deren Zweck nach ihrer Meinung Aufnahme und Abtötung der infizierenden Keime, sowie Vernichtung von Endotoxinen und Abbauprodukten anzusehen sind. Die *anatomischen Veränderungen*, welche durch die gesteigerte Zelleistung hervorgerufen wurden und in Phagocytose, Proliferation, Schwellung, Loslösung aus dem Zellverband bestanden, fanden sich in Milz, Leber und Lymphdrüsen, ferner in den Capillar- und Alveolarendothelien der Lunge (ASCHOFF, SIEGMUND, LOUROS und SCHEYER), schließlich auch in Haut, Hoden, Nebennieren, Nieren, Hypophyse und Gelenken.

Bei systematischen pathologisch-anatomischen Untersuchungen *des peripheren Gefäßsystems* an *Fällen von Endocarditis lenta* fand SIEGMUND *Endothelproliferationen* und stellte eine Beteiligung des *ganzen Endothelapparates* bei der Verarbeitung der Keime fest.

Die Endothelreaktion gehört nach den neueren Anschauungen zum Wesen der *Endocarditis lenta*; sie kann entweder allgemein auftreten oder lokal und jeweils verschieden stark ausgeprägt sein, je nach der Virulenz der Erreger bzw. der Abwehrkraft des betreffenden Organismus. In diesem Sinne finden sich graduelle Unterschiede zwischen einfacher Steigerung der phagocytären Tätigkeit des Endothels bis zu intensiver Wucherung und Abstoßung der Endothelien.

Entsprechend der wechselnden Intensität der anatomischen Veränderungen soll die Zahl der Endothelien im Blute schwanken. Das Vorkommen von Endothelien im Blut gestattet somit einen Rückschluß auf die pathologisch-anatomischen Vorgänge im Organismus.

HESS sieht daher in der *Endocarditis lenta* nicht nur eine zumeist durch Streptokokken hervorgerufene Erkrankung, sondern faßt sie in weiterem Sinne als eine Krankheit auf, „bei der es je nach der Virulenz der Erreger und besonders je nach der Reaktionsfähigkeit des infizierten Organismus und je nach der lokalen Disposition zu bestimmten Endothelreaktionen kommt, von deren Lokalisation und Verbreitung der Verlauf und zum Teil auch die Symptome abhängen werden“.

Betrachtet man unter dem Gesichtspunkte der Endothelreaktion eine Reihe *klinischer* Symptome bei *Endocarditis lenta*, so ergibt sich, daß ein Teil der Veränderungen, die man auf embolische Prozesse zurückführte, als *Folge primärer lokaler Gefäßschädigungen* gedeutet werden kann. In diesem Sinne werden heute Nierenveränderungen besonders an den Glomeruli, vor allem bei der sog. LÖHLEINSCHEN *Herdnephritis*, ferner Befunde an den kleinen Hirngefäßen als Endothelreaktionen bei *bestimmter Reaktionslage des Körpers* aufgefaßt. Ebenso lassen sich Haut- und Netzhautblutungen, kleine Hämorrhagien an den inneren Organen und auch das RUMPEL-LEEDESCHES Phänomen durch Schädigungen der Gefäßwandendothelien erklären.

Ähnliche Auffassungen vertritt auch eine Anzahl anderer Autoren.

ISTAMANOWA meint auf Grund seiner Untersuchungen, die morphologischen Veränderungen im Verlauf der *Endocarditis lenta* seien zwar spezifischer Natur, verhielten sich aber je nach der Art des Verlaufes verschieden.

Bei den akuten Fällen beherrschen toxisch bedingte Veränderungen das Bild: Lymphocytenzerfall in der Milz, zentrale Lebernekrosen, starke Reaktionen des reticuloendothelialen Apparates sowie Neigung zu Embolien. Bei den milder verlaufenden Fällen finden sich ebenfalls reaktive Veränderungen des Reticuloendothels, vorherrschend sind aber Stauungserscheinungen.

MERCKLEN und WOLFF sehen in der *Endocarditis lenta* nicht eine auf das *Endokard* beschränkte Erkrankung, sondern vertreten den Standpunkt, daß Infektionen durch *Streptococcus viridans* zu einer *Beeinflussung des ganzen arteriicapillären Systems* führen. Nach ihrer Auffassung verdanken Embolien und Infarkte, ferner Purpura haemorrhagica und die OSLERSCHEN Knötchen peripheren Veränderungen ihre Entstehung, und zwar vornehmlich endarteriitischen Prozessen und endothelialen Entzündungen. Ihrer Ansicht nach spielen embolische Thromben dagegen eine geringe Rolle.

FLATER hat an präcapillaren Hirnarterien regelmäßig Veränderungen nachgewiesen, die in endovasculären Leukocytenansammlungen und perivasculären Leukocyten- und Lymphocyteninfiltraten bestehen. Auch er betrachtet die *Endokarditis* nicht als eine isolierte Erkrankung des *Endokards*, sondern als eine Erkrankung des Gefäßsystems in weitem Sinne, als eine besondere Reaktion auf infektiös toxische Einflüsse.

KIMMELSTIEL untersuchte systematisch die Gehirne bei *Endocarditis lenta* und konnte dabei feststellen, daß es häufig zu encephalitischen Veränderungen kommt, die in ihrer charakteristischen Form eine Kombination von ischämischen und entzündlichen Befunden

darstellen. Es kann die eine oder andere Komponente dieser Encephalitis fehlen, d. h. es braucht nur zu entzündlichen oder zu rein degenerativen Prozessen zu kommen. Solche Veränderungen waren bei dem Material von KIMMELSTIEL häufiger als die durch Embolien und Aneurysmen bedingten groben Blutungen und Erweichungsherde.

NATHAN berichtet über eine klinisch diagnostizierte Encephalitis durch *Streptococcus viridans* bei Endocarditis lenta. Die Hirnerscheinungen bestanden in einer allgemeinen Veränderung der Psyche, einer Armut der Mimik, in dauernder Schlafsucht und leichter Ataxie; am Augenhintergrund fand sich eine Stauungspapille mit Netzhautblutungen.

Bei der eben skizzierten Betrachtungsweise der Endocarditis lenta — unter dem Gesichtspunkt der Endothelreaktion — gehen einzelne Autoren so weit, die *Endokarditis selbst als eine Endothelreaktion auf den Infekt* anzusehen. Da die Frage der Entstehung der Endokarditis von allgemeiner und prinzipieller Wichtigkeit ist, soll auf eine Arbeit von DIETRICH, die sich mit diesem Thema befaßt, näher eingegangen werden.

DIETRICH erklärt die fast regelmäßige Beteiligung des Herzens bei chronischen Streptokokkeninfektionen mit einer besonders gesteigerten Reaktionsfähigkeit des Endokards; die Herzklappenentzündung ist, wie er glaubt, kein notwendiges Glied der „schleichenden Sepsis“; sie bleibt aus, wenn eine Endothelreaktion fehlt und daher nicht zur Haftung der Keime führt oder die celluläre Reaktionsleistung die Keime überwindet.

In Anlehnung an experimentell erhobene Untersuchungsbefunde von STEGMUND über die Rolle der Gefäßendothelien im Verlaufe fortgesetzter resorptiver Beanspruchung vertritt er die Anschauung, daß bei wiederholten bakteriellen Einwirkungen zunächst vom Reticuloendothel im engeren Sinne die Resorption der Keime und ihre Verarbeitung übernommen wird, daß sie sich aber mehr und mehr auf weitere Gebiete ausdehnt.

Wenn ein bestimmter Reaktionsgrad erreicht wird, nimmt auch das Endokard an diesen Leistungen Anteil, und dieser Zustand läßt sich anatomisch durch *herdförmige Zellneubildungen am wandständigen Endokard* sowie an den *Klappen* erkennen.

Als Beleg für die Richtigkeit seiner Ansicht teilt er eine Reihe eigener *Tierversuche* mit, bei denen durch Vorbehandlung mit einer Staphylokokkenvaccine und nachträgliche Injektion von virulenten Keimen in einigen Fällen Auflagerungen im Sinne einer verrucösen oder ulcerösen Endokarditis erzielt wurden. Durch die Vorbehandlung kam es, wie DIETRICH glaubt, zu einer *cellulären Reaktion am Endokard*, welche eine erhöhte Bereitschaft der Klappe zur Ansiedlung der im Blute kreisenden Bakterien nach sich zog.

Diese Versuche gestatten nach seiner Ansicht eine klarere Vorstellung von der Entstehung auch der *menschlichen Endokarditis*. „Die Vorbedingung für das Haften von Keimen am Endokard ist eine gesteigerte Reaktionsfähigkeit des Endothels, wie sie sich nach fortgesetzten und über lange Zeit ausgedehnten Infektionen einstellt. Daß die mechanischen Bedingungen des Klappenschlusses noch fördernd hinzutreten, namentlich als ortsbestimmend, soll nicht bestritten werden.“

Sind die Keime zum Haften gebracht, so hängt ihr Schicksal von dem *gegenseitigen Verhältnis der cellulären Abwehrkräfte zu den infizierenden Keimen* ab; ist die resorptive Leistung des Gewebes stärker, so erfolgt Abbau der Keime und Organisation. Bei verminderter Reaktionsleistung entsteht das Bild einer verrucösen Endokarditis. Versagt die Resorption der Keime, kommt es zu

einem Überwuchern der Mikroorganismen und zu starker Reaktion des Körpers mit thrombotischen Ablagerungen; es entsteht eine polypöse oder ulceröse Endokarditis in ihrer wechselnden Ausdehnung, bis zum reaktionslosen Gewebszerfall.

Aus dieser Auffassung über die Entstehung der Endokarditis zieht DIETRICH die Folgerung, daß es weder nach *ätiologischen* noch nach *morphologischen* Gesichtspunkten *scharf bestimmbare* Formen der Endokarditis gibt. Die Sepsis lenta ist nicht eine Erkrankungsform durch eine bestimmte Bakterienart, sondern der Ausdruck eines *bestimmten Reaktionsverhältnisses zwischen Organismus und hämatogener Keimausbreitung*. Es wird also damit der *spezifische Charakter der Endocarditis lenta abgelehnt*.

Gegen die Auffassung DIETRICHS macht SCHOTTMÜLLER seine *klinischen* Erfahrungen geltend.

Die Ansicht, daß wiederholtes oder dauerndes Kreisen der Keime im Blut eine gewisse Schädigung des Endokards mit sich bringe, welche als besondere Vorbedingung für das Haften der Keime anzusehen sei, lehnt SCHOTTMÜLLER mit klinischen Beobachtungen an Fällen akuter septischer Endocarditis in puerperio ab. Aus diesen Fällen geht mit Sicherheit hervor, daß vom Beginn der Uterusinfektion bis zur Entstehung der Endokarditis nur wenige Tage vergingen; die Herzklappenentzündung entstand nur durch die Einschwemmung der Bakterien und durch ihre Ansiedlung an den intakten Klappen, ohne daß eine besondere Beeinflussung des Klappengewebes durch eine über längere Zeit sich erstreckende Bakteriämie stattgefunden hatte. Die Ausbildung der Endokarditis erfolgt viel zu schnell, als daß eine anatomische Schädigung der Klappen und damit ein prädisponierendes Moment für die Haftung der Keime eintreten konnte.

Als weiteren Einwand führt SCHOTTMÜLLER an, daß bei der großen Zahl infizierter Aborte, bei denen es oft zu Schüttelfrösten kommt — also septische Bedingungen vorliegen — nur in einem sehr kleinen Teil eine Endokarditis sich entwickelt, obwohl die nach DIETRICH notwendigen Vorbedingungen zu einer vorbereitenden Schädigung des Endokards gegeben sind. In diesem Sinne sind besonders instruktiv die Fälle von Sepsis thrombophlebica putrida, bei denen sich nur in etwa 1% der Fälle die anaeroben Streptokokken am Endokard lokalisieren, obwohl monatelang täglich in großer Anzahl die Bakterien am Endokard vorbeiströmen.

Es wird natürlich nicht bestritten, daß alte rheumatische, luische, arteriosklerotische Veränderungen am Endokard die Ansiedlung von Keimen begünstigen können; dasselbe ist zweifellos der Fall, wenn sich einmal aus irgendwelchen Gründen Veränderungen an den Klappen entwickelt haben, die den von DIETRICH beschriebenen entsprechen; andererseits muß aber mit aller Entschiedenheit die Annahme abgelehnt werden, daß für die Entstehung einer Endokarditis ein längeres Kreisen von Bakterien oder das Bestehen einer Sepsis den Boden vorbereiten müsse. Vielmehr *entsteht die akute Endokarditis* dadurch, daß sich an *irgendeiner Stelle des anatomisch intakten Endokards*, meist am Klappensaum, die im Blute kreisenden Bakterien *ennisten*, die irgendwo in das Gefäßsystem Eingang gefunden haben. Für die Ansiedlung der Keime ist die *ununterbrochene Funktion* und das *Aneinanderschlagen der Herzklappen von großer Wichtigkeit*, weil dadurch die Bakterien direkt in das Gewebe implantiert werden können.

Diese Fähigkeit zur Ansiedlung am Endokard besitzt trotz seiner *relativen Gutartigkeit* und *seiner geringen Virulenz* auch der *Streptococcus viridans*. Erst von dem Augenblick an, in dem die Keime, welche von irgendeiner Eintrittspforte in den Körper eingedrungen sind, sich am Endokard angesiedelt haben, kommt es zum Ausbruch der *Allgemeinerkrankung Endokarditis*; jetzt erst beginnt von dem Entzündungsherd am Endokard aus eine dauernde Einschwemmung der Streptokokken in den Blutstrom und in das Organsystem, bis die Widerstandsfähigkeit des Organismus erschöpft ist.

Wir möchten bei dieser Gelegenheit unter Bezugnahme auf die Mitteilungen DIETRICHs über die experimentelle Erzeugung einer Endokarditis im Tierversuch kurz eigene Versuche erwähnen, die im Rahmen von Untersuchungen über die elektive Lokalisationsfähigkeit grün wachsender Streptokokken vorgenommen worden waren.

Es gelang uns — bei einer Untersuchungsreihe von über 100 Tieren — *in fast 100% mehr oder weniger ausgedehnte Entzündungen am Endokard in Form der Thromboendokarditis* bei Kaninchen zu erzeugen, und zwar 5mal an der Mitralklappe, 3mal an der Wand des rechten Herzens, je einmal an der Mitrals- und Aortenklappe, sowie einmal an der Mitralis und an der Wand des rechten Herzens. 9 Tiere starben spontan zwischen dem 7. und 14. Tag nach der letzten Injektion, bei dem 10. Tier wurde nach experimenteller Tötung, die am 14. Tag erfolgte, die Entzündung am Endokard festgestellt. Wir betonen nachdrücklich, daß die *experimentelle Erzeugung dieser schweren Entzündungen des Endokards ohne vorherige „Aktivierung“* oder *Leistungssteigerung* hervorgerufen werden konnte. Der Infektionsmodus bestand lediglich in 3 intravenösen Injektionen an 3 aufeinanderfolgenden Tagen von je 1 ccm einer Reinkultur grünwachsender, aus Granulomen gezüchteter Streptokokken in Glucose-Hirnbrühe (ROSENOW).

Wir kommen in dem Abschnitt über fokale Infektionen noch einmal auf diese Untersuchungen zurück; an dieser Stelle sollen noch einige andere Arbeiten berücksichtigt werden, die sich ebenfalls mit der experimentellen Endokarditis befassen.

FREIFELD konnte bei Kaninchen durch intravenöse Injektionen von *Staphylococcus aureus*, die im Anschluß an eine Vaccination mit polyvalenter Streptokokkenvaccine vorgenommen waren, eine Endokarditis hervorrufen.

KINSELLA und HAYES gelang es, bei Hunden, deren Aorten- und Mitralklappe mit einem durch die linke Carotis eingeführten Stahlstab verletzt war, durch intravenöse Injektionen schwachvirulenter, nicht hämolysierender Streptokokken eine Entzündung der Herzklappen zu erzeugen; die Streptokokken waren von einem Fall von akutem Gelenkrheumatismus und aus dem Rachen gesunder Individuen gezüchtet.

Die Keime, welche sich an den mechanisch gereizten Klappen angesiedelt hatten, führten zu Infarkten sowie zu Nephritis und riefen im Herzmuskel Blutungen hervor. Es war nicht möglich, mit den aus der experimentell erzeugten Endokarditis gewonnenen Keimen bei anderen Hunden unter den gleichen Versuchsbedingungen erneut Entzündungen der Herzklappe hervorzurufen. 2 Stämme aus dem Blute von Patienten mit Endocarditis lenta waren ebenfalls nicht fähig, im Tierversuch zu Endokarditis zu führen, nach Ansicht von KINSELLA und HAYES wegen ihrer geringen Virulenz; diese soll bei den Stämmen aus dem Blut von Patienten mit subakuter Endokarditis eine Folge der Passage durch den Wirtsorganismus sein.

Bei 21 Hunden mit experimenteller Endokarditis nahm die Keimzahl im Blute schnell zu, und der Tod erfolgte im Durchschnitt etwa nach 18 Tagen.

Interessant ist die Mitteilung, daß bei 4 Hunden die Zahl der Streptokokken 12 Tage lang durch Injektion von Serum früher infizierter Hunde niedrig gehalten werden konnte. Bei

2 weiteren Hunden, die mit abgetöteten avirulenten, nicht hämolysierenden Streptokokken immunisiert waren, bis das Serum einen hohen Agglutinationstiter besaß, bot die Immunisierung keinen Schutz gegen die Infektion mit lebenden Streptokokken. Es kam auch bei diesen Tieren zu einer Endokarditis.

Nach den Erfahrungen von KINSELLA und HAYES kann bei Hunden durch Injektion *agglutiniertes Streptokokken* diejenige Form der Endokarditis erzeugt werden, welche der menschlichen subakuten bakteriellen Endokarditis entspricht.

Auch CERESOLI glaubt, die Schwierigkeit der experimentellen Erzeugung endokarditischer Prozesse mittels Kulturen, die aus klinisch sichergestellten Fällen von Endokarditis gewonnen wurden, durch die geringe Virulenz der Keime, besonders des *Streptococcus viridans* erklären zu können. Bei seinen Tierversuchen (Kaninchen) sah er durch intravenöse Injektionen viermal eine verrucöse Endokarditis, bei Verwendung großer Dosen Symptome einer Sepsis und nach künstlicher Ermüdung der Tiere Veränderungen am Myokard, während das Endokard unbeeinflusst blieb. Kulturfiltrate der Keime übten weder auf Myokard noch auf Endokard einen Einfluß aus.

Dagegen gelang KIMMELSTIEL die Erzeugung einer ulcerösen Endokarditis bei einem von neun Kaninchen, die mit *Viridansstreptokokken* aus einem Fall von Endocarditis lenta infiziert waren.

Auf die interessanten Befunde von CLAWSON, der durch intravenöse und intrakardiale Injektionen von Streptokokken aus Polyarthritiden weitgehende Veränderungen am Endokard und Myokard erzielen konnte, soll an anderer Stelle ausführlich eingegangen werden (s. S. 689).

Die von der Auffassung SCHOTTMÜLLERS abweichenden Ansichten betrafen nicht nur die *Ätiologie* und die *Pathogenese* der Endocarditis lenta, sondern erstreckten sich auch auf das *Krankheitsbild* selbst. Man hatte beobachtet, daß in einem Teil der Fälle die Krankheit nicht einen protrahierten, sondern einen sehr akuten Verlauf nahm, weiter, daß in anderen Fällen der Fiebertypus ein ungewöhnliches Gepräge zeigte; drittens soll sich die strenge Abgrenzung von anderen chronischen Herzerkrankungen als zu eng und ungerechtfertigt erwiesen haben.

Zu den Beobachtungen JUNGMANNs über stürmische, mit steilen Intermissionen und hohen Schüttelfrösten einhergehende Formen und zu den Angaben über Abweichungen von dem charakteristischen Fiebertyp (CURSCHMANN, KASTNER, LÄMPE) möchten wir uns dahin äußern, daß auch wir in der Tat in ganz vereinzelt, bakteriologisch sichergestellten Fällen von Endocarditis lenta einen akuten Krankheitsverlauf gesehen haben, doch sind solche Fälle auch heute noch als seltenste Ausnahmen zu betrachten.

SCHOTTMÜLLER verfügt über drei diesbezügliche Beobachtungen, die beiden ersten liegen viele Jahre zurück, die dritte stellt die einzige innerhalb 12 Jahren dar. Die erste Mitteilung über einen so akuten Verlauf erfolgte von LOREY aus dem Eppendorfer Krankenhaus bereits 1912.

Die Ansicht, daß der Fiebertyp sich wesentlich geändert habe, ist jedoch abzulehnen, da die überwiegende Mehrzahl unserer Fälle den so oft beschriebenen, für Endocarditis lenta typischen Fieverlauf zeigte; es bedeutet durchaus nichts Ungewöhnliches, daß in einzelnen Fällen, besonders im späteren Verlauf, das Fieber einen ausgesprochen intermittierenden Charakter annimmt und

exzessive Temperaturen bis zu 40 Grad erreicht werden. Fröste sind auch nach unseren neuerlichen Beobachtungen selten und werden nur ausnahmsweise in gehäufter Zahl beobachtet; sie erklären sich durch eine besonders reichliche Abschwemmung der Keime vom Endokard.

Die anderenorts beobachteten Abweichungen stellen Ausnahmen dar, wie sie auch uns gelegentlich begegnet sind, dürften aber in keiner Weise geeignet sein, die Annahme der klinischen Einheitlichkeit als unrichtig erscheinen zu lassen. Diese seltenen, akut verlaufenden Fälle ändern nichts an der Erfahrungstatsache, daß fast durchweg Infektionen mit dem *Streptococcus viridans* im Gegensatz zu den Infektionen mit *Streptococcus pyogenes* einen durchaus milden chronischen Verlauf haben. Die Gesetzmäßigkeit wird auch dadurch nicht beeinflußt, daß andererseits Fälle von Endokarditis, durch *Streptococcus pyogenes* hervorgerufen, als ganz seltene Ausnahmen vorkommen, die einen subakuten, fast chronischen Verlauf nehmen (SCHOTTMÜLLER).

Besonders wichtig erscheint weiter die Frage der klinischen Selbständigkeit der Endocarditis lenta hinsichtlich ihrer Abgrenzung von anderen chronischen Endokarditiden.

In dieser Beziehung meinen ISAAC-KRIEGER und FRIEDLÄNDER, daß keineswegs stets ein Krankheitsbild bestehe, wie es von SCHOTTMÜLLER umgrenzt worden ist, und daß die scharfe Trennung zwischen Endocarditis lenta und der rekurrierenden Endokarditis aufzugeben sei. Sie begründen ihre Ansicht damit, daß neben Übereinstimmung im klinischen Bilde vor allem gleichartige bakteriologische Befunde (*Streptococcus viridans* im Blut) in zahlreichen Fällen nachweisbar wären; sie sehen in der Endocarditis lenta lediglich eine *bestimmte Verlaufsform der Endokarditiden mit Viridansbefund*, die sich durch einen besonderen malignen Charakter auszeichnet. MORAWITZ und BOGENDÖRFER betonen ebenfalls, daß sich scharfe Grenzen zwischen der rekurrierenden Endokarditis mit Streptokokken im Blut und Endocarditis lenta nicht ziehen lassen. REYE hält die Endocarditis lenta für eine der vier verschiedenen Formen von Viridansendokarditis, unter die nach seiner Ansicht auch die Endocarditis rheumatica zu rechnen sei. Nach HASSENKAMP stellen die Polyarthritiden rheumatica und die anderen Formen chronischer Herzklappenerkrankungen einschließlich der Endocarditis lenta bestimmte Verlaufsarten einer Grundkrankheit dar.

Den Standpunkt von ISAAC-KRIEGER und FRIEDLÄNDER können wir nicht teilen, weil es uns trotz ausgedehnter bakteriologischer Untersuchungen nicht gelungen ist, durch Züchtung von *Streptococcus viridans* in den Fällen von *rekurrierender Endokarditis* (Endocarditis rheumatica im Rezidiv?) den Beweis für ihre ätiologische Zusammengehörigkeit mit der Endocarditis lenta zu erbringen.

Aus unseren vielfältigen, in solchen Fällen immer wieder negativen Resultaten ist die Schlußfolgerung berechtigt, daß der *Streptococcus viridans* nicht als einziger Erreger aller chronischen Formen der Endokarditis anzusehen ist. Sicher gibt es unter den chronischen Herzklappenerkrankungen eine nicht kleine Zahl, die sich von dem Bilde der Endocarditis lenta sowohl durch Symptome und Verlaufeigentümlichkeiten, als auch vor allem dadurch unterscheiden lassen, daß es nicht gelingt, den Erreger im Blute nachzuweisen. Es unterliegt keinem Zweifel, daß solche Formen der Endokarditis weder durch *Streptococcus viridans*, noch durch *Streptococcus pyogenes*, sondern durch unbekannte, bisher nicht züchtbare Vira verursacht werden.

Die *Beziehungen der Polyarthritidis rheumatica zur Endocarditis lenta* sollen hier nur kurz gestreift werden. SCHOTTMÜLLER hatte seinerzeit festgestellt, daß in der Mehrzahl der von ihm beobachteten Fälle von Endocarditis lenta ein Gelenkrheumatismus vorausgegangen war und hatte dementsprechend angenommen, daß die durch die Endocarditis rheumatica bedingten Klappenveränderungen eine lokale Disposition für die Ansiedlung der Erreger darstellen. Aus dieser einen Beziehung, die zwischen Endocarditis lenta und Gelenkrheumatismus besteht, weitgehende ursächliche Folgerungen in dem Sinne abzuleiten, daß die Endocarditis lenta eine Rezidivkrankung einer primären rheumatischen Endokarditis sei, ist bedenklich und unberechtigt.

Die *Prognose* der Endocarditis lenta ist infaust; zwar liegen Mitteilungen vor über *Heilungen* von Krankheitsfällen, bei denen die Diagnose durch den Nachweis von Streptococcus viridans sichergestellt war, von LENHARTZ, LOREY, JOCHMANN, FUNKE, SALUS, JUNGMANN, HESS, LIBMAN. Nach unserer Ansicht kann der größte Teil dieser Fälle nicht als einwandfrei bewiesen anerkannt werden.

Theoretisch liegt wohl die Berechtigung zu der Annahme vor, daß die Keime am Endokard zu einer bestimmten Zeit nicht weiter zur Entwicklung kommen und schließlich ganz verschwinden, es darf aber nicht außer acht gelassen werden, daß es sich um eine Krankheit handelt, bei der zeitlich lang anhaltende Remissionen vorkommen, so daß auch nach längeren fieberfreien und symptomarmen Intervallen die Infektionen wieder aufflammen und den Tod herbeiführen können.

Aus diesen Gründen ist gerade bei der Beurteilung angeblicher Heilungen von Endocarditis lenta eine über Jahre sich erstreckende Beobachtung der einzelnen Fälle unbedingt anzustreben.

Auch RENAUD betont mit Recht, daß bei dem Gebrauch des Wortes „Heilung“ von Endocarditis lenta größte Vorsicht am Platze sei. Die Annahme einer Heilung könne eigentlich nur durch den anatomischen Befund bewiesen werden; in so manchem *scheinbar* geheilten Fall von Endocarditis lenta sei später der Entzündungsprozeß an den Herzklappen wieder aufgeflackert.

Neuerdings berichtet BOGENDÖRFER über 4 Fälle von sicherer Endocarditis lenta, bei denen eine Heilung der septischen Erscheinungen beobachtet werden konnte, die auf besonders geringe Virulenz der jeweiligen Erreger zurückgeführt wird.

MARCHAL und JAUBERT weisen vor kurzem daraufhin, daß es sich bei den vielfach berichteten Heilungen von Endocarditis lenta möglicherweise nicht um Viridansinfektionen, sondern um die viel gutartigere Enterokokkeninfekte gehandelt haben kann. Uns ist eine derartige Beobachtung noch nicht vorgekommen.

Ein wirksames *Heilmittel* für die Endocarditis lenta gibt es nicht, wie durch die ergebnislosen therapeutischen Versuche SCHOTTMÜLLERS immer wieder bestätigt wurde. Kürzlich berichteten zwar STAHL und NAGEL über Erfolge mit autogenem humanem Serum; sie immunisierten Gesunde mit einer Vaccine von Streptococcus viridans (1 ccm = 100 Millionen Keime) durch intracutane und intravenöse Injektionen, entsprechend der von LINSER angegebenen Methode.

Im Gegensatz zu STAHL und NAGEL verwandten andere Forscher nicht Serum, sondern Vollblut; so halten MARCHAL und JAUBERT die Immuno-

transfusion für am aussichtsreichsten. Auch WORDLEY beobachtete nach dreimaliger Immunotransfusion Entfieberung und langanhaltende Arbeitsfähigkeit.

HOWELL, PORTIS und BEVERLEY immunisierten 5 Gesunde mit einer Vaccine aus *Streptococcus viridans* und *Streptococcus pyogenes haemolyticus* (beide Stämme waren aus dem Blut eines Falles von *Endocarditis lenta* gezüchtet) und übertrugen dann durch direkte Transfusion das Blut auf den Patienten (während 5 Monaten 12 Bluttransfusionen). Das Serum des Patienten veränderte sich durch die Transfusionen folgendermaßen:

Vor der Transfusion enthielt es keine Agglutinine für die isolierten Streptokokken, der opsonische Index war 0,57 und die Komplementbindung mit Streptokokkenantigenen sehr schwach. Nach jeder Transfusion steigerte sich der Gehalt an Agglutininen des Empfängers und überstieg schliesslich den Titer der Spender. Damit ging die Kurve des opsonischen Index parallel. Die komplementbildenden Antikörper nahmen ebenfalls zu, wenn auch langsamer und nicht so regelmäßig.

Die Autoren glauben, daß die Vermehrung spezifischer Antikörper im Blut des Patienten zweifellos eine Folge der passiven Immunisierung sei, zum Teil aber wohl auch durch aktive Antikörperbildung des Patienten hervorgerufen wäre, welche durch die Immunotransfusion möglich wurde.

Über Versuche, durch Milzexstirpation den Verlauf der Endokarditis zu beeinflussen, berichtete HEILBORN; ein nachweisbarer Erfolg wurde nicht erzielt.

BIER machte den Satz des Hippokrates „quod ferrum non sanat ignis sanat“ zur Grundlage einer Behandlung von Phlegmonen und Gelenkeiterungen; er versuchte, mit Hilfe des HADDENFELDSchen Thermokauters eine Entzündung hervorzurufen, welche bei den eben erwähnten Erkrankungen den Heilungsverlauf begünstigen sollte. BIER geht so vor, daß er in der Tiefe möglichst nahe dem Krankheitsherd den Brenneffekt setzt, einen Hautlappen bildet und denselben über die ausgebrannte Stelle wieder herüberklappt.

Bei Erkrankungen, welche direkt zugänglich sind, wird am Ort der Erkrankung selbst gebrannt; wo der Herd aber unbekannt oder nicht zugänglich ist, wird an irgendeiner Stelle der Wahl unter einem Hautlappen ein Zersetzungsherd hervorgerufen.

BIER behandelte auf diese Weise auch Fälle von Sepsis und *Endocarditis lenta*. Bei 12 Fällen der letzteren Erkrankung wurde ein über handtellergroßer Hautlappen über dem Herzen heruntergeklappt und in der Tiefe die Brandwunde gesetzt. Angeblich blieben 7 von den Patienten mit *Endocarditis lenta* am Leben und 6 wurden geheilt. Der Herzfehler bestand natürlich weiter; doch sollen Schlaf, Appetit, Nahrungsaufnahme und Gewicht unmittelbar nach der Behandlung wesentlich gebessert worden sein. Besonders beachtenswert ist die Heilung deswegen, weil es sich ausschließlich um schwere Fälle gehandelt haben soll, die von den Internisten aufgegeben waren.

UMBER hat 8 besonders schwere Fälle operieren lassen; von diesen wurden angeblich 2 geheilt, 4 wesentlich gebessert und 2 sind gestorben; GOLDSCHIEDER beobachtete in einem Fall Heilung.

Den Erfolgen auch dieser Therapie stehen wir sehr skeptisch gegenüber. SCHOTTMÜLLER sah 3 Patienten, bei denen diese Operation versagte. Ebenso nehmen FRIEDBERGER und HODER auf Grund experimenteller Nachprüfungen dieser therapeutischen Maßnahme im Tierversuch einen ablehnenden Standpunkt ein.

Im folgenden ist noch auf einige neuere Arbeiten über die *Klinik* der *Endocarditis lenta* einzugehen, in denen zum Teil bestimmte klinische Symptome auf ihre Bedeutung für diagnostische Zwecke untersucht bzw. ausgewertet wurden.

MARCHAL und JAUBERT sahen unter 10 Fällen zweimal ein Erythema nodosum und dreimal Peliosis rheumatica, dagegen niemals eine Monocytose.

DAVIS und AYMAN beobachteten einen Fall von subakuter bakterieller Endokarditis mit auffallenden Hautaffektionen. Es trat zunächst eine bläschenartige Eruption in Erscheinung, welche in ein bullöses Stadium übergang; einige Tage später erfolgte der Tod. Bei der Sektion fanden sich an den Klappen die für bakterielle Endokarditis typischen Auflagerungen, aus denen Streptococcus viridans isoliert werden konnte.

Von WALSER stammt eine Mitteilung über einen Fall von Endocarditis lenta in der Schwangerschaft. Er hält das Vorkommen dieser Erkrankung während der Gravidität für selten und die Prognose solcher Fälle für besonders schlecht, da der Verlauf der Erkrankung durch die künstliche Unterbrechung der Gravidität nicht zu beeinflussen sei.

Wir möchten bei dieser Gelegenheit darauf hinweisen, daß fieberhafte Wochenbetterkrankungen oder Frühgeburten, bei denen Infektionen mit Streptococcus viridans vorliegen, gelegentlich zu einer Endocarditis lenta führen. Derartige Fälle sind deswegen von klinischem und ätiologischem Interesse, weil die Möglichkeit besteht, den Beginn der Endokardinfektion einigermaßen sicher zu bestimmen, während das im allgemeinen bei Endocarditis lenta außerordentlich schwierig ist. So konnten in einem von SCHOTTMÜLLER beobachteten Fall 6 Wochen nach einer Curettage die ersten Symptome einer Endocarditis lenta festgestellt werden.

GESSLER bestimmte bei Patienten mit Endocarditis lenta im afebrilen Stadium den Grundumsatz mit dem GRAFESCHEN Respirationsapparat; er fand dabei im Vergleich mit den nach BENEDICT berechneten Normalzahlen eine Steigerung bis 30% und ist der Ansicht, daß eine von Fieber und exogenen Momenten unabhängige beträchtliche Steigerung der Wärmebildung durch den chronischen Infekt vorliegt.

Während in den letzten 10 Jahren fast allgemein eine Zunahme der Endocarditis lenta bei *Erwachsenen* festgestellt wurde, sind Beobachtungen über das Vorkommen dieser Krankheit im *Kindesalter* relativ selten. Diese Tatsache ist an sich auffallend, da auch beim Kind die Bedingung einer lokalen Disposition für die Ansiedlung der Keime (kongenitales Vitium, polyarthritischer Infekt) häufig genug erfüllt ist.

1927 wird von NEDELMANN ein klinisch und autoptisch sichergestellter Fall von Endocarditis lenta bei einem 13jährigen Knaben beschrieben, bei dem intra vitam mehrmals der Streptococcus viridans nachzuweisen war. NEDELMANN fand bei der Durchsicht der Literatur nur 8 Fälle schleicher Herzklappenentzündung bei Kindern.

In dem von CAUTLEY 1913 mitgeteilten Fall waren die Blutkulturen negativ. Ein weiterer Fall wurde 1917 von KINSELLA veröffentlicht; 1921 berichten J. C. SCHIPPERS und C. DE LANGE und 1923 ACUNA und CASANBAR über je 2 Fälle. Der siebente, durch eine Meningitis komplizierte Fall bei einem 7jährigen Knaben ist von THOMAS im Handbuch der Kinderheilkunde von PFAUNDLER und SCHLOSSMANN beschrieben worden; ferner erwähnt KLEINSCHMIDT einen weiteren Erkrankungsfall in den Jahreskursen für ärztliche Fortbildung.

Vor kurzem wurden von JELGES aus der KLEINSCHMIDT'schen Klinik 3 weitere Fälle bei Kindern von 11—13 Jahren veröffentlicht, bei denen der Nachweis von Streptococcus viridans intra vitam mühelos gelang. Unterschiede im Verlauf der Erkrankung bei Kindern gegenüber dem Krankheitsbild bei Erwachsenen wurden nicht festgestellt. Die Annahme von SCHIPPERS und DE LANGE, daß die Infarktbildung bei Kindern nicht so häufig vorkomme wie bei Erwachsenen, wird von JELGES abgelehnt, da in ihren Fällen Infarkte in Lunge, Milz und Nieren sowie Aneurysmenbildung in den Hirnarterien mit entsprechenden Folgeerscheinungen vorhanden waren.

Offenbar kommt die Erkrankung im Kindesalter doch nicht so selten vor, wie bisher angenommen wurde. Auch THOMAS ist der Ansicht, daß die Fälle häufiger würden, wenn man mehr auf ihr Vorkommen achtete. Man darf wohl

mit Recht annehmen, daß die Diagnose in fraglichen Fällen häufig nicht gestellt wird, weil bei Kindern nicht mit gleicher Regelmäßigkeit wie bei Erwachsenen bakteriologische Blutuntersuchungen vorgenommen werden.

Im strömenden Blut von Kranken mit Endocarditis lenta sind oft eigenartige, den Monocyten ähnliche Zellen nachweisbar. LEEDE sah schon 1911 einen Fall von Endocarditis ulcerosa, bei dem sich unter einer Gesamtzahl von 50—60 000 Leukocyten 5—16% Monocyten fanden, die LEEDE als Phlogocyten bezeichnete. Diese Zellen sind mit größter Wahrscheinlichkeit identisch mit den von ASCHOFF beschriebenen Abkömmlingen des reticuloendothelialen Apparates (vgl. S. 661), wechseln in ihrer Zahl sehr stark und sollen in den Fällen mit stark erhöhten Leukocytenwerten am reichlichsten zu finden sein.

SCHILLING veröffentlichte 1919 zwei Fälle von Endocarditis ulcerosa mit massenhaftem Auftreten von großen, endothelartigen Zellen, die starke Phagocytose aufwiesen; SCHILLING nannte sie Makrophagen.

BITTORF sah 1920 bei einem Fall von chronischer Endocarditis lenta mit hämorrhagischer Diathese im Blutausschlag ebenfalls zahlreiche große Zellen mit phagocytierender Eigenschaft, die er als Endothelien ansprach.

1922 berichtete O. HESS, daß er das Auftreten derartiger „Endothelien“ im Capillarblut der Ohrhäppchen in fast allen Fällen von Endocarditis lenta nachweisen konnte.

Von J. SEYDERHELM [aus der SCHOTTMÜLLERSchen Klinik (1923)] stammt eine Mitteilung über einen Fall von Endocarditis ulcerosa mit ähnlichem Blutbild.

1926 brachten der Italiener FONTANA und OLLANDER aus Stockholm Berichte über Endotheliose bei Endocarditis lenta.

BITTORF und HESS fassen diese Zellen als abgelöste Endothelien auf und verlegen ihren Ursprung in die Gefäße der Peripherie. BITTORF stellte fest, daß die Zahl der Zellen von einer mehr oder weniger starken Schädigung der Hautcapillaren abhängt. Auch HESS macht auf Grund histologischer Untersuchungen peripherer Capillargebiete und mit Rücksicht auf die Beobachtung, daß nur aus bestimmten Hautbezirken Endothelzellen erhältlich waren, als Ursache für das Auftreten dieser Zellen überhaupt periphere Gefäßveränderungen verantwortlich.

Im Gegensatz dazu verlegt SCHILLING den Ursprung dieser Zellen in Leber und Milz und setzt sie zu den Mononucleären in Beziehung.

Den erwähnten Zellen soll eine diagnostische Bedeutung für die Endocarditis lenta zukommen, wenn sie nicht vereinzelt, sondern sehr regelmäßig und gehäuft auftreten. Gelegentlich lassen sie sich aber auch bei andersartigen Erkrankungen nachweisen, die differential-diagnostisch gar nicht in Betracht kommen (Malaria, Recurrenz, Fleckfieber).

Wir können die Häufigkeit, mit der HESS diese Zellen sah, nicht bestätigen. Von einer gewissen Bedeutung scheint die Technik der Herstellung der Blutpräparate zu sein. (Entnahme aus dem Ohrhäppchen; den ersten Tropfen austreichen.)

HESS prüfte auch die Zahl der *weißen Blutkörperchen* bei Endocarditis lenta und erhielt je nach dem Gebiet der Entnahme *stark wechselnde Leukocytenwerte*.

Die periphere Leukocytose ist nach seiner Überzeugung abhängig von lokalen Gefäßveränderungen und zeigt eine eigenartige Bevorzugung bestimmter Gebiete. Die wahre Leukocytenzahl in Arterie und Vene ist im Verlauf der Krankheit ziemlich gleich und schwankt nicht in der Weise, wie es in den Capillargebieten der Fall ist.

Je nach dem Stadium der Erkrankung können gewisse Unterschiede in der Zahl der weißen Blutkörperchen festgestellt werden. Bei frischeren Fällen finden sich meist etwas erhöhte Werte; bei ganz akut verlaufenden Nachschüben wurde Leukopenie im Sinne einer schweren Schädigung der blutbildenden Organe beobachtet. Im allgemeinen halten sich, abgesehen von geringen zeitlichen Differenzen, die Werte in Arterie und Vene fast regelmäßig an der unteren Grenze der Norm.

KATZ beschäftigte sich mit der Hämatologie der *experimentellen* „Sepsis lenta“. Er injizierte bei Meerschweinchen Blut von Patienten und fand bei den Versuchstieren Veränderungen im weißen Blutbild, analog den Befunden, wie sie bei chronisch-septischen Erkrankungen des Menschen beobachtet werden.

In einer mit SILBER und TSCHERNOCHWOSTOFF veröffentlichten Arbeit wird über Versuche berichtet, bei Meerschweinchen durch intraperitoneale Injektion von Blut, das von Patienten mit Endocarditis lenta entnommen war, experimentell eine „Lenta-Infektion“ zu erzeugen.

Bei systematisch durchgeführten Blutuntersuchungen wurden im Verlauf von 4—6 Wochen Monocytose und Leukocytose festgestellt; die Zahl der Leukocyten und Monocyten wurde um die 8. Woche wieder normal. Die Tiere zeigten im Vergleich mit Kontrolltieren, welchen Normalblut injiziert war, innerhalb von 2 Monaten keine Gewichtszunahme. Histologische Untersuchungen der am Ende des 1. und 2. Monats getöteten Tiere ergaben eine deutliche Reaktion des reticuloendothelialen Apparates.

Diese Veränderungen konnten durch Injektion von Patientenblut mit positivem und negativem Streptokokkenbefund und auch mit Citratblut, das durch Chamberlandkerzen filtriert war, hervorgerufen werden.

Interessant ist die Mitteilung, daß Übertragungen von Blut der Versuchstiere auf andere Meerschweinchen zu gleichen hämatologischen und histologischen Bildern sowie zu Gewichtsverlust bis in die 4. Passage führten.

Die Autoren sind der Ansicht, daß die Befunde, welche sie durch die Injektionen von Patientenblut im Tierversuch hervorrufen konnten, auf der Wirkung eines filtrierbaren Virus beruhen, welches von dem als Erreger verantwortlich gemachten Streptococcus streng zu trennen sei. Über die Spezifität des Virus für die Endocarditis lenta und über seine Bedeutung für Entstehung anderer Erkrankungen wird ein sicheres Urteil nicht gefällt.

PEPPER sah bei systematischen hämatologischen Untersuchungen in Fällen von subakuter Endokarditis mit Viridansätiologie stets eine zunehmende Anämie, wenn die Erkrankung längere Zeit bestanden hatte; die Zahl der weißen Blutkörperchen war meist normal oder nur wenig gesteigert, bei Vorhandensein von Infarkten dagegen erheblich erhöht. PEPPER hält die Vermehrung der Monocyten sowie den Nachweis von *Makrophagen* diagnostisch für die Annahme einer bakteriellen Endokarditis für wertvoll, *sieht aber weder in der Monocytose noch in dem Vorhandensein von Makrophagen typische Symptome einer Viridans-Endokarditis*.

HOWELL und CORRIGAN nahmen intracutane Injektionen mit Filtraten anhämolysischer und hämolysischer Streptokokken bei gesunden und kranken Individuen vor. Sie kamen zu der Ansicht, daß die Hautreaktionen durch Filtrate von „Endokarditisstreptokokken“ in diagnostischer Beziehung keinen Anhalt für die Spezifität der subakuten bakteriellen Endokarditis in diagnostischer Beziehung bieten.

Nach Angabe von KÜRTEEN besitzt das Serum von Patienten mit Endocarditis lenta eine besondere Reaktionsfähigkeit gegenüber Formalin, die in einer mehr oder weniger starken Gelierung besteht. Es handelt sich um eine *Globulinreaktion* in dem Sinne, daß die Formolgelierung eine Zunahme des Globulins auf Kosten des Albumins bedeutet. Diese Reaktion des Serums ist zwar nicht für Endocarditis lenta *spezifisch*, doch immerhin charakteristisch (KÜRTEEN). Sie soll sich im Gegensatz zur Endocarditis lenta bei differentialdiagnostisch wichtigen Erkrankungen, vornehmlich bei chronischen Endokarditiden anderer Ätiologie und rekurrenden Endokarditiden, nicht finden. Die Ausführung der Reaktion geschieht in der Weise, daß man zu einem Kubikzentimeter Nüchternserum im Reagensglas 2 Tropfen Formalin gibt (40%), mischt und das Serum bei Zimmertemperatur stehen läßt; schon nach kurzer Zeit tritt eine zunehmende Opaleszenz und Gelierung ein; dann ist die Reaktion positiv. Im anderen Fall bleibt das Serum flüssig oder zeigt nur eine Andeutung von Gelbildung.

Auf Grund seiner Untersuchungen an über 1100 Fällen behauptet KÜRTEEN, daß das veränderte Verhalten des Serums für *Endocarditis lenta typisch und deswegen differentialdiagnostisch mit Erfolg zu verwerten sei*.

Nach unseren bisherigen Erfahrungen ist die Reaktion nicht bei allen Fällen von Endocarditis lenta positiv.

Für Klinik und Bakteriologie der Endocarditis lenta bedeutungsvoll sind die Arbeiten von E. LIBMAN, welcher sich seit vielen Jahren mit der Frage der entzündlichen Herzklappenerkrankungen befaßt hat und große Erfahrungen auf dem Gebiete der Endokarditiden besitzt.

Zur Orientierung über die Ansichten LIBMANS sei auf die Arbeit von H. COHN und auf die Referate von HÖLSCHER verwiesen.

LIBMAN unterscheidet folgende Formen der Endokarditis: 1. die rheumatische Form, 2. die syphilitische Form, 3. die akute bakterielle Endokarditis, 4. die subakute bakterielle Endokarditis, 5. die uncharakteristischen Formen.

Davon sind an dieser Stelle vor allem die subakute bakterielle sowie die uncharakteristische Endokarditis von Interesse.

Die *rheumatische* Form ist durch ASCHOFFSche Knötchen gekennzeichnet und ergreift häufig völlig intakte Herzklappen. LIBMAN betont aber das Vorkommen echter rheumatischer Endokardentzündungen, in denen ASCHOFFSche Knötchen nicht nachweisbar sind.

Die *uncharakteristischen Formen* bestehen aus zwei Gruppen, der Endocarditis verrucosa atypica und der Endocarditis cachectica. Bei beiden Arten bestehen verruköse bakterielle Läsionen an den Herzklappen, bei der ersteren vornehmlich am Endokard der Scheidewand. Weder in den Vegetationen der Klappen noch im Blut in vivo gelingt mit den üblichen Methoden der Nachweis von Bakterien; trotzdem dürften auch diese Endokarditisformen bakterieller Natur sein. ASCHOFFSche Knötchen fehlen. Häufig kommt es zu erythematösen und purpuraähnlichen Eruptionen. Embolische Nierenveränderungen pflegen nicht aufzutreten. Die gewöhnliche Dauer beträgt 4—9 Monate.

Zu den uncharakteristischen Formen rechnet LIBMAN auch die terminalen Fälle, die als Endzustände chronischer Erkrankungen beobachtet werden. (Diabetes, Gicht, Neoplasma, Nephritis, Morbus Basedow, Leukämie.)

Die *subakute bakterielle Endokarditis* ist in 95% durch den Streptococcus non haemolyticus und in fast 5% durch den PFEIFFERSchen Influenzabacillus, vereinzelt auch durch andere Erreger bedingt. Das klinische Bild entspricht dem der Endocarditis lenta.

Die Verlaufsdauer beträgt im allgemeinen 1½ Jahr. Nach den Beobachtungen LIBMANS kommen etwa 3% zur Heilung.

In einem Teil der Fälle wird das Blut bakterienfrei und das Fieber läßt nach; der Tod erfolgt nach mehr oder minder langer Zeit durch Herz- und Niereninsuffizienz. Das bakterienfreie Stadium währt ungefähr 2½ Jahre. Die Prognose ist aber nicht absolut infaust; es kommen Heilungen vor; mit Ausnahme alter Klappenveränderungen bleiben keine Folgeerscheinungen zurück.

Nach Ansicht von LIBMAN sind subakute bakterielle Infektionen der Herzklappen, die klinisch symptomlos verlaufen und in Heilung übergehen, häufiger, als im allgemeinen angenommen wird. Er glaubt sich zu dieser Auffassung berechtigt, weil er einerseits Individuen mit positiven Blutkulturen völlig gesund werden sah, und andererseits häufig Patienten zur Beobachtung kamen, bei denen — ohne entsprechende Anamnese — schwere Folgeerscheinungen der bakteriellen Endokarditis bestanden.

Mit der LIBMANSchen Einteilung der Endokarditis stimmt die von SCHOTTMÜLLER angegebene Gruppierung im Prinzip überein:

1. Septische Endokarditis

a) akute Form,

b) die chronische Form einschließlich der Endocarditis lenta.

2. Die rheumatische Endokarditis
 - a) die gewöhnliche Form,
 - b) eine maligne Form.

3. Die Endokarditis der Kachektischen.

Im Gegensatz zu der Auffassung von SCHOTTMÜLLER und LIBMAN vertritt E. REYE den Standpunkt, daß die Endocarditis verrucosa, welche man bei Kachektischen antrifft, und die Endocarditis rheumatica durch Streptococcus viridans bedingt werden. Er unterscheidet folgende 4 Arten der Viridans-Endokarditis:

1. Die Erkrankungsform der zarten verrukösen Auflagerungen, wie sie sich bei kachektischen Individuen findet (Tuberkulose, Carcinom usw.).

2. Die stärkeren verrukösen Auflagerungen als Teilerscheinung der Carditis rheumatica.

3. Die chronisch rezidivierenden Endokarditiden mit proliferativen Prozessen und mannigfaltigen regressiven Veränderungen der Klappen.

4. Die Form mit grotesken Auflagerungen und Klappenzerstörungen, wie sie von SCHOTTMÜLLER als charakteristisch für das Krankheitsbild der Endocarditis lenta beschrieben wird.

Zusammenfassung. Unsere Stellungnahme zu den strittigen Fragen läßt sich auf Grund unserer klinischen, bakteriologischen und tierexperimentellen Erfahrungen dahin zusammenfassen:

Die Ansicht SCHOTTMÜLLERS, daß die Endocarditis lenta auf einer Infektion mit Streptococcus viridans beruhe und daß dieser Keim den spezifischen Erreger der Krankheit darstelle, besteht auch heute noch zu Recht. Als Begründung wird von uns die in fast jedem Falle einwandfreie Feststellung des Streptococcus viridans im strömenden Blut angeführt sowie die Tatsache, daß in klinisch sichergestellten Fällen von Endocarditis lenta niemals ein anderer Keim isoliert worden ist.

Die Mitteilungen über die ätiologische Bedeutung anderer pathogener Stämme halten zum großen Teil in ihrer bakteriologischen Beweisführung einer strengen Kritik ebensowenig stand, wie die Angaben einzelner Autoren, daß ihnen der Nachweis von Streptococcus viridans nur selten geglückt sei, keinen Anspruch auf Gemeingültigkeit machen können. Sie kommen daher als Argument gegen die Einheitlichkeit der Ätiologie der Endocarditis lenta nicht in Betracht.

Sicherlich gibt es auch Fälle von chronischer Endocarditis — welche aber nicht als „lenta“ (schleichender Infektionsbeginn) bezeichnet werden dürfen — bei denen andere Bakterien im Blut nachgewiesen worden sind (s. oben).

Die experimentelle neuere Streptokokkenforschung, vor allem das Phänomen der Umwandlung der Streptokokken im Tierkörper, kann in keiner Weise auch nur mit Wahrscheinlichkeit für die Annahme geltend gemacht werden, daß die Endocarditis lenta als eine durch die verschiedenen Streptokokkenarten in gleicher Weise bedingte Erkrankung anzusehen sei.

Das klinische Krankheitsbild der Endocarditis lenta hat auch heute noch gewöhnlich ein so typisches Gepräge, daß eine Abgrenzung von anderen chronischen Herzklappenerkrankungen nicht nur klinisch durchführbar, sondern vor allem auf Grund der besonderen Symptomatologie sowie der spezifischen Ätiologie durchaus gerechtfertigt ist.

Für die Praxis ist mit Nachdruck zu fordern, daß die Bezeichnung „Endocarditis lenta“ beschränkt bleiben muß auf bestimmte, durch den typischen Symptomenkomplex ausgezeichnete Fälle, deren Viridansätiologie sichergestellt ist. Den Vorschlag von HERRMANN, alle chronisch septischen Erkrankungen als „Endocarditis lenta chronica“ oder „Chroniosepsis“ zu bezeichnen, lehnen wir unbedingt ab.

D. Polyarthritits rheumatica.

Auch heute noch wird von zahlreichen Forschern den Streptokokken für die Entstehung der Polyarthritits eine ätiologische Bedeutung zugemessen.

Die Auffassung derjenigen Autoren, welche Streptokokken als Erreger der Polyarthritits ansprechen, basiert auf dem kulturellen Nachweis dieser Keime in den erkrankten Gelenken, im periarticulären Gewebe, im Blut, auf den Tonsillen und an den Herzklappen; außerdem bilden die Pathogenität bestimmter Streptokokken aus Polyarthrititsfällen für Kaninchen und die Gelenk- und Herzveränderungen, welche mit diesen Streptokokken im Tierversuch hervorgerufen werden konnten, eine wesentliche Stütze für die Annahme der Streptokokkenätiologie der Polyarthritits.

Da diese Erkrankung häufig durch eine Angina eingeleitet wird, und Streptokokken außerordentlich oft für das Auftreten akuter Halsentzündungen verantwortlich zu machen sind, faßte man vielfach die akute Polyarthritits als eine vom Rachen ausgehende metastatische Streptokokkeninfektion auf.

Unter den bakteriologischen Untersuchungsergebnissen verdienen besonderes Interesse die Befunde an den erkrankten Herzklappen bei rheumatischer Endokarditis.

Es sei kurz daran erinnert, daß VON LEYDEN 1893 bei 3 Fällen in den Schnitten einer rheumatischen Endokarditis zarte Diplokokken nachweisen konnte und daß VON WASSERMANN 1897 bei einem Fall von postrheumatischer Chorea aus den Auflagerungen, sowie aus Blut und Gehirn sehr feine Streptokokken züchtete, deren Kulturen bei intravenöser Injektion in Kaninchen multiple Gelenkgüsse hervorriefen; mit dem Gelenkexsudat gelang die weitere Übertragung der Krankheit. LITTEN kultivierte zarte Streptokokken aus den Herzklappen von Fällen, bei denen im Anschluß an akute Polyarthritits ein septisches Stadium auftrat und der Tod unter dem Bilde der akuten Endokarditis erfolgte; trotzdem das anatomische Bild von den Befunden der rheumatischen Endokarditis abwich, deutete LITTEN diese Fälle als besonders maligne Formen und bezeichnete sie als Endocarditis maligna rheumatica. Als überzeugte Anhänger der Streptokokkenätiologie sind POYNTON und PAINE in England, sowie FR. MEYER und MENZER zu erwähnen. Die beiden ersten beschrieben 1900 einen Diplococcus rheumaticus, den sie in 8 Fällen von akutem Gelenkrheumatismus mit Endokarditis gezüchtet hatten; der Keim soll am besten in Milch oder Bouillon unter Zusatz von Milchsäure gedeihen. 1904 berichteten sie, daß sie den betreffenden Keim 32mal bei Polyarthritits gezüchtet hätten. Ihre Befunde wurden von BEATON und WALKER, BEATTIE, LONGCOPE und LEWIS bestätigt.

FR. MEYER verimpfte Tonsillenschleim von Polyarthrititskranken in Bouillon und injizierte die Mischkulturen Kaninchen intravenös; es ließen sich auf diese Weise Gelenkschwellungen erzeugen, aus denen spärliche Diplokokken züchtbar waren. 10% der Tiere bekamen Perikarditis oder Pleuritis und etwa 25% eine verruköse Endokarditis; auch von diesen Herden konnten wieder Diplokokken isoliert werden; im allgemeinen gingen die Gelenkexsudate zurück und die Tiere kamen zur Genesung, ohne daß Störungen zurückblieben. Rachenkulturen von anderen Erkrankungen oder von Gesunden riefen keine analogen Gelenkveränderungen hervor.

FR. MEYER nahm auf Grund dieser Versuche an, daß *bestimmte Streptokokken die spezifischen Erreger der Polyarthritits darstellen.*

MENZER infizierte ebenfalls Kaninchen mit Rachenkulturen von Patienten mit Gelenkrheumatismus und konnte Gelenkschwellungen und Endokarditis erzeugen; es traten aber auch Gelenkexsudate, die dauernd kokkenhaltig waren, und lokale Eiterungen sowie Lungenabscesse auf; die Streptokokken der Angina rheumatica verhalten sich, wie MENZER glaubt, im Tierexperiment im allgemeinen wie pyogene Streptokokken. Gelenkschwellungen und Endokarditis konnte er aber auch mit Rachenkulturen von gesunden Individuen hervorrufen.

MENZER vertrat daher die Ansicht, daß auch *die in den Tonsillen gesunder Individuen nachweisbaren Streptokokken bei genügender Virulenz Erreger einer Polyarthritiden werden können unter der Voraussetzung, daß eine gewisse persönliche Disposition vorhanden sei*, welche die Keime befähige, in das tonsilläre und peritonsilläre Gewebe einzudringen; durch ihre Einschwemmung in die Blutbahn führen sie dann zur metastatischen Erkrankung anderer Organe, insonderheit der Synovialis der Gelenke, der serösen Häute und des Endokards. MENZER nimmt zur Erklärung der häufigen Entzündungen von Endokard, Gelenken usw. nicht eine Affinität der Bakterien für die eben erwähnten Gewebe, sondern eine anatomisch bedingte geringe Widerstandsfähigkeit der Gewebe gegenüber der Ansiedlung der Bakterien an.

SINGER, der 1901 in 5 Fällen von Polyarthritiden und in einem Fall von Chorea kulturell und im Schnitt hämolytische Streptokokken nachgewiesen hatte und bei bakteriologischen Urinuntersuchungen, deren Wert für die Beurteilung der Ätiologie aber nicht anerkannt wurde, neben Streptokokken auch Staphylokokken züchten konnte, teilte 1925 mit, daß er aus dem Gewebssaft durch Punktion des periartikulären Gewebes bei akuter Polyarthritiden dreimal hämolytische und anhämolitische Streptokokken in Reinkultur gewonnen hätte.

Auf Grund seiner verschiedenartigen bakteriologischen Befunde lehnt er die Annahme eines bestimmten Keimes als Erreger ab und faßt die Polyarthritiden als abgeschwächte Form der Pyämie auf.

Im Gegensatz zu den erwähnten konnte eine große Reihe anderer Autoren weder in den Auflagerungen der befallenen Herzklappen bei Endocarditis rheumatica (LENHARTZ, KÖNIGER, SCHOTTMÜLLER, JOCHMANN), noch intra vitam im Blute der Patienten Streptokokken nachweisen (JOCHMANN, SCHOTTMÜLLER, HEGLER, ROLLY u. a.). Sie nahmen daher an, daß der Erreger der Polyarthritiden unbekannt sei.

Die Versuche der letzten 10 Jahre, den Gelenkrheumatismus ätiologisch zu klären, haben keinen nennenswerten Fortschritt gebracht. Von neueren Arbeiten, in denen Streptokokken eine Rolle spielen, erwähnen wir folgende:

SENDONI und VIFETTI wollen aus Blut, Gelenkexsudat, sowie aus Schleim von Nase und Rachen bei akuten Gelenkrheumatismusfällen einen spezifischen *anaeroben* Erreger gezüchtet haben, mit dem es gelang, bei Kaninchen durch intravenöse Injektionen schwere Erkrankungen hervorzurufen.

UMBER ist der Ansicht, daß der Gelenkrheumatismus, sei er akut, chronisch oder von vornherein schleichend, nichts Anderes darstelle als eine Infektarthritis; nach seinen Erfahrungen soll es so gut wie immer gelingen, den Erreger im Blut nachzuweisen, wenn man mit geeigneten bakteriologischen Methoden und häufig genug — bis 20mal und mehr bei demselben Patienten — Blutkulturen anlegt. Ätiologisch soll es sich dabei meist um anhämolitische, wie UMBER annimmt, mutierte Streptokokkenstämme handeln.

In einer Sitzung der *British Medical Association* (1925) wurde die Polyarthritiden grundsätzlich als Allgemeinerkrankung mit lokalen Gelenkmanifestationen erklärt, als deren Erreger vornehmlich Streptokokken verantwortlich zu machen seien.

E. REYE, der 1914 auf Grund bakteriologischer und anatomischer Untersuchungen die Ansicht vertrat, daß jede verruköse Endokarditis durch den *Streptococcus viridans* hervorgerufen werde, steht neuerdings auf dem Standpunkt, daß der *Streptococcus viridans*

auch den Erreger des Gelenkrheumatismus darstelle; die Tatsache, daß es so oft nicht gelingt, den nach seiner Auffassung spezifischen Erreger nachzuweisen, erklärt er mit der großen Hinfälligkeit dieses Keimes gegenüber der bakteriziden Wirkung des menschlichen Blutes. REYE berichtet 1923 ausführlich über einen Fall von echter akuter Polyarthrititis mit typischer, rheumatischer Karditis und Serositis, bei dem intra vitam dreimal Keime gezüchtet wurden, welche die Eigenschaften des Streptococcus viridans aufwiesen; die mikroskopische Untersuchung des Herzmuskels ergab ASCHOFFSche Knötchen; in den verrukösen Klappenauflagerungen fanden sich Diplokokken.

REYE sieht in diesem Fall eine *klinische* Bestätigung seiner früheren bakteriologischen und anatomischen Untersuchungen bei Endocarditis verrucosa, bei denen er regelmäßig den Streptococcus viridans nachweisen konnte. Die wissenschaftliche Bedeutung des mitgeteilten Falles liegt nach REYES Meinung darin, daß es endlich einmal gelungen sei, intra vitam bei akuter Polyarthrititis den spezifischen Erreger zu züchten.

A. KROGIUS faßt die Endocarditis rheumatica als primäre Erkrankung auf, von welcher auf embolischem Wege Gelenk- und Hautmetastasen zustande kommen.

ISAAC-KRIEGER und FRIEDLÄNDER konnten bei 27 Fällen von Endocarditis rheumatica acuta und Endocarditis rheumatica recurrens (ausschließlich der Fälle von Endocarditis lenta) 14 positive Befunde (Streptococcus viridans) bei der ersten und 2 bei der zweiten kulturellen Blutuntersuchung feststellen. Bei Fällen von reiner Polyarthrititis (ohne nachweisbaren Herzbefund) wurde 3mal Streptococcus viridans im Blut gefunden.

Negative bakteriologische Resultate bei seinen Untersuchungen hatte VON PETHEÖ; er erklärt die akut rheumatischen Gelenkentzündungen als *Toxinwirkungen*.

SURÁNYI und FORRÒ gelang es, bei Patienten mit akutem Gelenkrheumatismus in einem hohen Prozentsatz aus dem strömenden Blute grünwachsende, nicht hämolysierende Streptokokken zu züchten, die dem Enterokokkus nahestanden.

LE BOURDELLES isolierte bei der kulturellen Untersuchung subkutaner Knötchen in einem Fall von akutem Gelenkrheumatismus aus Pepton-Glucose-Bouillon und NOGUCHI-Nährboden einen nicht hämolysierenden Streptokokkus. Das Serum des Patienten und zwei Kontrollseren gaben positive Agglutinationen; die Weiterzüchtung des Keimes war nicht möglich, so daß die nähere Prüfung der biologischen Eigenschaften nicht erfolgen konnte. Der Autor äußert sich daher über den Befund sehr vorsichtig und hält eine einmalige Feststellung eines Keimes nicht für ausreichend zu einem Urteil über eine ätiologische Bedeutung für den akuten Gelenkrheumatismus.

LEVADITI beschrieb 1925 einen Fall von akutem infektiösem Erythem mit Angina und Polyarthrititis, bei dem es ihm gelungen war, aus dem strömenden Blute sowie aus der Haut einen besonderen Mikroorganismus zu züchten, den er als *Strepto-Bacillus moniliformis* bezeichnete. Dieser Befund ist bisher von anderer Seite nicht bestätigt worden. Kürzlich berichtete LEVADITI über das Auftreten einer Epidemie von etwa 60 Fällen von epidemischem, polyarthritischem Erythem in einer kleinen Stadt Amerikas; er betont, daß der bei dieser Epidemie in 62% der untersuchten Fälle aus dem strömenden Blut gezüchtete Keim mit dem von ihm gefundenen Streptobacillus identisch sei.

Mit besonderem Interesse verfolgte man auch in *Amerika* die Frage nach der Ätiologie der Polyarthrititis.

TUNNICLIFF hatte schon 1909 die Annahme, hämolytische Streptokokken seien die Erreger des Gelenkrheumatismus, für sehr wahrscheinlich erklärt, weil sie im Serum der Patienten für Streptococcus pyogenes haemolyticus spezifische Agglutinine und Opsonine nachweisen konnte.

ROSENOW in Rochester (Minn.) teilte 1914 mit, daß er drei verschiedene Typen von Streptokokken aus den *Gelenken* von Patienten mit akuter Polyarthrititis gezüchtet hätte. Die erste Art wuchs auf Blutagar mit Vergrünung des Nährbodens und bildete in Bouillon lange Ketten; die einzelnen Diplokokken waren erheblich größer als die Glieder der Ketten von Streptococcus viridans. Die zweite Art zeigte auf Blutagar Hämolyse, bildete in Bouillon aber nur kurze Ketten oder Diplokokken; im übrigen verhielten sich die Stämme dieser Art wie hämolytische Streptokokken. Als dritten Typ isolierte er Stämme, die sich

durch kleine, zarte, anhämolysische Kolonien auf Blutagar und in Nährbrühe durch kurze, aus zarten Diplokokken bestehende Ketten ausgezeichneten.

Alle drei Typen waren wenig virulent. Die beiden ersten fanden sich in Gelenken von Fällen ohne wesentliche Beteiligung der Muskulatur, der dritte Typ bei Erkrankungen mit ausgesprochenen Muskelschwellungen.

Durch intravenöse Injektion bei Kaninchen konnte er mit allen drei Stämmen Gelenkschwellungen, Endokarditis, Perikarditis, mit Stamm 3 Myokarditis und Myositis hervorrufen; Myokardveränderungen ließen sich angeblich mit Typ 1 und 2 nicht erzielen.

ROSENOW glaubt daher, daß die akute Polyarthrit durch Streptokokken hervorgerufen wird, und zwar durch Stämme, die mit besonderen Eigenschaften ausgestattet sind. Letztere sollen sehr flüchtig sein, verschwinden bei der kulturellen Weiterzüchtung sehr schnell, können aber durch Tierpassage wieder zurückgewonnen werden.

ROSENOW ist überzeugt, daß die verschiedenen Arten von Streptokokken nicht nur ineinander übergehen, sondern durch Mutation die Fähigkeiten der „Rheumatismusstreptokokken“ (*Streptococcus rheumaticus*) annehmen können; bestimmte hämolysische Streptokokken erlangen mit der Änderung ihres Wachstums die Affinität für Gelenke, sowie für Endo-, Peri- und Myokard.

Im menschlichen Körper soll die Möglichkeit, neue Eigenschaften zu gewinnen, besonders in den Tonsillen, Zähnen, Nasennebenhöhlen, im Wurmfortsatz und in der Prostata gegeben sein.

Durch Tierpassagen sollen einzelne Streptokokkenstämme, die über eine spezifische Lokalisationsfähigkeit für Muskeln oder Gelenke verfügen, eine Affinität zu anderen Geweben, z. B. zur Magenschleimhaut oder zur Gallenblase, erwerben können.

SWIFT, der sich seit Jahren mit der Ätiologie und der Klinik des Gelenkrheumatismus beschäftigt hat, berichtete 1917 mit KINSELLA, daß er unter 85 Blutkulturen bei Patienten mit Polyarthrit 7mal (8,3%) anhämolysische Streptokokken gezüchtet hätte. Ein positives Kulturergebnis wurde aber in den einzelnen Krankheitsfällen immer nur einmal erzielt; die weiteren Kulturen fielen negativ aus. Bei 3 Fällen waren in den Kulturen anhämolysische Streptokokken nachweisbar während des Bestehens einer akuten Perikarditis. Die Gelenke erwiesen sich auch bei Anwendung verschiedenartiger Kulturmethoden durchweg als steril, im Gegensatz zu den Resultaten von ROSENOW.

Außerdem wurden Patienten ohne Gelenk- oder Muskelercheinungen, aber mit Endokarditis, Pleuritis, Perikarditis oder Chorea untersucht. In 2 Fällen ließen sich Streptokokken in der Blutkultur züchten, aber auch nur einmal in jedem Fall.

Aus den Klappenvegetationen bei rheumatischer Endokarditis wurden in einem Fall Streptokokken, in einem anderen Staphylokokken isoliert.

Über das kulturelle Verhalten der Keime teilt SWIFT folgendes mit: sie trübten Bouillon, waren unlöslich in Galle, wuchsen auf Blutagar ohne Hämolyse, hatten eine gewisse Ähnlichkeit mit *Streptococcus viridans*, brachten Milch zur Gerinnung und verhielten sich bezüglich der Zuckervergärung sehr verschieden. Immunbiologische Besonderheiten ließen sich mit der Komplementbindungsreaktion nicht feststellen. Versuche, bestimmte Antikörper im Serum von Patienten zu finden, führten zu keinem praktischen Resultat.

SWIFT vertritt die Ansicht daß man diesen Streptokokken eine ätiologische Bedeutung nicht zumessen könne, da ihr Nachweis zu unregelmäßig gelang. Der geringe Prozentsatz positiver Blutkulturen, die Schwierigkeit, die Keime regelmäßig in den Auflagerungen am Endokard und die Unmöglichkeit, sie in den Gelenken nachzuweisen, sprechen gegen die spezifische Bedeutung dieser Mikroorganismen.

CLAWSON dagegen gelang es, in 20 Fällen von akutem Gelenkrheumatismus, rheumatischer Endokarditis und Chorea Streptokokken zu isolieren, und zwar

13mal intra vitam aus dem strömenden Blut, 2mal post mortem aus dem Herzblut, 2mal aus perikardialem Exsudat und einmal aus der Milz.

Er bediente sich bei der kulturellen Untersuchung des Blutes folgender Methode: es wurden 50 ccm Blut aus der Cubitalvene entnommen und in einem sterilen Gefäß aufgefangen; nach erfolgter Gerinnung wurde der Blutkuchen in 250 ccm Fleischbouillon mit 0,2% Dextrosezusatz übertragen.

Im allgemeinen gelang die Züchtung der Streptokokken erst im Verlauf von 10 Tagen, nur ausnahmsweise in weniger als 5 Tagen; in einem Fall sollen die Streptokokken erst nach Bebrütung von fast einem Monat nachweisbar gewesen sein. Die Weiterzüchtung der Keime war schwierig, das Wachstum auf künstlichem Nährboden sehr erschwert.

Die von CLAWSON gezüchteten Streptokokken waren meist Diplokokken, häufig von lanzettförmigem Aussehen, ähnlich den Pneumokokken; sie waren galleunlöslich, spalteten nicht Inulin, hatten keine Kapsel; die Kettenbildung war verschieden ausgeprägt, gewöhnlich traten Diploformen auf; Spontanagglutination in Bouillonkulturen ließ sich im allgemeinen nicht beobachten. Ein großer Teil der Stämme war Mannitvergärer, so daß gewisse Beziehungen zur Gruppe der Enterokokken bestanden. *Den Streptokokken fehlte zunächst die Fähigkeit, auf der Blutagarplatte Grünfärbung hervorzurufen*, ein Symptom, das als besonders charakteristisch hervorgehoben wird; diese Eigenschaft erlangten sie aber nach längerer Weiterzüchtung.

Durch Agglutination ließen sich 2 Gruppen festlegen; Gruppe 1 betraf 14 Stämme und 7 Sera; sämtliche Stämme wurden von den 7 Seren agglutiniert. 3 andere Sera agglutinierten nur mit ihrem homologen Stamm; diese 3 Stämme faßte CLAWSON als Angehörige einer heterologen Gruppe auf.

Es wurden ferner 3 Sera, die mit Streptokokken aus Fällen subakuter bakterieller Endokarditis hergestellt waren, mit den 14 Stämmen der Gruppe 1 geprüft; 2 dieser Sera fielen in die homologe Gruppe. Die zu der eben genannten Gruppe gehörigen Streptokokken waren sämtlich Mannitvergärer, die zur heterologen Gruppe gehörigen dagegen nicht.

Aus den Versuchen geht hervor, *daß die Streptokokken aus dem Blute Polyarthritiskranker agglutinatorisch nicht von den Streptokokken aus subakuter bakterieller Endokarditis zu trennen sind.*

Es wurden auch Untersuchungen über das *Auftreten von Immunkörpern* in dem Serum von Polyarthritispatienten vorgenommen; bei 5 Fällen fand CLAWSON in einer Verdünnung von 1:50 *Agglutinine*. Bei ähnlichen Untersuchungen hatte TUNNICLIFF bereits früher festgestellt, daß in dem Blut von Patienten mit Polyarthrit die *Opsonine* für Streptokokken gesteigert waren; in dem Serum von 7 unter 12 Fällen konnte sie Agglutinine für dieselben Mikroorganismen nachweisen. Dagegen hatten SWIFT und KINSELLA im Blut von 5 Patienten mit akutem Gelenkrheumatismus keine Agglutinine gefunden.

Es gelang ferner, im Tierversuch bei Kaninchen Gelenk- und Herzveränderungen zu erzeugen, auf die noch näher einzugehen ist.

CLAWSON hält den *Streptococcus viridans* für den Erreger der Polyarthrit; er glaubt, daß die Endocarditis rheumatica und die subakute bakterielle Endokarditis durch denselben Erreger hervorgerufen werden und nur verschiedene Stadien eines Krankheitsprozesses darstellen.

SMALL konnte aus Blut und Rachen bei akuter und chronischer Arthritis Streptokokken züchten, die durch folgende Eigenschaften charakterisiert waren ¹:

Bouillon wurde gleichmäßig getrübt; das Wachstum auf Blutagar war farblos, ohne Grünfärbung und ohne Hämolyse. Die Stämme wurden agglutiniert von Kaninchenserum; Kreuz-Agglutinationen und Agglutinin-Absorption sprachen für eine spezifische Natur der Stämme.

Durch intravenöse Injektion gelang es, bei Kaninchen akute Gelenkerkrankungen und eine proliferative Osteoarthritis zu erzeugen.

¹ Vgl. auch die Untersuchungen von KREIDLER an 107 Stämmen von *Streptococcus cardioarthritidis*.

Eine Vaccine aus den betreffenden Streptokokken wurde bei einer Anzahl Patienten mit akuten Gelenkrheumatismen therapeutisch erfolgreich angewandt. Durch Behandlung mit Pferdeimmenserum ließ sich angeblich eine auffallende Besserung der Gelenkschwellungen und der subjektiven Beschwerden erzielen.

SMALL ist überzeugt, daß der von ihm gefundene und als *Streptococcus cardioarthritis* bezeichnete Mikroorganismus den Erreger der akuten Polyarthritis darstellt. Durch das spezifische Toxin würden die destruktiven und proliferativen Veränderungen hervorgerufen; die exsudativen können mit der Überempfindlichkeit gegen Streptokokken-Proteine erklärt werden.

BIRKHAUG isolierte zuerst aus dem Blut eines Kindes mit Polyarthritis *intra vitam* und aus den Auflagerungen der Mitralklappe *post mortem*, später regelmäßig bei anderen Polyarthritisfällen aus den Tonsillen und sehr oft aus Blut, Urin und Stuhl einen anhämolytischen, Inulin vergärenden, galleresistenten *Streptococcus*.

Der Keim wuchs in Bouillon anfangs diffus, nach 48 Stunden mit krümeligem Bodensatz, bildete auf Blutagar grau-weißliche, anhämolytische Kolonien, koagulierte Milch, vergor Dextrose, Laktose, Saccharose, Salicin und Inulin regelmäßig und Raffinose inkonstant.

Intravenöse oder subcutane Injektionen riefen bei Kaninchen eine nichteitrige Arthritis, sowie bakterielle Endokarditis und Myokarditis hervor; Injektionen von sterilem Filtrat erzeugten ebenfalls Gelenkveränderungen, am Herzen aber nur degenerative Myokardschädigungen.

Untersuchungen der *Toxinbildung* ergaben bei 49 von 68 Stämmen toxische Filtrate. Die intracutane Injektion von 0,1 ccm in Verdünnung 1:100 rief bei 11% von 84 Kindern und bei 18% von 118 Erwachsenen, die keinen Gelenkrheumatismus durchgemacht hatten, eine der DICK-Reaktion ähnliche Rötung hervor. Dasselbe Ergebnis hatten die Injektionen einer Verdünnung 1:10. Von Personen mit Gelenkrheumatismus in der Anamnese wiesen 17% Erwachsene und Kinder positive Reaktionen in Verdünnung 1:1000 auf; in Verdünnung 1:100 reagierten 76% Erwachsene und 56% Kinder positiv; bei Verdünnung 1:10 war die Reaktion bei 67% der Kinder und bei 85% der Erwachsenen positiv.

Verdünnungen 1:10 verursachten 2 Stunden nach der Injektion eine leichte Rötung, nach 24 Stunden Schwellung; nach 48 Stunden waren knötchenartige Erhebungen der Haut sichtbar; zuweilen bestanden ausstrahlende Schmerzen in die benachbarten Gelenke.

Das Gift wurde durch Serum von Kaninchen, die aktiv mit dem toxischen Filtrat immunisiert waren, neutralisiert und durch einstündiges Kochen unwirksam; Sonnenlicht und Zimmertemperatur beeinflussten in drei Monaten die Toxinwirkung nicht.

Versuche, mit dem Serum von Patienten die Toxine zu neutralisieren, ließen erkennen, daß in den ersten Tagen der Krankheit das Serum dazu nicht fähig war, dagegen gelang es nach Abklingen der akuten Symptome und während der Rekonvaleszenz, das Toxin zu binden.

Das Serum von Kaninchen, die intravenös und subcutan mit den toxischen Filtraten geimpft waren, war hochwertig antitoxisch.

BIRKHAUG machte weiter den Versuch, an zwei Personen eine aktive Immunisierung mit steigenden Dosen des Filtrates durchzuführen. Es wurden in bestimmten Intervallen 0,1 ccm bis 10 ccm Filtrat subcutan injiziert; nach der Injektion von 10 ccm erfolgte eine leichte Allgemeinerkrankung mit kurz anhaltenden, mäßigen Gelenkschmerzen und geringen Gelenkschwellungen. Die Hautreaktion bei Verdünnung 1:10 war durch diese Immunisierung negativ geworden.

Um die Richtigkeit der Annahme zu beweisen, daß die nach Injektion von toxischem Filtrat auftretende Hautreaktion einen Index für die Empfänglichkeit gegen Polyarthritis abgebe, injizierte sich BIRKHAUG in das linke Handgelenk 1 ccm steriles Filtrat. 24 Stunden nach der Injektion entwickelte sich ein typischer Gelenkrheumatismus mit Fieber, Schmerzen und Gelenkschwellungen. Auf Salicyl, das am 4. Tage genommen wurde, gingen die Krankheitserscheinungen zurück; während dieses experimentell erzeugten Anfalles von Rheumatismus traten an den Stellen, an denen früher zwecks Prüfung der Hautempfind-

lichkeit die verdünnten Toxine injiziert waren, Rötung und Schwellung, ähnlich einem Erythema nodosum, auf; nach Abklingen der Gelenkerscheinungen verschwanden auch diese Symptome, doch blieben in der Haut kleine, knötchenartige Verdickungen zurück.

Diese anhämolitischen Streptokokken stellen nach Ansicht von BIRKHAUG wegen ihrer kulturellen, serologischen und toxinbildenden Eigenschaften eine besondere Gruppe dar, welche biologisch vom *Streptococcus viridans* und *Streptococcus haemolyticus* zu trennen ist¹.

KAISER prüfte bei 800 Kindern im Alter von 1 Woche bis 16 Jahren die Hautempfindlichkeit gegen das Toxin des BIRKHAUGSchen Stammes; 20% der Kinder mit negativer Polyarthritisanamnese reagierten positiv; in 35% war die Reaktion positiv bei Kindern, die wiederholt Anginen durchgemacht hatten; bot die Vorgeschichte einen Anhalt für rheumatische Infektionen, so waren die Reaktionen in 72% positiv.

KAISER glaubt sich zu der Annahme berechtigt, daß gewisse *Beziehungen biologischer Art* bestehen zwischen dem aus den BIRKHAUGSchen Stämmen gewonnenen Toxin und dem *allergischen Zustand der Haut* bei Individuen, die einen rheumatischen Infekt durchgemacht haben. Kontrolluntersuchungen mit SCHICK- und DICK-Test ergaben abweichende Resultate.

Über die Hautreaktivität von Polyarthritispatienten auf Streptokokktoxine berichteten auch SWIFT, WILSON und TODD; sie untersuchten bei Kindern mit rheumatischen Herzerkrankungen und akuter Polyarthritis, ferner bei Polyarthritiskonvaleszenten und bei Kindern mit latenter Polyarthritis die Reaktionsfähigkeit der Haut auf Filtrate von anhämolitischen und grünwachsenden Streptokokken.

Die Filtrate wurden in Verdünnungen 1:10, 1:50, in einzelnen Fällen auch 1:100 ungekocht sowie im gekochten Zustand injiziert. Als untere Grenze einer positiven Reaktion wurde eine Rötung von 6 mm im Durchmesser angenommen und als schwach positive Reaktion bezeichnet. — Patienten mit rheumatischen Erkrankungen wiesen in einem höheren Prozentsatz positive Reaktionen auf als Individuen, die frei von rheumatischen Infektionen waren. Bei Patienten mit akutem Gelenkrheumatismus war ein höherer Prozentsatz positiver Hautreaktionen nachweisbar als bei Individuen mit inaktiver oder geheilter Polyarthritis. Beim Vergleich der Reaktionen auf unerhitzte und gekochte Filtrate zeigte sich, daß bei den meisten Patienten mit akuter Polyarthritis die Reaktion auf die letzteren stärker war, bei der Mehrzahl der Patienten mit inaktivem oder geheiltem Rheumatismus jedoch schwächer.

Die Ergebnisse der Untersuchungen machen es wahrscheinlich, daß die positiven Reaktionen bei Polyarthritispatienten von der jeweiligen Überempfindlichkeit der Haut gegenüber gewissen Produkten der Streptokokken abhängig sind und nicht auf der spezifischen Wirkung eines bestimmten Streptokokkentyps beruhen.

Nach IRVINE-JONES ist die Haut von Polyarthritispatienten überempfindlich gegen Filtrate von Streptokokken aus dem Rachen von Gesunden und von Rheumatikern; die Empfindlichkeit soll während des akuten Stadiums stärker, und wenn klinische Symptome fehlen, schwächer sein. Daraus wird abgeleitet, daß die Polyarthritis eine allergische Reaktion darstelle bei Individuen, die gegen Streptokokken der oberen Luftwege besonders empfindlich sind.

Tierversuche mit Filtraten anhämolitischer Streptokokken, die von Patienten mit Gelenkrheumatismus gezüchtet waren, wurden von STEINFELD und JACOBS angestellt; die Filtrate wirkten in Dosen von 2—4 ccm tödlich; Gelenkveränderungen und ASCHOFFSche Knötchen im Herzmuskel ließen sich nicht hervorrufen.

¹ Vgl. auch die Übersicht BIRKHAUGS über 3114 Reaktionen in Journ. inf. Dis. 44, 363 (1929).

BELK, JODZIS und FENDRICK konnten durch Injektion von *Streptococcus cardioarthritis* bei Kaninchen Veränderungen erzielen, die denen beim Rheumatismus ähnlich waren.

Überblickt man die eben mitgeteilten Befunde, so geht zunächst daraus hervor, daß die Untersuchungen des Blutes, der Gelenke, des Endokards und der Tonsillen keine eindeutigen, sicheren und regelmäßig wiederkehrenden Resultate ergeben haben. Während die meisten Autoren die von ihnen erhobenen bakteriologischen Befunde für ausreichend zur ätiologischen Klärung der Polyarthritiden hielten, betonen nur wenige in kritischer Form, daß die Inkonstanz, mit der die positiven Streptokokkenbefunde zu erzielen waren, keine Schlüsse auf die ätiologische Bedeutung der Streptokokken zulasse (SWIFT).

Geht man der Frage nach, auf welche Weise sich die Streptokokkenbefunde mancher Autoren, deren exakte Untersuchungsmethodik nicht bezweifelt werden kann, erklären lassen, so ist folgendes zu sagen:

Bei einem Teil der Fälle von rheumatischer Endokarditis ist der Nachweis von Streptokokken an den erkrankten Herzklappen so zu deuten, daß es sich wahrscheinlich gar nicht um Fälle von Gelenkrheumatismus, sondern von Endocarditis lenta gehandelt hat; ganz sicher trifft das für die von LITTEN erwähnten Fälle zu, die früher an Polyarthritiden und Endocarditis rheumatica erkrankt waren und sich später eine Sekundärinfektion mit *Streptococcus viridans* zugezogen hatten; auf diese Weise kam es dann zu dem typischen Bild der Endocarditis lenta.

Weiterhin fällt folgendes auf:

Ein Teil der Autoren sieht in ganz bestimmten Streptokokken die spezifischen Erreger der Polyarthritiden (POYNTON und PAINE, FR. MEYER, TUNNICLIFF, REYE, SMALL, BIRKHAUG), während andere die Spezifität bestimmter Streptokokkentypen ablehnen; sie halten aber ebenfalls an der Streptokokkenätiologie fest und schreiben ganz verschiedenen Streptokokkentypen die Fähigkeit zu, unter bestimmten Bedingungen Polyarthritiden hervorzurufen (MENZER, ROSENOW, SINGER).

So fassen POINTON und PAINE einen Diplokokkus, TUNNICLIFF hämolytische Streptokokken, REYE und CLAWSON *Streptococcus viridans*, BIRKHAUG und SMALL einen anhämolysierenden Streptokokkus als spezifischen Erreger auf. Im Gegensatz dazu hält SINGER *Streptococcus pyogenes haemolyticus* und *Streptococcus viridans* und außerdem Staphylokokken, MENZER alle Rachenstreptokokken unter bestimmten Bedingungen und ROSENOW hämolytische, anhämolysierende und grüne Streptokokken für befähigt, Gelenkrheumatismus zu erzeugen.

Aus diesen widersprechenden Befunden und Ansichten gewinnt man die Überzeugung, daß die *Frage nach der Ätiologie der Polyarthritiden noch nicht als gelöst betrachtet werden kann*. Selbst bei wohlwollender Kritik der bakteriologischen Befunde im einzelnen bringen die Resultate der verschiedenen Autoren keinen Beweis dafür, daß die als mutmaßliche Erreger betrachteten Keime in Wirklichkeit die Erreger der Polyarthritiden darstellen.

Ohne im einzelnen die Richtigkeit der Streptokokkenbefunde der eben erwähnten Autoren anzuzweifeln, betonen wir, daß es uns *in der SCHOTTMÜLLERSchen Klinik auch in den letzten Jahren trotz eifrigster Bemühungen nicht ein einziges Mal gelungen ist, im Blute Streptokokken nachzuweisen*, obwohl wir an sehr zahlreichen

Fällen von Polyarthrititis — sowohl an subakuten und chronischen, als auch gerade an schwersten Erkrankungen im akuten Stadium und im Rezidiv — eingehendste bakteriologische Untersuchungen vornahmen; auch die Bebrütung des defibrinierten Blutes in Schüttelflaschen brachte uns keinen Erfolg. Nach unserer Erfahrung läßt sich aber der *Streptococcus viridans* selbst im Beginn oder im afebrilen Stadium von *Endocarditis lenta* — also zu einer Zeit, wo das Blut noch über eine hohe bactericide Kraft verfügt — bei richtiger Technik leicht züchten, und selbst vereinzelte Keime von *Streptococcus haemolyticus* können im strömenden Blute bei bestimmten Erkrankungen, z. B. bei puerperaler Lymphangitis, durch besondere Untersuchungsmethoden nachgewiesen werden. Es wäre daher im höchsten Grade auffällig und nicht zu erklären, warum sich die betreffenden Keime bei uns in Polyarthritidfällen mit absoluter Regelmäßigkeit dem Nachweis entzögen, wenn sie wirklich diese Erkrankung verursachten.

Wir ziehen daraus den Schluß, daß zu der Annahme, *Streptococcus pyogenes haemolyticus* oder *Streptococcus viridans* seien die Erreger des akuten Gelenkrheumatismus, keine Berechtigung vorliegt.

Außer SCHOTTMÜLLER¹ vertreten auch HEGLER, ROLLY, WEINTRAUD und viele andere diesen Standpunkt.

Ob die Ansicht ROSENOWS über die Bedeutung der Foci für das Zustandekommen rheumatischer Infekte haltbar ist, soll im Abschnitt über fokale Infektionen besprochen werden (s. S. 736).

Zu den *Tierversuchen*, aus denen viele Autoren die Berechtigung für die Annahme der Streptokokkenätiologie der Polyarthrititis ableiten, ist zu bemerken, daß *Streptokokkenstämme verschiedenster Herkunft bei intravenöser Injektion Gelenkaffektionen und Endokarditis am Kaninchen hervorzurufen* befähigt sind, und daß sich ähnliche Gelenkveränderungen auch durch andere Bakterien (*Pneumokokken*, FRIEDLÄNDER-Bacillen, Meningokokken) erzielen lassen.

Die Annahme einer Spezifität bestimmter Streptokokken für die Polyarthrititis wird daher durch Tierversuche nicht gestützt.

Zweifellos von Interesse sind die Beobachtungen BIRKHAUGS über die Toxinbildung der anhämolysierenden Streptokokken; aus seinen Befunden geht hervor, daß die aus Polyarthritidfällen gezüchteten anhämolysierenden Streptokokken ein dem DICK-Toxin ähnliches Gift zu bilden imstande sind. Die Toxine scheinen insofern spezifisch zu sein, als sie durch spezifische Immenserum und Rekonvaleszentenenserum neutralisierbar sind und die Intracutanprobe nach aktiver Immunisierung negativ wird. Immerhin dürften die Befunde nicht ausreichen, alle klinischen Erscheinungen der Polyarthrititis mit einer Toxinwirkung zu erklären. Es erscheint von vornherein nicht sehr glaubwürdig, daß die vielgestaltigen, oft sehr schweren Krankheitszustände durch einen so ubiquitären Keim, wie ihn der *Streptococcus anhaemolyticus* darstellt, bedingt sein sollen.

Schon CHVOSTEK hat vor 30 Jahren die Entstehung der Gelenkerkrankungen bei akuter Polyarthrititis *auf die Einwirkung toxischer Substanzen zurückgeführt*. Da angenommen wird, daß die bei der Serumkrankheit auftretenden Gelenkerkrankungen toxischer Natur sind, lag es nahe, die Polyarthrititis als anaphylaktische Reaktion des Organismus auf Bakterienproteine aufzufassen, zumal auch

¹ Vgl. auch: Rheumaprobleme, Bd. 1. Georg Thieme, Leipzig 1929.

im übrigen gewisse Ähnlichkeiten zwischen Serumkrankheit und Polyarthritiden bestehen.

So vertrat WEINTRAUD folgende Anschauungen über das Wesen der Polyarthritiden. Von bestimmten Bakterienherden aus — Tonsillen, Zähne usw. — dringen Bakterienproteine oder spezifisch abgebautes Körpereiwweiß, das unter dem Einfluß der Bakterien entsteht, in den Kreislauf ein, rufen eine *Sensibilisierung des Organismus* hervor und befähigen ihn zu *allergischer Reaktion*. Durch Ablagerung abgetöteter Bakterien in den Gelenken oder am Endokard kann es zu *lokaler Sensibilisierung* kommen. Durch wiederholtes Eindringen von Bakterienproteinen in den Körper können infolge gesteigerter Allergie Krankheitserscheinungen auftreten. Je nach Grad, Lokalisation und Menge der Bakterienproteine ist die Gestaltung der Krankheitserscheinungen, die als anaphylaktische Reaktionen aufzufassen sind, verschieden. In vielen Fällen klingen die Reaktionen in 5—8 Tagen ab. Je häufiger die Bakterienproteine in den Kreislauf gelangen, um so allergischer wird der Körper; durch wiederholtes Eindringen lassen sich die Rezidive erklären. Unter Umständen ist die Widerstandsfähigkeit des Körpers gegenüber den Bakterienproteinen so herabgesetzt, daß es sekundär durch Übertritt von Bakterien ins Blut zu Allgemeininfektionen kommen kann, wobei die infizierenden Bakterien nicht identisch zu sein brauchen mit denjenigen, deren Proteine den Körper sensibilisiert haben.

Bei der WEINTRAUDSchen Auffassung von der Pathogenese des akuten Gelenkrheumatismus wird nicht auf die „Spezifität der Bakterien und nicht auf eine einheitliche Giftwirkung zurückgegriffen, vielmehr ist das Bild der eigentlichen Krankheit, der fieberhaft verlaufenden Gelenkschwellungen, mit dem Modus der Giftbildung erklärt, der in seiner Art etwas Spezifisches haben mag und dadurch die Einheitlichkeit im Krankheitsbilde des unkomplizierten akuten Gelenkrheumatismus hervorbringt“.

Wir sind der Ansicht, daß auch durch die Hypothese der anaphylaktischen Reaktion die Ätiologie der Polyarthritiden keineswegs befriedigend geklärt wird; sie bietet vor allem nicht den geringsten Anhalt für die Art des Erregers. Das erscheint besonders wichtig, weil die Entstehung der *Endocarditis rheumatica* durch die anaphylaktischen Vorgänge nicht zu erklären ist, sondern als metastatische bakterielle Erkrankung aufgefaßt werden muß. Gerade die Tatsache, daß es bei sicheren Fällen von *Endocarditis rheumatica* auch bei Anwendung der verschiedenartigsten kulturellen Hilfsmittel nicht gelingt, aus dem Blute und aus dem Endokard die Erreger zu züchten, ist nur so zu deuten, daß der Erreger noch unbekannt ist. In den Fällen, in denen wirklich so vulgäre Keime wie *Streptococcus anhaemolyticus* oder *Streptococcus viridans* eine *Endocarditis* erzeugen, bietet es keine Schwierigkeiten, die betreffenden Keime aus dem Blute zu züchten.

ROLLY macht gegen die Theorie, der Gelenkrheumatismus sei eine anaphylaktische Reaktion, den Einwand, daß gerade Gelenkerkrankungen bei der Serumkrankheit relativ selten vorkommen, nach seinen Beobachtungen nur in 4,2%.

DERICK, HITCHCOCK und SWIFT untersuchten bei Fällen von Serumkrankheit den Einfluß antirheumatischer Mittel auf die Gelenkerkrankungen und auf die Immunkörperbildung. Nach ihren Erfahrungen kann der Beteiligung der Gelenke dadurch vorgebeugt werden, daß man unmittelbar nach der Injektion von Serum den Patienten Neocinchophen oder Aspirin gibt und diese Behandlung bis zum Auftreten der Serumkrankheit fortsetzt;

andere Erscheinungen der Serumkrankheit, z. B. Urticaria, konnten hierdurch nicht beeinflußt werden. Das Serum von Patienten, die in der eben geschilderten Weise behandelt waren, enthielt keine Präzipitine oder nur sehr geringe Mengen von Antikörpern, im Gegensatz zu den Befunden bei Fällen von Serumkrankheit mit ausgesprochenen Gelenksymptomen.

Eine Reihe von Autoren versuchte, mit Hilfe von *Allergiereaktionen* in die Unklarheit der Ätiologie rheumatischer Erkrankungen etwas Licht zu bringen.

So bemühte sich STRAUSS — in Analogie zu der Tuberkulindiagnostik — auch bei *rheumatischen Erkrankungen spezifische allergische Zustände* festzustellen; ausgehend von der Erfahrung, daß ein infizierter Organismus auf einen zweiten Infekt anders reagiert als ein gesunder, wurde erwogen, ob nicht floride oder abgelaufene *rheumatische* Prozesse eine allergische Reaktion zur Folge haben könnten. Leitend war bei diesen Untersuchungen die Absicht, durch den Nachweis spezifisch allergischer Zustände einen Anhalt für die Art des Erregers zu gewinnen und die Abgrenzung der Infektarthritis von der Arthritis deformans zu ermöglichen.

Es wurden nach dem PIRQUET-Verfahren Impfungen mit der Mischvaccine *Ponndorf B* und zur Kontrolle mit *Ponndorf-Impfstoff A* vorgenommen; der Impfstoff B enthält bekanntlich außer Tuberkelbacillen Autolysate von Streptokokken, Staphylokokken und Pneumokokken; Vergleichsuntersuchungen mit Impfstoff B erschienen nötig, um eine Tuberkulinreaktion mit der in *Ponndorf B* enthaltenen Tuberkulinkomponente auszuschließen. Als positiv wurden Fälle bezeichnet, welche auf *Ponndorf-Impfstoff B* mit einer Lokalreaktion ansprachen, ferner solche, bei denen die Reaktion auf *Ponndorf B* wesentlich stärker war als auf *Ponndorf A*.

Die Mehrzahl der Individuen, die auf Grund klinischer Beobachtungen „für rheumatisch“ gehalten wurden, gab eine *positive Reaktion* im Gegensatz zum negativen Ausfall der Impfungen bei solchen Individuen, in deren Anamnese ein Hinweis auf rheumatische Erkrankungen fehlte.

Diese Befunde lassen sich nach Ansicht von STRAUSS, falls sie an einem großen Material bestätigt werden sollten, *zugunsten der Annahme einer Infektion durch Streptokokken, Staphylokokken oder Pneumokokken* deuten.

LUCAS, ein Mitarbeiter von STRAUSS, prüfte bei Patienten mit akut und chronisch auftretenden rheumatischen Beschwerden sowie bei postrheumatischen und nichtrheumatischen Erkrankungen (Grippe, Tuberkulose, Glomerulonephritis) die Hautreaktivität auf *Ponndorf-Impfstoff B* und verwandte als Kontrolle Alttuberkulin, Aqua dest. und Impfstoff A.

Die lokalen entzündlichen Erscheinungen an der Impfstelle begannen etwa 6 Stunden nach der Impfung, erlangten nach 24, spätestens nach 48 Stunden ihr Maximum und klangen nach weiteren 24 bzw. 48 Stunden wieder ab. War die Reaktion sehr intensiv, konnten neben der lokalen Quaddelbildung auch Drüsenschwellungen und Lymphangitis beobachtet werden; gelegentlich trat bei sehr starkem Ausfall der Reaktion auch Fieber auf. Ausfall der Proben: eine Anzahl von Fällen von Infektarthritis wies auf *Ponndorf B* positive Reaktionen auf, die durch *Ponndorf A* und Tuberkulin nicht erzielt werden konnten. Bei 20 Patienten, die nie rheumatische Erkrankungen durchgemacht hatten, war die Probe mit Impfstoff B negativ. 6 Fälle von Arthritis deformans verhielten sich ebenfalls refraktär.

Nach Ansicht von LUCAS wird es auf diesem Wege möglich, die *Pathogenese der verschiedenen rheumatischen Erkrankungen etwas mehr zu klären*.

Im Gegensatz zu den Untersuchungen von STRAUSS und LUCAS stehen die Ergebnisse von DITGES und FISCHER, welche sich ebenfalls mit den allergischen Erscheinungen der Haut bei rheumatischen Erkrankungen befaßten. Sie machen gegen die von STRAUSS benutzte Methode den Einwand, daß der Nachweis

einer rheumatischen Allergie nur dann erfolgen könne, wenn der Erreger der betreffenden Erkrankung als Allergen benutzt werde. Für keine Form rheumatischer Erkrankungen sei aber der Erreger mit Sicherheit festgestellt; außerdem sei es im höchsten Grade fraglich, ob einer der drei Mikroorganismen, deren Autolysate im *Ponndorf-Impfstoff B* enthalten sind, als Virus rheumatischer Erkrankungen überhaupt in Betracht komme. Andererseits werden von den 3 Mikroorganismen (Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken) zahlreiche harmlose und ernsthafte Erkrankungen hervorgerufen, so daß die Mehrzahl aller Individuen irgendwann einmal eine Infektion mit einem der drei Keime durchgemacht habe.

DITGES und FISCHER halten es daher für wahrscheinlicher, daß allergische Reaktionen auf Impfungen mit *Ponndorf B* auf derartigen früheren Infekten beruhen.

Es wurden 73 Rheumatiker mit *Ponndorf A* und *Ponndorf B* geprüft; eine positive Reaktion mit *Ponndorf B* allein trat nur bei 4 Rheumatikern und bei einem nicht rheumatisch belasteten Magenkranken auf.

Aus diesem Ergebnis wird gefolgert, daß die *Annahme einer allergischen Reaktion von Rheumatikern auf Ponndorf B wenig wahrscheinlich sei*. Unterschiede im Ausfall der Reaktionen auf *Ponndorf A* und *Ponndorf B* seien durch verschiedenartige Dosierungen bedingt.

Die Bedeutung allergischer Reaktionen bei Polyarthritiden ist in den letzten Jahren von mehreren amerikanischen Forschern im *Tierversuch* studiert worden.

DERICK und ANDREWES sahen bei Kaninchen nach intracutaner Injektion anhämolysierender Streptokokken eine Lokalreaktion, die nach 24—36 Stunden ihr Maximum erreichte und bis zum 8. Tage abklang; dann erfolgte eine 2. Reaktion von gleicher Intensität wie die erste für die Dauer von 2 Tagen.

Diese sekundäre Reaktion wurde nur beobachtet bei Stämmen grüner Streptokokken von bakterieller Endokarditis und Gelenkrheumatismus und bei einem Stamm aus dem Urin, während grüne Streptokokken aus gesundem Rachen, hämolytische Streptokokken und Staphylokokken keine derartigen Reaktionen aufwiesen.

DERICK und SWIFT sehen in dieser sekundären Reaktion, die nach Abklingen der primären aufzutreten pflegt, den Ausdruck einer *allgemeinen Überempfindlichkeit*.

Nach Ansicht der Autoren sind *Überempfindlichkeit* und *Immunität gegenüber anhämolysierenden Streptokokken* nicht *streng spezifisch*. Der Modus der experimentellen Infektion — ob intravenös oder subcutan — wird für wichtiger gehalten als der Typ der infizierenden Streptokokken.

SWIFT, HITCHCOCK und DERICK fanden bei Patienten mit akutem Gelenkrheumatismus *eine besondere Gewebsreaktivität gegenüber Streptokokken*.

Sie injizierten im Spätstadium der Krankheit abgetötete grüne oder hämolytische Streptokokken in allmählich steigenden Dosen intravenös und konnten feststellen, daß gewöhnlich 6—8 Stunden nach der Injektion Fieber auftrat, das nach etwa 16—30 Stunden am höchsten war, dann abnahm und gelegentlich 2—4 Tage anhielt. Daneben traten Gefühl allgemeinen Unbehagens, Kopfschmerzen sowie ab und zu Frösteln in Erscheinung. Manchmal wurden auch Gelenkschmerzen und Symptome, die auf Aktivierung einer Herzläsion schließen ließen, beobachtet.

Ähnliche Reaktionen beobachtete auch SMALL bei Fällen von akutem Gelenkrheumatismus nach subcutaner Injektion von Vaccinen aus *Streptococcus cardioarthritidis*. Der Verfasser sieht in dieser Form der Allergie eine *Parallele zu der Reaktionsfähigkeit von Tuberkulösen gegenüber Tuberkulin*.

In der Frage der *bakteriellen Allergie bzw. Hyperergie gegenüber anhämolysierenden Streptokokken beim Gelenkrheumatismus* vertreten SWIFT, HITCHCOCK und DERICK folgende Auffassung: Der primäre Krankheitsherd stellt einen

Gewebsbezirk dar, in dem die *allergisierende Substanz zur Entwicklung* kommt, und von dem aus sie zur Sensibilisierung der verschiedenen Gewebe verbreitet wird. Durch diese Annahme wird die *Möglichkeit des Übertritts von Bakterien* von dem Herd in den Blutstrom *nicht in Abrede gestellt*, auf der anderen Seite aber wird die *allergisierende Wirkung des Herdes besonders bewertet*.

Auf Grund dieser Anschauung erscheint der *jeweilige Zustand der Gewebe der Patienten* als *das am meisten charakteristische Symptom der Erkrankung*, während die *Spezifität der Erreger*, vornehmlich der Streptokokken, von *sekundärer Bedeutung* ist. Es lassen sich auf diese Weise auch die verschiedenartigen Bakterienbefunde, die bei akutem Gelenkrheumatismus erhoben worden sind, zwanglos erklären. Von *ausschlaggebendem Einfluß* ist das *Vorhandensein eines hyperergischen Zustandes*.

Die Autoren schließen sich also der bereits mitgeteilten Auffassung von WEINTRAUD von der großen Bedeutung der Überempfindlichkeit für die Pathogenese des Gelenkrheumatismus an, allerdings mehr unter dem Gesichtspunkt der *bakteriellen Allergie*, während für WEINTRAUD mehr der *Gesichtspunkt der Serumkrankheit* maßgebend war.

Nicht nur für *Kliniker* und *Bakteriologen* bildete die akute Polyarthrit schon immer ein interessantes, in vielen Punkten ungeklärtes Forschungsgebiet; auch Pathologen haben den beim Gelenkrheumatismus vorkommenden lokalen und generalisierten Veränderungen reges Interesse entgegengebracht.

KLINGE untersuchte systematisch die Gewebsüberempfindlichkeit der Gelenke. Er konnte durch wiederholte Eiweißinspritzungen im Tierkörper eine über das Mesenchym des Organismus weit verbreitete Entzündung mit charakteristischen herdförmigen Veränderungen hervorrufen. Diese setzten sich zusammen aus einer degenerativen und einer proliferativen Komponente; letztere bestand in großzelliger Wucherung von fixen Bindegewebszellen und — bei bestimmter Versuchsanordnung — in rein monocytärer Entzündung, ohne Beteiligung der Leukocyten. KLINGE betont, daß diese morphologischen Befunde — anaphylaktische Entzündungen — große Ähnlichkeit mit den Veränderungen beim menschlichen Rheumatismus besitzen. Er zieht aus seinen Untersuchungsergebnissen den Schluß, daß für den Gelenkrheumatismus eine allergische, und zwar hyperergische Reaktion der Gewebe eine wesentliche Bedingung sei¹.

Die 1904 zuerst von ASCHOFF beschriebenen eigentümlichen kleinen Herdreaktionen im Herzmuskel von Patienten mit Polyarthrit sind bekanntlich nicht in allen einschlägigen Fällen nachweisbar, werden aber bei Herzmuskelentzündungen anderer Ätiologie vermißt. Man betrachtet daher die „ASCHOFFschen Knötchen“, nachdem sie von einer großen Reihe von Untersuchern bestätigt worden sind, als *spezifische, dem Gelenkrheumatismus eigentümliche Veränderungen*. Namentlich durch die Arbeiten von COOMBS, BRACHT und WÄCHTER, E. FRAENKEL, FAHR, TILP, HUZELLA, JACKI, MÖNCKEBERG und GEIPEL ist der Ansicht von der spezifischen Natur der von ASCHOFF erhobenen Befunde im Herzmuskel von Rheumatikern Geltung verschafft worden. Auch am Endo- und Perikard konnten die gleichen spezifischen Zellreaktionen beobachtet werden (ORTH, MC CALLUM, WÄTJEN).

Demgegenüber betonte SCHMORL 1914, daß er bei einem zweijährigen Kinde mit Scharlach-Myocarditis typische „Noduli rheumatici“ hätte nachweisen

¹ Vgl. auch BIELING: Rheumaprobleme, Bd. 2. Georg Thieme, Leipzig 1931.

können; bei diesem Fall war anamnestisch nichts von Gelenkrheumatismus bekannt. Auf Grund eingehender Untersuchungen kam aber FAHR 1921 zu der Ansicht, daß die *bei Scharlach nachweisbaren Myokardveränderungen bei näherer Prüfung von denen bei Gelenkrheumatismus mit hinreichender Sicherheit getrennt werden können.*

FAHR unterzog auch die *peripher auftretenden rheumatischen Knötchen*, unter besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehungen zu den Herzknötchen, einem genaueren Studium, und wählte zu seinen Untersuchungen Kniegelenke.

Es fanden sich bei 16 Fällen von Polyarthritis, bei denen Herzmuskel und Gelenke vergleichsweise untersucht wurden, nur 5mal Bindegewebsknötchen, dagegen 13mal Herzknötchen. Wenn sich auch gewisse Unterschiede als feststehend erwiesen — z. B. Überwiegen des exsudativen Momentes, Fehlen der Riesenzellbildung bei den peripheren Knötchen — so sieht FAHR doch die *Gelenkknötchen als Äquivalente der Knötchen im Myocard* an; es handelt sich auch hier um eine durch das Virus der Polyarthritis bedingte Wucherung fixer Bindegewebszellen.

Auch GRÄFF beschäftigte sich eingehend mit dem Studium der Anatomie rheumatischer Erkrankungen; er weist darauf hin, daß nach unseren heutigen Kenntnissen drei Gruppen morphologischer Veränderungen bei akuter Polyarthritis bestehen; sie sind lokalisiert 1. am Herzen, 2. an den Gelenken und 3. am lockeren Gefäß- und nervenhaltigen Bindegewebe.

GRÄFF untersuchte ebenso wie FAHR eine Reihe von *Gelenken* bei Polyarthritis, ferner subcutan gelegene Knötchen in Fällen von sog. „Rheumatismus nodosus“ und prüfte systematisch Muskeln, Bänder und Sehnen auf das Vorhandensein spezifischer Knötchen.

Es werden von GRÄFF 2 Formen akuter rheumatischer *Gelenkveränderungen* unterschieden, eine intra- und eine periartikuläre Form der primären Gelenkkapselschädigung.

An den *subcutanen Knötchen* fand er ebenfalls typische Veränderungen: Quellung der kollagenen Bindegewebsfasern, Fibrinausscheidung, Zellwucherungen, in der Peripherie der Knötchen Gefäßneubildung, Vermehrung der elastischen Fasern; im Innern der Knötchen Riesenzellbildungen; im Zentrum der Zellwucherungen Nekrosen einzelner Faserbündel.

Derartige typische Knötchen waren auch im Bindegewebe der Tonsillen, der Zunge, der Körpermuskulatur, in der Galea, in Bändern, Sehnen und Zwerchfell nachweisbar.

Der Angriffspunkt des rheumatischen Virus liegt nicht nur in den Bindegewebsfasern, sondern auch in den Zellen des Bindegewebes und der Adventitia.

GRÄFF weist auf die Erfahrungstatsache hin, daß bestimmte Gruppen von Bakterien an der Besonderheit der histologischen Reaktionen, welche sie auslösen, erkennbar sind; auf Grund seiner histologischen Befunde bei Polyarthritis hält er es für *wenig wahrscheinlich, daß Streptokokken als auslösendes Moment dieser Veränderungen in Betracht kommen.* GRÄFF vertritt die Anschauung, daß der bisher noch unbekannte Erreger der Polyarthritis grundsätzlich auf *hämatogenem Wege am lockeren Bindegewebe angreift* und hier *Gewebsreaktionen von spezifischem Charakter auslöst.* Herz und Gelenke sind wegen ihrer starken mechanischen Belastung Prädilektionsstellen der Erkrankung. Unter dem Gesichtspunkt der Beteiligung des Gesamtorganismus an der rheumatischen Infektion möchte er die Bezeichnung „Gelenkrheumatismus“ durch „*Rheumatismus infectiosus*“ ersetzt wissen.

Im Gegensatz zu der Ansicht von GRÄFF, daß die histologischen Befunde bei Polyarthritis keinen Anhalt für die Annahme einer Streptokokkenätiologie bieten, stehen die Mitteilungen verschiedener Autoren, daß es ihnen durch

intravenöse Injektion von Streptokokken gelungen sei, im Herzmuskel von Kaninchen ASCHOFFSche Knötchen zu erzeugen (BRACHT und WÄCHTER, JACKSON, COOMBS, MILLER und KETTLE, THALHIMER und ROTHSCHILD, ROSENOW).

Unter Berücksichtigung der Spezifität der ASCHOFFSchen Knötchen ist ihre experimentelle Erzeugung mit einem bestimmten Virus für die Frage der Ätiologie der Polyarthritits von großem Wert; es ist ohne weiteres einleuchtend, daß man bestimmten Keimen, die im Tierversuch den ASCHOFFSchen Knötchen identische Veränderungen hervorzurufen imstande sind, eine besondere Bedeutung für die Ätiologie und Pathogenese des akuten Gelenkrheumatismus nicht absprechen kann.

Wegen der prinzipiellen Wichtigkeit solcher Untersuchungen soll auf die Arbeit von BRACHT und WÄCHTER näher eingegangen werden. Die Autoren benutzten zwei Stämme von Diplostreptokokken, die aus dem Blut von Patienten mit Polyarthritits gewonnen waren und mit den von POYNTON und PAINE sowie von FR. MEYER und BEATTIE gezüchteten Mikroorganismen übereinstimmten. Die Keime zeichneten sich aus durch zarte, schlanke Form, erinnerten an Pneumokokken, ließen sich auf künstlichem Nährboden schlecht fortzuchten, riefen eine diffuse Trübung der Bouillon hervor und bildeten darin meist Diploformen und kurze Ketten, während längere Ketten erst nach häufigerem Überimpfen beobachtet wurden. Die Virulenz der Stämme war sehr gering.

Es wurden 10 Kaninchen infiziert; 3 Tiere blieben gesund und ließen nach experimenteller Tötung an den Organen keine Veränderungen erkennen; bei 5 von den übrigen Tieren, die zum Teil spontan starben, zum Teil getötet wurden, fand sich eine Endocarditis verrucosa. Die Veränderungen entsprachen den von POYNTON und PAINE angegebenen. Die Befunde im Myocard stimmten zwar mit den beim Menschen nachweisbaren Knötchen nicht genau überein, ließen sich aber doch durch den vorwiegend lymphocytären Charakter der Entzündung deutlich von den mit pyogenen Streptokokken erzeugten Herzmuskelabscessen unterscheiden.

In jüngster Zeit berichtete CLAWSON über *erfolgreich durchgeführte Tierversuche*. Er ging dabei von Beobachtungen aus, die er bei der kulturellen Blutuntersuchung akuter Polyarthrititsfälle gemacht hatte. Es war ihm aufgefallen, daß die Mikroorganismen, welche er aus dem Blut züchten konnte, — meist anhämolitische Streptokokken — regelmäßig in Klumpen zusammengeballt erschienen, gleichsam als ob sie agglutiniert wären. Er hatte ferner im Serum dieser Patienten — wie bereits angegeben — Agglutinine für die Streptokokken in Verdünnung 1 : 50 nachweisen können.

CLAWSON hielt es für möglich, daß die Bildung ASCHOFFScher Knötchen auf einer Reaktion zusammengeklumpter, agglutiniertes Streptokokken in den kleinen Gefäßen des Herzens beruhe.

Um solche Bedingungen im Experiment zu schaffen, wurde ein Streptokokkenstamm aus dem Blute eines Polyarthrititskranken mit *dem homologen Serum agglutiniert* und die *agglutinierte Suspension direkt in den linken Ventrikel injiziert*, kurz nachdem die Agglutination eingetreten war. Es wurden 35 Tiere auf diese Weise intrakardial gespritzt; jedes Tier erhielt 5 ccm einer Suspension agglutiniertes Streptokokken, und zwar 1—8 mal; die Tiere starben spontan oder wurden innerhalb 1—60 Tagen nach der Injektion getötet.

In allen Fällen — bis auf einen — ließen sich Entzündungen im Myokard feststellen; *typische Knoten im interstitiellen Gewebe wurden in 20 von 34 Fällen nachgewiesen*.

Die Knötchen waren aus Zellen zusammengesetzt, die gewöhnlich in der Umgebung eines nekrotischen Zentrums oder eines schmalen thrombosierten Gefäßes lagen. Unter den Zellen fanden sich Fibroblasten mit ovalen, bläschenartigen Kernen, auch große monokleäre Zellen, Lymphocyten und Plasmazellen. In den meisten Knötchen waren außerdem einzelne vielkernige Zellen mit bläschenartigen Kernen wahrnehmbar. *Anordnung und Charakter der Zellen entsprach dem Bilde, das man in den ASCHOFFSchen Knötchen bei der menschlichen rheumatischen Endokarditis findet.* Bei Färbung mit Methyl-Grün-Pyronin nahm das Plasma rote Farbe an.

Es wurden ferner Schwellung und Proliferation der Endothelzellen an den kleinen Blutgefäßen festgestellt, die manchmal so ausgedehnt waren, daß das Lumen der Gefäße gänzlich verschlossen wurde. Diese Befunde sind schon von SWIFT als charakteristisch für rheumatische Entzündungen beschrieben.

Aus den Arbeiten von CLAWSON geht hervor, daß die *intrakardiale Injektion agglutiniertes Streptokokken bei Kaninchen zur Bildung einer Myocarditis rheumatica führen kann.*

CLAWSON und BELL berichten über *vergleichende Untersuchungen* von Fällen *subakuter bakterieller Endokarditis* und *akuter rheumatischer Endokarditis* unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufes und der anatomischen Veränderungen an den Herzklappen.

Es handelt sich um 80 tödlich verlaufene Fälle der ersteren und um 35 Fälle der letzteren Erkrankung, von denen 18 zum Exitus gekommen waren.

Die Autoren ziehen aus ihren Beobachtungen und Versuchen folgende Schlüsse:

Für die Differentialdiagnose ist die Zahl der Leukocyten nicht zu verwerten.

Eine schwere sekundäre Anämie spricht mehr für eine subakute Endokarditis.

Klappenveränderungen sind bei beiden Formen gleich häufig; es finden sich bei beiden proliferative Entzündungen an der Klappe; der Thrombus über dem infizierten Bezirk ist bei der subakuten Endokarditis größer; die Unterschiede sind mehr quantitativer als qualitativer Art.

Myocardveränderungen sind häufiger bei den akuten rheumatischen Fällen.

Pericarditis kommt bei beiden Formen gleich oft vor.

Die Häufigkeit embolischer Prozesse hängt von dem Ausmaß der Vegetation an der Klappe ab.

Der Nachweis von Streptokokken im strömenden Blut ist kein Grund zur Annahme einer subakuten bakteriellen Endokarditis.

Auf kulturellem und serologischem Wege lassen sich Streptokokkenstämme, die aus Fällen subakuter bakterieller und rheumatischer Endokarditis gezüchtet sind, nicht trennen.

Durch Injektion von 9 Streptokokkenstämmen aus akuter Polyarthrit und einem Streptokokkenstamm aus subakuter bakterieller Endokarditis wurden bei Kaninchen Veränderungen an den Herzklappen erzielt, die makroskopisch und mikroskopisch der menschlichen rheumatischen Endokarditis entsprachen.

Durch einen Streptokokkenstamm aus akuter Polyarthrit ließ sich im Tierversuch eine Herzklappenentzündung hervorrufen, welche die für die menschliche subakute bakterielle Endokarditis typischen Zeichen bot.

Die in Fällen akuter Polyarthrit und rheumatischer Endokarditis auftretenden Myokardveränderungen sind durch Streptokokken verursacht.

Bei 10 von 13 Fällen experimenteller Endokarditis (durch Streptokokken bedingt) fand sich eine Myokarditis, bei der sich Veränderungen nachweisen ließen, die den ASCHOFFSchen Knötchen entsprachen.

Die Tatsache, daß Stämme von Streptococcus viridans, die aus Fällen rheumatischer und subakuter bakterieller Endokarditis gezüchtet sind, morphologisch, kulturell und serologisch übereinstimmen und die Fähigkeit besitzen,

im Tierversuch die gleichen Veränderungen am Endokard und Myokard hervorzurufen, wird als beweisend dafür angesehen, daß der *Streptococcus viridans* den Erreger sowohl der akuten rheumatischen wie der subakuten bakteriellen Endokarditis darstellt.

Auch in der folgenden Arbeit werden vorwiegend klinische Fragen behandelt:

HITCHCOCK und SWIFT studierten bei 96 Patienten mit akutem Gelenkrheumatismus auf Grund genauer klinischer Beobachtungen, unter Zuhilfenahme elektrokardiographischer Aufnahmen, die Beziehungen der Intensität der rheumatischen Erkrankungen zu den objektiv nachweisbaren Veränderungen am Herzen sowie zu den subjektiven Schmerzen in der Herzgegend.

Die von den Autoren beobachteten Fälle wurden folgendermaßen eingeteilt: 1. Kranke mit überwiegender Beteiligung mehrerer Gelenke, 2. Kranke, bei denen das Vorhandensein subcutaner Knötchen auf einen chronisch protrahierten Verlauf der Erkrankung schließen ließ, 3. Kranke mit überwiegender Beteiligung des Herzens.

Symptome von seiten des Herzens traten bei den zweiten bzw. bei späteren Anfällen häufiger auf als bei der ersten Erkrankung; die subjektiven Erscheinungen von Präcordialschmerz gingen dem Intensitätsgrad der Infektion parallel. Als wichtig wird hervorgehoben, daß bei denjenigen Patienten, welche während des akuten Infektes über Schmerzen in der Herzgegend klagten, organische Schädigungen der Klappen in einem höheren Prozentsatz festgestellt wurden als bei Patienten, die keine subjektiven Erscheinungen verspürten; dagegen berechtigt das Fehlen von Präcordialschmerz keineswegs zu der Annahme, daß das Herz von der Infektion nicht ergriffen sei.

Die Autoren ziehen aus ihren Beobachtungen die praktische Schlußfolgerung, daß die Präcordialschmerzen bei Patienten mit akutem Gelenkrheumatismus eine Indikation für eine prophylaktische Schonungsbehandlung des Herzens darstellen.

Daß die Infektiosität bei der Polyarthrit eine Rolle spielen kann, geht aus folgender Mitteilung von HILLER und GRAEF hervor; in einem Spital für herzkranken Kinder traten innerhalb kurzer Zeit 10 Fälle von akutem Gelenkrheumatismus, ein Fall von Chorea und ein Fall von akuter Tonsillitis auf.

Unsere Ausführungen galten bisher fast ausschließlich der *akuten Polyarthrit*; es erscheint uns wichtig, mit ein paar Worten auch auf die *chronischen rheumatischen Erkrankungen* einzugehen.

Im allgemeinen sind die chronischen Gelenkkrankheiten sowohl in der Klinik wie in der Praxis stiefmütterlich behandelt worden und fanden häufig bei Klinikern und Ärzten nur wenig Beachtung. Erst allmählich trat ein Wandel ein, und in den letzten Jahren ist das ärztliche Interesse an den chronischen Gelenk- und Muskelerkrankungen reger geworden. In England und Holland, aber auch in Deutschland ist die große Bedeutung dieser Krankheiten wegen der enormen wirtschaftlichen Schädigungen, die sie für das Volkswohl darstellen, endlich erkannt und entsprechend bewertet worden.

Nicht zum mindesten durch die Erkenntnis, daß das Studium der Ätiologie in den letzten beiden Jahrzehnten für die praktische Bekämpfung rheumatischer Erkrankungen keinen wesentlichen Fortschritt gebracht hat, wurde die *Gründung eines internationalen Komitees für Rheumaforschung angeregt* und im April 1925 in Paris verwirklicht. Es sind dann in vielen Kulturstaaten besondere Sektionen dieses internationalen Komitees gegründet worden. Unter Vermittlung der Balneologischen Gesellschaft hat sich auch eine *deutsche Sektion* am 28. Januar 1927 in Schreiberhau gebildet und ist im August 1927 in Berlin in eine selbständige „*Deutsche Gesellschaft für Rheumabekämpfung*“ umgeändert worden.

Bei der Erforschung und Bekämpfung rheumatischer Erkrankungen harren noch zahlreiche Aufgaben der Lösung. Es sei daran erinnert, daß wir bisher nicht einmal eine *allgemein anerkannte wissenschaftliche Nomenklatur* der rheumatischen Erkrankungen besitzen. Werden schon innerhalb der Grenzen des Deutschen Reiches auf dem Gebiete der in Frage stehenden Erkrankungen unter dem gleichen Namen ganz verschiedene Erscheinungen der Krankheit verstanden, so sind in der Verständigung mit anderen Völkern die durch das Fehlen einer einheitlichen Nomenklatur bedingten Schwierigkeiten noch viel größer.

Daher gilt das Bestreben des internationalen Komitees vor allem einer *Vereinheitlichung der Namengebung*; als Vorarbeit dazu hat die deutsche Sektion eine besondere Kommission mit der Aufgabe betraut, neben einer zu rein wissenschaftlichen Zwecken dienenden Nomenklatur eine kurze Einteilung für allgemeine statistische Angaben zu schaffen.

Die Vielgestaltigkeit der Namengebung ist besonders auffallend, wenn man die vielen *Einteilungsversuche* rheumatischer Erkrankungen berücksichtigt. Wie unbefriedigend die Mehrzahl der Einteilungsprinzipien ist — ob sie nach ätiologischen oder pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten oder unter besonderer Bewertung der erkrankten Organgruppen vorgenommen werden — beweist schon die Tatsache, daß immer wieder neue Vorschläge zur Differenzierung der Gelenkerkrankungen in der Literatur erscheinen.

Um nur ein paar Beispiele aus der letzten Zeit anzuführen, sei MALIWA erwähnt, der eine Einteilung nach ätiologischen Gesichtspunkten wählt und folgende Gruppen vorschlägt: 1. infektiöse, entzündliche Formen, 2. anaphylaktische Arthritiden, 3. Arthritiden bei Intoxikationen, 4. durch Hämophilie bedingte Arthritiden, 5. endokrine Arthritiden, 6. Gelenkerkrankungen bei Stoffwechselleiden, 7. neurogene Arthritiden, 8. genuine deformierende Arthrosen und 9. Osteochondritis.

TODD will beim chronischen Rheumatismus den arthritischen, muskulären und neuritischen Typ unterschieden wissen; er betont unter den zahlreichen Ursachen vor allen Dingen berufliche Vergiftungen und latente Infektionen an irgendwelchen Körperpartien und glaubt, daß konstitutionelle vasomotorische Neurosen die Bereitschaft zu rheumatischen Erkrankungen erhöhen.

Nach STRAUSS sind die rheumatischen Erkrankungen in drei große Gruppen differenzierbar: 1. Rheumatoide (infektiöse oder postinfektiöse Myalgien oder Neuralgien), 2. Pseudorheumatismus (fortgeleitete oder reflektorisch bedingte Myalgien, z. B. Schulterschmerz bei Cholecystitis usw.), 3. Rheumatismus im engeren Sinne (echter Gelenk- und Muskelrheumatismus). Es wird als gesichert angenommen, daß Infektionserreger eine ätiologische Rolle spielen können; ob Mikroorganismen aber beteiligt sein müssen, sei nicht erwiesen.

GUDZENT schließt sich der von PRIBRAM eingeführten Einteilung chronischer Arthritiden an. Es werden 5 Formen unterschieden: 1. der sekundäre Gelenkrheumatismus, hervorgegangen aus dem akuten, 2. der primär-chronische Gelenkrheumatismus, 3. die ankylosierende Wirbelsäulenversteifung (Spondylitis ancylopoetica, Spondylitis deformans), 4. die Osteoarthropathia deformans, 5. die HEBERDENSchen Knoten.

UMBER sieht in der Infektarthritis die dominierende Gruppe chronischer Gelenkerkrankungen und macht als Erreger in erster Linie Streptokokken,

daneben auch andere Mikroorganismen verantwortlich. Diese Form der Gelenkerkrankung entsteht meist sekundär, von einem Primärherd aus, der an irgend einer anderen Stelle des Körpers gelegen ist.

Eine zweite Gruppe ist nicht auf Infekte zurückzuführen, sondern beruht auf endokrinen Störungen, ist zahlenmäßig klein und wird als endokrine Periarthritis bezeichnet.

Die dritte Gruppe wird von der Osteoarthritis deformans gebildet und ist gekennzeichnet durch eine reaktive wuchernde Neubildung von Synovialis, Perichondrium, Periost und Knorpel.

TALALAJEW hat folgende klinisch-anatomische Einteilung vorgeschlagen: 1. Rheumatismus mit rheumatischer Triade (Affektion des cardiovasculären Apparates, Polyserositis und Polyarthritits); 2. cardialer Rheumatismus; 3. ambulatorischer Rheumatismus; 4. Myocarderkrankungen ohne Klappenveränderungen.

Eine in England übliche Einteilung wird von ZIMMER mitgeteilt:

Gruppe A	{	1. Akuter Gelenkrheumatismus.
		2. Subakuter Gelenkrheumatismus.
Gruppe B	{	3. Muskelrheumatismus.
		4. Lumbago.
Gruppe C	{	5. Ischias Armneuritis.
		6. Primär chronischer Gelenkrheumatismus.
		7. Osteoarthritis.
		8. Gicht.
		9. Unklassifizierbare Gelenkerkrankungen.

Zusammenfassung. Der akuten Polyarthritits kommt unter den rheumatischen Erkrankungen eine Sonderstellung zu. Bei dieser Krankheit sind die verschiedensten Typen von Streptokokken aus Blut, Endokard und Gelenken gezüchtet worden; der Nachweis gelang im allgemeinen aber nicht regelmäßig. Für keine der als mutmaßliche Erreger angesprochenen Streptokokkenarten ist bisher der Beweis erbracht worden, daß sie wirklich die Polyarthritits verursacht. Die Differenzierung bestimmter Streptokokkentypen als Polyarthritits-Streptokokken ist bisher nicht gelungen.

Die experimentelle Erzeugung von Herz- und Gelenkveränderungen im Tier mit Streptokokken aus Polyarthrititsfällen stellt kein Argument für die Streptokokken-Ätiologie der Polyarthritits dar, da auch mit Keimen anderer Art dieselben Veränderungen hervorgerufen werden können. Die tierexperimentellen Myocardveränderungen sind mit den ASCHOFFSchen Knötchen nicht identisch.

Aus diesen Gründen ist die Streptokokken-Ätiologie der Polyarthritits abzulehnen.

Der Erreger der akuten Polyarthritits ist unbekannt.

Die bisher vorhandenen Unterlagen der anaphylaktischen Theorie sind nicht geeignet, die Spezifität des Erregers in Frage zu stellen.

E. Dentale fokale Infektionen.

1. Begriffsbestimmung.

Die große Bedeutung der Streptokokken als Erreger lokaler und generalisierter Erkrankungen rechtfertigt es, auf die sogenannten *fokalen Infektionen*

einzufragen; bekanntlich bestehen gerade zwischen Streptokokken und den eben erwähnten Infektionen sehr nahe Beziehungen.

Über fokale Infektionen ist in den letzten 10 Jahren eine unübersehbare Literatur erschienen; aus diesem Grunde ist im Rahmen des vorliegenden Referates eine *erschöpfende* Darstellung dieses wichtigen Gebietes nicht beabsichtigt; wir werden uns darauf beschränken, zunächst die *Begriffsbestimmung* der fokalen Infektion festzulegen und ihre *Grundlagen* nach der Auffassung ROSENOWS sowie *technische* Einzelheiten zu besprechen; darnach werden diejenigen Arbeiten Erwähnung finden, welche wesentliche bakteriologische und klinische Beiträge enthalten. Im Anschluß daran soll versucht werden, auf Grund eigener bakteriologischer und klinischer Beobachtungen und unter Berücksichtigung der Erfahrungen anderer Autoren kritisch zu einem Werturteil über die Bedeutung der fokalen Infektionen zu gelangen.

Die umfangreichen klinisch-bakteriologischen Studien von H. LENHARTZ u. a. um die Jahrhundertwende haben unsere Kenntnisse von *den akuten septischen* Erkrankungen wesentlich gefördert. Aber erst die Aufstellung des Begriffes des sogenannten *Sepsisherdes* durch SCHOTTMÜLLER ermöglichte klare ätiologische und pathogenetische Vorstellungen über die verschiedenartigen Formen der Sepsis. *Lokalisierte* Entzündungen sind daher seitdem gerade in Deutschland für das Zustandekommen von *akuten septischen Infektionen* als bedeutungsvoll angesehen und als Ausgangsherde *akuter, schwerer Allgemeinerkrankungen* hinreichend gewertet worden. Dem erfahrenen Kliniker wird es im konkreten Krankheitsfalle gewöhnlich gelingen, den Sepsisherd entweder am Lymph- oder Venensystem bzw. am Endokard oder in bestimmten Hohlorganen festzustellen; nur in ganz vereinzelt Fällen ist es *intra vitam* schwierig und manchmal unmöglich, den Entstehungsherd der Krankheit nachzuweisen. Bekanntlich hat man solche Fälle als *kryptogenetische Form* der Sepsis beschrieben.

Die eben erwähnte Schwierigkeit macht sich im Gegensatz zu den *akuten septischen* Erkrankungen bei den mehr *chronisch verlaufenden, schleichenden* Infektionen häufiger geltend.

Für derartige in ihrer Entstehung ungeklärte *akute* und chronische Infektionen hat man schon vor vielen Jahren *entzündliche Prozesse an Zähnen und Tonsillen* verantwortlich gemacht. Dabei hatte man zunächst *akut entzündliche Veränderungen an Zähnen und Mandeln* in Betracht gezogen.

Den *chronischen* Infektionsherden an Mandeln und Zähnen, welche nur geringe örtliche Symptome zu machen pflegen oder ganz symptomlos verlaufen und daher leicht übersehen werden können, wurde dagegen zunächst keine Beobachtung geschenkt.

Neben den *Allgemeininfektionen* sind auch eine Reihe von *Organerkrankungen*, die auf Grund klinischer Eigenheiten als chronisch-bakterielle Infektionen aufgefaßt wurden, in ihrer Entstehung auf das Vorhandensein von krankhaften Zuständen an Zähnen und Mandeln zurückgeführt worden (Appendicitis, Polyarthrit, Gallenblasenentzündung, Nephritis und andere).

Es ist das Verdienst PÄSSLERS, auf die Bedeutung der *chronischen* Infektionen in der Mundhöhle, besonders an Zähnen und Tonsillen, für die Entstehung von Organerkrankungen hingewiesen zu haben. Auf dem Kongreß für innere Medizin im Jahre 1909 führte er aus:

„Außer den *akuten* Anginen, deren ätiologische Bedeutung für die verschiedenartigst lokalisierten infektiösen Erkrankungen allgemein bekannt ist, vermögen auch alle *chronischen*, zum Teil scheinbar ganz harmlosen Eiterungsprozesse in der Mundhöhle den Gesamtorganismus schwer zu infizieren. Ich rechne dahin die verschiedenen Eiteransammlungen in den Tonsillen, die Erkrankungen der Zahnpulpa und die alveoläre Pyorrhoe. Alle die Zustände können so geringfügig oder so wenig akut sein, daß sie dem Arzt ohne besonders darauf gerichtete Aufmerksamkeit völlig entgehen.“

Als wahrscheinliche Folgekrankheiten dieser Zustände hat er beobachtet:

„Septische Erkrankungen aller Art im engeren Sinne, polyarthritische Affektionen, entzündliche Veränderungen an den Nieren, von den schwersten bis zu den leichtesten Formen, schleichende Herzerkrankungen, mannigfache leichte Störungen des Allgemeinbefindens.“

Ebenso hat LANDGRAF in demselben Jahre die Zusammenhänge zwischen Zahnleiden und kryptogenetischer Sepsis zu ergründen gesucht und ist dafür eingetreten, den Ausdruck „kryptogenetisch“ durch „odontogen“ zu ersetzen.

Die Anschauungen beider Autoren wurden wenig beachtet und blieben ohne Anerkennung, vielleicht aus dem Grunde, weil die pathologisch-anatomische Begründung fehlte, worauf vor allen Dingen der deutsche Pathologe *Benda* hingewiesen hat.

1910 teilte HERRENKNECHT mit, daß nach seinen Erfahrungen Zusammenhänge zwischen chronischen Infektionsherden an den Zähnen und Rheumatismus, Appendicitis und Augenerkrankungen sehr wahrscheinlich wären.

Ebenfalls 1910 trat HUNTER für die Wichtigkeit der Mundhöhle bei der Entstehung von Krankheiten ein und prägte den viel umstrittenen, unglücklichen Ausdruck „*Oralsepsis*“.

Nach seiner Überzeugung fällt eine große Anzahl von Erkrankungen, z. B. Anämien, Gastritis, Colitis, Purpura, Sepsis, Nephritis, Rheumatismus, wegen ihres ursächlichen Zusammenhanges mit infektiösen Prozessen in der Mundhöhle unter den Begriff der oralen Sepsis.

In Amerika machten der Kliniker BILLINGS und der Bakteriologe ROSENOW die fokale Infektion zum Gegenstand ihrer Untersuchungen und versuchten, durch gemeinsame Arbeit von Laboratorium und Klinik, durch bakteriologische und experimentelle Forschungen (Tierversuche) sowie durch Zuhilfenahme der Röntgendiagnostik die Lehre der fokalen Infektion, als deren Begründer sie gewöhnlich bezeichnet werden, zu fundieren.

Unter *Herdfektion* (focal infection) verstehen sie lokal begrenzte, in den verschiedenen Teilen des menschlichen Körpers lokalisierte, oft versteckt liegende Infektionsprozesse, von denen Bakterien oder Bakterientoxine in den Blutstrom und zu den verschiedensten Organen gelangen, sich in letzteren ansiedeln und zu bestimmten sekundären Krankheitszuständen führen können.

Eine besondere Neigung zur Lokalisation von herdförmigen Infektionen weisen neben den Tonsillen und Zähnen die Nasennebenhöhlen, die Gallenblase, die Prostata, die Cervix, sowie die Adnexe der weiblichen Genitalien auf. In einzelnen Fällen können auch gleichzeitig mehrere der eben erwähnten Organe infizierte Foci enthalten. Als wichtigster Fundort von Infektionsherden wird die Mundhöhle angesehen, wo dentale und tonsilläre Foci im Vordergrund stehen.

Die sekundären Infektionen können akute Erscheinungen machen oder mehr chronische Krankheitsbilder hervorrufen; das hängt zum Teil von der Art der

Erreger und ihrer Virulenz, zum Teil von Art, Lage und Größe der Herde und der jeweiligen Beschaffenheit der Gewebe ab. Außerdem spielt die Disposition der befallenen Individuen und die lokale Widerstandsfähigkeit des Gewebes eine wesentliche Rolle.

Auf Grund der eben entwickelten Ansichten vertreten die amerikanischen Autoren den Standpunkt, daß eine große Reihe von Erkrankungen offenbar in ätiologischem Zusammenhang mit chronischen Infektionsherden, vornehmlich mit solchen in Tonsillen und Zähnen, stehe. BILLINGS führt folgende Erkrankungen an:

„Akuter und chronischer Gelenk- und Muskelrheumatismus, rheumatische Endo-, Myo- und Perikarditis, akute und chronische Nephritis, Ulcus duodeni, Appendicitis, Colitis, Anämie.“

ROSENOW ist noch weiter gegangen und hat viele andere Krankheiten, vor allen Dingen auch solche des *zentralen Nervensystems* ätiologisch auf fokale Herde der Mundhöhle zurückgeführt: Encephalitis lethargica, epidemisches Schlucken, Torticollis spastica, Polyneuritis, Neuralgie und andere.

2. Grundlagen.

Die Lehre, daß die verschiedenartigsten Erkrankungen ätiologisch mit fokalen Entzündungsherden in Tonsillen und Zähnen usw. zusammenhängen, wird durch klinische, bakteriologische und röntgenologische Befunde gestützt. Die Bedeutung der Infektionsfoci als Krankheitsursachen hat ROSENOW auf folgende Weise zu begründen versucht:

1. durch die Feststellung von Entzündungsherden bei Patienten mit den verschiedensten Krankheiten;
2. durch eine bakteriologische Grundlage:
 - a) kulturelle Untersuchung der Herde,
 - b) Prüfung der Keime auf ihre Fähigkeit zu elektiver Lokalisation im Tierversuch,
 - c) Bestimmung der serologischen Reaktion der Keime,
 - d) mikroskopischer Nachweis von Erregern in den Geweben des Focus und der erkrankten Organe;
3. durch Röntgenuntersuchungen;
4. durch die klinische Beobachtung des therapeutischen Effektes der Entfernung infizierter Foci und der Wirksamkeit einer spezifischen Vaccinebehandlung.

Frequenz. Bei der Untersuchung von zahlreichen Patienten der MAYO-Klinik mit schweren Erkrankungen der inneren Organe und des Nervensystems hat sich — wie ROSENOW mitteilt — immer wieder ergeben, daß die meisten Patienten in einem hohen Prozentsatz infizierte Foci aufweisen. Diese waren vornehmlich in Tonsillen und Zähnen sowie in Prostata und Cervix, seltener in den Nebenhöhlen lokalisiert. Besonders häufig waren Infektionen in der Cervix: bei Neuritis und Myositis in 57%, bei Augenerkrankungen in 60% und bei Arthritis in 53%.

Einen Überblick über die Erfahrungen von ROSENOW in den letzten 6 Jahren gewinnt man aus nebenstehender Tabelle:

Tabelle 1. Prozentuelles Vorkommen von begleitenden Infektionen.

Krankheiten	Fälle	Männlich	Weiblich	Tonsillitis	Grippe		Infektionsfoci in:						
					Früher	Kürzlich	Tonsillen oder Tonsillenreste	Zähne (Pyorrhoe)	Nebenhöhlen	Prostata oder Samenblasen	Cervix	Pulpalose Zähne	
												Fälle	Positiv (Prozent)
Encephalitis	205	148	57	46	37	32	70	56	2	16	2	102	87
Arthritis	109	67	43	63	40	3	51	69	6	94	53	74	61
Torticollis spastica . . .	32	23	9	53	41	6	60	75	3	57	11	17	76
Multiple Sklerose	27	19	8	33	41	15	78	67	—	37	—	19	89
Chronische Poliomyelitis.	17	12	5	47	30	18	65	71	—	25	—	13	92
Neuritis und Myositis . .	17	10	7	71	35	24	41	71	24	80	57	12	42
Ulcus ventriculi und duodeni	27	25	2	33	37	—	74	74	—	72	100	21	52
Augenerkrankungen . . .	19	9	10	58	42	5	53	53	—	100	60	10	50
Hautkrankheiten	23	18	5	35	9	9	74	54	9	27	—	13	77
Prostatitis	24	24	—	42	55	—	63	56	4	100	—	13	69

Keimflora. Die bakteriologische Grundlage beruht auf den Ergebnissen vielseitiger kultureller Untersuchungen zahlloser Infektionsfoci; ROSENOW züchtete fast immer aus den lokalen Entzündungsherden Diplokokken bzw. Streptokokken; es wurden nicht nur stark entzündete Tonsillen, sondern auch kleine, ganz normal aussehende Mandeln, auch unverdächtig erscheinende Tonsillenreste, ferner symptomlos kranke Zähne mit oder ohne Röntgenbefund, auch Überbleibsel von Zähnen nach Extraktionen mit den eben genannten Keimen infiziert gefunden. Vor allem konnten in 100% der zur Untersuchung gekommenen *pulpalosen Zähne* Streptokokken nachgewiesen werden, gleichgültig, ob röntgenologisch Veränderungen an den Wurzelspitzen nachweisbar waren oder nicht.

Die bakteriologische Begründung ist aufs engste verknüpft mit der Bakteriologie der *Mundhöhle* und mit den Forschungen ROSENOWS über *Mutationen* in der Gruppe der Streptokokken und Pneumokokken. Während seiner Untersuchungen über die gegenseitigen Beziehungen dieser beiden Bakterienarten gelang es ihm angeblich, Pneumokokken in Streptokokken zu überführen und umgekehrt Streptokokken in Pneumokokken zurück zu verwandeln. Er ist der Ansicht, daß in ähnlicher Weise in der menschlichen Mundhöhle Keime einer Art in eine andere übergehen und sich bezüglich ihrer Virulenz und Pathogenität ändern können, und daß durch solchen Wechsel biologischer Eigenschaften der Mundkeime die verschiedenartigsten klinischen Erscheinungen ihre Erklärung finden.

Da erfahrungsgemäß Veränderungen in der Sauerstoffspannung und in der Salzkonzentration sowie das Wachstum in Symbiose mit anderen Bakterien gelegentlich Mutationsformen der Streptokokken entstehen lassen, so nimmt ROSENOW an, daß auch im Körper Mutationen sich bilden können, besonders an Stellen, an denen die eben genannten Bedingungen erfüllt sind.

Elektive Lokalisation. Den *Hauptbeweis* in bakteriologischer Beziehung bildet ROSENOWS Lehre von der *elektiven Lokalisation* und die experimentelle Erzeugung gleichartiger Veränderungen im Tier mit Bakterien, die aus einem Focus von Patienten mit beliebigen Erkrankungen gezüchtet sind.

ROSENOW glaubt, daß die aus irgendwelchen Herden stammenden und ins Blut eingeschwemmten Streptokokken sich nicht wahllos im Körper ansiedeln, sondern eine Affinität zu bestimmten Organen besitzen und somit die Fähigkeit haben, sich gerade in jenen Organen zu lokalisieren. Durch dieses spezifische Lokalisationsvermögen erklärt sich, wie ROSENOW meint, die Entstehung *verschiedenartiger* Erkrankungen von gleichartigen Infektionsherden aus.

Der Schlüssel zu dem Verständnis dafür, daß sich die Bakterien aus einem Focus in manchen Fällen in der Magenwand ansiedeln, in anderen in der Galle oder in der Niere, liegt also nach Ansicht von ROSENOW in der spezifischen Organaffinität der Streptokokken, durch die sie auch befähigt werden, im Tierversuch die gleichen Veränderungen hervorzurufen.

Bei seinen Untersuchungen über Streptokokken und Pneumokokken machte ROSENOW die Erfahrung, daß sich mit bestimmten Bakterien im *Tierversuch* hauptsächlich Veränderungen im Magen, mit anderen Streptokokken vornehmlich solche in Gelenken oder am Endokard erzielen ließen. Während er anfänglich dieses verschiedenartige Verhalten durch Verschiedenheit der Bakterien zu erklären versuchte, kristallisierte sich später aus seinen Beobachtungen die Theorie der „elektiven Lokalisationsfähigkeit“.

Wenn die Virulenz gering war, fanden die Lokalisationen fast ausschließlich an gefäßarmen Bezirken, wie Herzklappen, Gelenken, Sehnenenden der Muskeln statt; war sie stärker, so kam es zu Iritis, Myositis, Magenulcus, Cholecystitis und Niereninfektionen; waren die Bakterien nach mehreren Tierpassagen sehr virulent geworden, so trat der Tod gewöhnlich durch Lungeninfektion und Sepsis ein.

Die im Tier beobachteten Veränderungen bestanden in Blutungen, Bakterienembolien, entzündlichen Infiltraten, Abscessen, Erosionen und Ulcerationen.

Bei den Tierversuchen wurde weiter festgestellt, daß die Kaninchen an Gewicht verloren und für sekundäre Infektionen empfänglicher wurden als andere Tiere, die unter den gleichen Ernährungsbedingungen gehalten wurden. Es zeigte sich ferner, daß Streptokokken mit der gleichen Lokalisationsfähigkeit zu gleicher Zeit in verschiedenen Foci nachweisbar waren, und daß aus einem Focus zu verschiedenen Zeiten dieselben Bakterien isoliert werden konnten; durch diese Befunde erklärt ROSENOW das Auftreten akuter Schübe bei chronischen Erkrankungen. Ferner riefen Streptokokken, die zur Zeit akuter Exacerbationen gezüchtet waren, in entsprechenden Organen oder Geweben in einem höheren Prozentsatz Veränderungen hervor, als Keime, die während einer ruhenden Infektionszeit aus denselben Foci gewonnen waren. Außerdem ließen sich jahreszeitliche Schwankungen in der Intensität und in der Zahl spezifischer Veränderungen beobachten. Während der Wintermonate und in Zeiten, in denen bestimmte Erkrankungen gehäuft aufzutreten pflegen, wurden positive Resultate an den Tieren häufiger und leichter erzielt als zu Zeiten, in denen die Patienten ganz oder fast frei von Erscheinungen waren.

Entsprechend der Veränderlichkeit von Virulenz und Pathogenität der Streptokokken trat auch ein Wechsel der Lokalisationsfähigkeit in Erscheinung.

Wenn bei den Patienten Symptome mehrerer Erkrankungen bestanden, z. B. die einer Arthritis und Cholecystitis, dann konnte im Tierversuch beobachtet werden, daß sich die Keime sowohl in den Gelenken als in der Gallenblase ansiedelten.

Mit Kulturen, die über ein gutes Lokalisationsvermögen verfügen, ließen sich bei den Kaninchen in erster Linie an den entsprechenden Organen, die beim Menschen erkrankt waren, aber auch an vielen anderen Veränderungen erzielen. Größere Versuchsreihen sollen erkennen lassen, daß prozentual die sekundären Veränderungen (sogenannte lesions) an korrespondierenden Organen erheblich größer sind als an anderen. Die Resultate solcher Tierversuche werden am besten illustriert durch 2 Tabellen; die eine entstammt dem Referat ROSENOWS auf dem 42. Kongreß für innere Medizin; die andere ist einer Arbeit ROSENOWS aus dem Jahre 1923 „Localisation of streptococcus-pneumococcus group“ entnommen.

Tabelle 2. Elektive Lokalisation von Streptokokken, die bei verschiedenen Krankheiten isoliert wurden.

Krankheiten	Anzahl d. Fälle und Stämme	Anzahl d. injizierten Fälle	Prozentsatz der im Tierversuch erhaltenen Organschädigungen in:													
			Appendix	Magen duodenum oder beide	Gallenblase	Gelenke	Muskeln	Nerven	Nieren	Haut	Endokard	Myokard	Augen	Lungen	Darm	Leber
Appendicitis . . .	85	222	60	10	1	22,7	7,7	—	2,7	—	19	5,4	1	—	2,7	—
Ulcus ventriculi und duodeni . .	354	1539	2	65	6,6	8,8	1,9	0,6	4,5	0,6	5	1,4	0,6	0,6	2,7	0,6
Cholecystitis . . .	56	177	—	32	45	9,6	5,6	—	6,8	1,7	6,8	5	—	4,5	12,4	—
Chronisch ulcerative Colitis . . .	206	527	—	0,8	0,6	1,3	0,4	—	0,8	—	1,3	—	—	—	58	—
Gelenkrheumatismus	24	71	8,5	41	2,8	66	26,8	—	39,4	5,6	46,5	43,7	9,9	4	12,7	—
Erythema nodosum	9	53	—	3,8	—	18,9	32	—	7,6	60,4	9,4	—	1,9	1,9	1,9	—
Chronische Arthritis	723	1477	0,6	7,9	2	52,8	11,9	0,4	8,3	0,4	5,5	0,7	0,4	2,3	0,5	0,2
Myositis	192	891	0,5	13,7	2,2	29,3	72	8,7	9,2	3,4	10,3	14,5	1,0	6,2	0,7	0,1
Neuritis	24	124	3	5	1,6	12	32	65	9,7	—	4,9	9,7	—	13,7	3	—
Nephritis	17	64	—	4,7	1,6	9,4	11	—	59,4	—	3	4,7	—	—	—	—
Pyelonephritis . .	50	168	0,6	6,5	1,8	11,9	9,5	0,6	73	—	4,8	4	—	—	3	0,6
Herpes Zoster . .	29	115	5	21	9,6	13	14,8	—	4,4	60	3,5	3,5	9,6	15,7	13	—
Endocarditis . . .	29	109	—	6,4	1,8	17,4	2,8	—	11,9	0,9	76	9	—	11	7,4	—
Iridocyclitis . . .	87	272	0,4	2,2	0,8	5,2	3,3	1	2,6	0,8	2,9	—	41,6	2,6	0,4	—
Kontrollen	534	1329	2,3	14,2	4,5	18,4	13,5	2,9	8,7	2,8	10,6	6,4	0,8	8	5,2	1,2

Höchst auffallend sind die Befunde in der Tabelle über die Erkrankungen des Zentralnervensystems. Bei Fällen von lethargischer und myoklonischer Encephalitis, Singultus und Schiefhals wurden im Tier angeblich die typischen Krankheiterscheinungen nach intracerebraler Injektion von sterilen Filtraten hervorgerufen, sowohl von Streptokokkenkulturen als von der Streptokokken enthaltenden Waschflüssigkeit des Nasenrachenraumes.

Weiter gelang es ROSENOW, mit Kulturen von Patienten mit multipler Sklerose und Querschnittsmyelitis durch intravenöse Injektion die entsprechenden charakteristischen Veränderungen im Gehirn und Rückenmark von Kaninchen zu reproduzieren. Mit Streptokokken aus Fällen von Neuralgie und

Tabelle 3. Prozentuales Auftreten von Symptomen und Sterblichkeit nach intracerebraler Impfung von Streptokokken.

Herkunft der Kulturen	Zahl der Fälle	Injizierte Tiere	Sterblichkeit	Muskelkrämpfe	Nystagmus	Rhythmische Bewegungen	Kramptartige Bewegungen	Ataxie	Kopfdrehen	Tremor	Hypernoe	Paralyse	Lethargie	Streptokokken vom	
														Gehirn	Blut
PARKINSONSche Encephalitis . .	5	16	94	6	6	19	6	69	6	75	6	13	0	88	6
Myklonische Encephalitis . .	2	7	100	86	0	0	0	14	0	86	43	0	0	71	0
Respiratorische Arrhythmie . .	2	7	71	0	0	0	0	43	14	29	86	14	0	71	0
Torticollis spastica	4	8	50	0	25	13	63	88	38	13	13	13	0	63	13
Chorea	3	26	85	12	8	54	12	69	8	38	4	4	0	69	31

multipler Neuritis konnten in einem hohen Prozentsatz der Tiere Schädigungen der dorsalen Nervenwurzeln und der peripheren Nerven hervorgerufen werden.

ROSENOW hält es also für wahrscheinlich, daß Streptokokken mit spezifischer Lokalisation auch für die Entstehung mancher Nervenkrankheiten verantwortlich sind, so z. B. die pleomorphen Streptokokken für epidemische Poliomyelitis und ein ähnlicher Streptococcus für die epidemische Encephalitis.

In letzter Zeit konnte ROSENOW an Fällen, die plötzlich durch Lungenembolie verstorben waren, in den Emboli und manchmal in den Infektionsherden Diplostreptokokken nachweisen, die nach der Injektion im Tierversuch eine deutliche Neigung zur Thrombosenbildung zeigten.

Den höchsten Grad von Affinität von Streptokokken für Muskelgewebe beobachtete ROSENOW nach der Injektion von Keimen in ein trächtiges Kaninchen; er fand sie nicht nur in den entsprechenden Muskeln des Muttertieres, sondern auch in denen des Fetus wieder.

Von besonderem Interesse sind die Arbeiten ROSENOWs und MEISSERS über die *experimentelle Erzeugung von Pulpainfektionen bei Hunden*. Die Autoren devitalisierten an Ober- und Unterkiefer die Eckzähne, infizierten den Pulpa kanal, schlossen darauf die Zähne und stellten experimentell Bedingungen her, wie sie am Menschen durch Wurzelbehandlung — ohne genügende Sterilisation — gegeben sind. Es gelang angeblich auf diese Weise, bei den Hunden Nephritis, Nephrolithiasis, Ulcus ventriculi, Zwerchfellspasmen, Chorea hervorzurufen mit Kulturen, die aus Herden von Patienten stammten, welche an den entsprechenden Krankheiten litten. Mit den Bakterien, die bei den infizierten Hunden aus metastatischen Herden gezüchtet wurden, ließen sich bei erneuten Tierversuchen dieselben Erkrankungen wieder erzeugen.

ROSENOW vergleicht die Lokalisationsfähigkeit einzelner Bakterien mit der verschiedenartigen Wirkung von Drogen und Chemikalien auf bestimmte Gewebe. Er glaubt, daß möglicherweise auch *Toxine* eine Rolle spielen; denn es gelang ihm, durch Injektion von gewaschenen, toten Bakterien oder von Filtraten frisch gezüchteter Stämme die gleichen spezifischen Veränderungen hervorzurufen, wie mit den Bakterien selbst; die Toxine sollen bezüglich der elektiven Fähigkeit ebenfalls spezifisch sein, denn die Toxine von Streptokokken aus Zähnen von

Patienten mit *Ulcus ventriculi* riefen hauptsächlich an der Magenschleimhaut der infizierten Kaninchen Veränderungen hervor. Nach Ansicht von ROSENOW ließe sich das Phänomen der elektiven Lokalisation vielleicht auch so erklären, daß die Toxine bestimmte Gewebe spezifisch schädigen und dadurch die Ansiedlung der Keime möglich machen. Möglicherweise käme aber auch ein spezifischer Tropismus bestimmter Zellen und Gewebe für bestimmte Bakterien in Betracht.

Serologie. Die bei den einzelnen Erkrankungen aus den Infektionsherden gezüchteten Bakterien wurden morphologisch, durch Züchtung auf verschiedenen Nährböden und auf ihr Vermögen, Zucker zu zerlegen, geprüft. Es ließen sich aber auf diesem Wege keine besonderen Typen mit differenter Spezifität feststellen.

Auch die serologischen Untersuchungen führten zu keinem brauchbaren Resultat. Zwischen dem Serum der Kranken und den entsprechenden, von diesen Kranken isolierten Stämmen fanden sich keine Beziehungen, welche für das Bestehen eines ätiologischen Zusammenhanges verwertet werden konnten.

Histologie. Zur bakteriologischen Begründung gehört ferner der Nachweis der Bakterien im *histologischen* Schnitt. Die mikroskopische Untersuchung von Tonsillen, die als Foci angesehen wurden, ließ in einer oder mehreren Crypten Ulcera erkennen, in denen das Epithel zerstört, das Gewebe teils nekrotisch, teils mit Leuko- und Lymphocyten und Plasmazellen infiltriert war. An solchen Stellen konnten stets massenhaft Bakterien, besonders Diplokokken nachgewiesen werden.

In den Granulomen fand sich regelmäßig sklerosiertes und frisch infiltriertes Bindegewebe, oft mit sehr viel Leukocyten und Diplokokken, besonders in der Umgebung der Gefäße.

Auch in den Schnitten der erkrankten Organe der Patienten waren an den Stellen der Läsion stets Diplokokken, meist in Reinkultur nachweisbar, ebenso in den im Tierversuch erzeugten Läsionen, während sie in Kontrollschnitten von anderen Organen fehlten.

Röntgen. Als weitere Grundlage der fokalen Infektion werden die Ergebnisse der *Röntgenuntersuchungen* der Zähne, insonderheit der wurzelbehandelten, angesehen. Zweifellos hat die Einführung des Röntgenverfahrens in die Odontologie zu erheblicher Verfeinerung der Diagnostik der periapikalen Veränderungen geführt. Da die Herde in der Umgebung der Zahnschmelzspitze klinisch oft symptomlos verlaufen, werden sie häufig überhaupt erst auf röntgenologischem Wege erkannt, so daß das Röntgenverfahren zur Entdeckung solcher Herde vielleicht den sichersten Weg darstellt; verstecktliegende Herde, die früher häufig der klinischen Beobachtung entgingen, sind mit Hilfe des Röntgenbildes erheblich leichter zu diagnostizieren.

Es ist wichtig, die Zähne in verschiedener Richtung zu röntgen und eine genügende Anzahl von Aufnahmen herzustellen. Gewöhnlich werden in der MAYO-Klinik je 7 Aufnahmen des Ober- und Unterkiefers als genügend betrachtet.

Amerikanischen Statistiken zufolge weisen etwa 70—80% aller wurzelbehandelten Zähne in der apikalen Gegend oder paradental sichtbare Veränderungen auf.

Den radiographisch nachweisbaren Befunden kommt ein besonderer Wert zu, wenn gleichzeitig innere Erkrankungen bestehen, die ätiologisch nicht geklärt sind.

Klinik. Die wesentlichste *klinische* Stütze für die Annahme eines kausalen Zusammenhanges zwischen einem bestimmten Focus und einer bestehenden Krankheit stellen die *Heilerfolge* dar, die durch Eliminierung infizierter Foci erzielt wurden.

Bekanntlich sind in Amerika auf Grund von Beobachtungen über die Einwirkung von Zahninfektionen auf den Gesamtorganismus radikale Eingriffe am Gebiß vorgeschlagen worden. Der Kampf gegen die konservative Heilkunde, der von HUNTER aufgenommen war, ist besonders an der MAYO-Klinik fortgesetzt worden und führte zu einem Radikalismus, der jede konservative Behandlung ablehnte und die Extraktion aller pulpitischer Zähne forderte. Welche Bedeutung der fokalen Infektion von klinischer Seite an der MAYO-Klinik beigemessen wurde, geht u. a. aus dem Ausspruch von CHARLES MAYO hervor: „Die Chirurgie des Magen- und Darmgeschwürs beginnt an den Zähnen“.

ROSENOW verwirft jede Wurzelbehandlung, da er bei seinen Untersuchungen die Spitzen sämtlicher pulpenlosen Zähne infiziert fand; er vertritt den Standpunkt, daß die Entfernung *jedes* pulpenlosen Zahnes aus *therapeutischen* Gründen bei *Patienten* notwendig sei, aber auch bei *Gesunden* aus *prophylaktischen* Gründen gefordert werden müsse, da der tote Zahn einen locus minoris resistentiae darstelle.

Auch diejenigen devitalisierten Zähne, die ein negatives Röntgenbild aufweisen, sollen entfernt werden, da sie nach Ansicht von ROSENOW sehr gefährlich werden *können*.

Er fordert auch dann die Extraktion von pulpentoten, infizierten Zähnen, wenn deren Infektionserreger im Tierversuch eine elektive Lokalisationsfähigkeit vermissen ließen, da die Möglichkeit bestehe, daß die Keime eine Virulenzsteigerung erfahren und ein elektives Lokalisationsvermögen gewinnen.

ROSENOW weist darauf hin, daß die therapeutischen Resultate der Gründlichkeit parallel gingen, mit der das von ihm geforderte Prinzip, *alle* infizierten Herde zu entfernen, zur Durchführung gekommen war. Häufig trat klinisch eine Besserung erst auf, wenn alle Herde eliminiert waren, aus denen sich Streptokokken züchten ließen, welche im Tierversuch ein gutes Lokalisationsvermögen zeigten.

Das Ausbleiben therapeutischer Erfolge führt ROSENOW auf fehlerhafte Zahnbehandlung, Übersehen dentaler Infektionsherde oder Entwicklung neuer Herde zurück. Tonsillektomie ohne Entfernung infizierter Zähne sei nutzlos.

Überzeugende Beispiele von Erfolgen sah er durch Beseitigung *aller* Foci und durch den gleichzeitigen Gebrauch von *Vaccine*; der therapeutische Effekt der Focusentfernung wurde wesentlich unterstützt durch die Verwendung von Vaccinen aus Streptokokkenstämmen, die aus sekundären korrespondierenden Herden im Tierkörper gewonnen waren, also ein gutes elektives Lokalisationsvermögen besaßen.

Die Beobachtung, daß Krankheitserscheinungen nach Entfernung eines Focus verschwanden, stellt aber auch nach Ansicht ROSENOWS keinen direkten Beweis dar. Es sei erforderlich, in solchen Fällen die Annahme einer ätiologischen Rolle der Infektionsherde experimentell zu erhärten; das kann auf

dem Wege des Tierversuches geschehen; erst durch den Nachweis eines positiven Tierversuches, d. h. durch die Erzeugung eines sekundären Herdes an entsprechenden Organen, werde ein weiterer wichtiger Anhaltspunkt für einen kausalen Zusammenhang gewonnen.

PRECHT weist darauf hin, daß die großen therapeutischen Erfolge, die angeblich durch rücksichtslose Beseitigung infizierter Foci an der MAYO-Klinik erzielt werden, sich möglicherweise durch die Eigenart des Krankenmaterials erklären; es handelte sich meist um anderweitig erfolglos vorbehandelte, schwerkranke Patienten, bei denen erst in Rochester fokale Infektionen als Krankheitsursache festgestellt wurden; durch die Entfernung der Herde wurde dann endlich die Möglichkeit zu einer Heilung oder Besserung geschaffen.

Besonders eindrucksvoll wurden mir in Rochester die Erfolge geschildert, die bei Patienten mit ulcerativer Colitis beobachtet waren. BARGEN berichtete über 100 derartige Fälle von chronischer Colitis, bei denen die Extraktion infizierter Zähne unter gleichzeitiger Vaccinebehandlung zu folgenden Ergebnissen führte: von 100 Patienten wurden 50 geheilt, 30 gebessert, 18 blieben unbeeinflusst, 2 starben; 46 hatten pulpulose Zähne; bei 20 von diesen trat unmittelbar nach Extraktion der Zähne — ohne jede andere Therapie — Heilung ein.

Große Bedeutung für den Erfolg wird, wie schon eben erwähnt, der *Auto-vaccinetherapie* zugemessen.

ROSENOW verwandte Vaccinen verschiedener Art. Sie bestanden entweder aus abgetöteten 24 stündigen Glucosehirnbouillon- oder Pankreasbouillonkulturen oder aus Kochsalzaufschwemmungen von ungewaschenen sedimentierten Streptokokken bzw. solchen, die verschieden lange in dichter Aufschwemmung in Glycerol aufbewahrt waren. Die Vaccine wird subcutan in steigenden Dosen ein- oder zweimal wöchentlich injiziert, beginnend mit 0,1 ccm oder etwa 200 Millionen Keimen und steigend um 0,1—1 ccm bis zu etwa 200 Milliarden Keimen, unter der Voraussetzung, daß die Reaktion des Patienten gering bleibt.

Über die therapeutischen Erfolge ROSENOWS orientiert die nachfolgende Tabelle:

Tabelle 4. Resultate der Entfernung von Infektionsfoci und der Anwendung von Vaccine, die aus Streptokokken mit elektiver Lokalisationsfähigkeit hergestellt war.

Vaccine	Nicht alle Foci entfernt				Alle Foci entfernt			
	Fälle	Ge- bessert %	Unver- ändert %	Ver- schlech- tert %	Fälle	Ge- bessert %	Un- verändert %	Ver- schlech- tert %
Angewandt	39	26	46	28	216	61	17	22
Nicht angewandt	28	21	32	47	75	54	27	19

3. Untersuchungstechnik.

Da die bakteriologischen Befunde ROSENOWS und die Tierversuche die Hauptstütze der fokalen Infektion darstellen, Tierexperimente aber in größerem Maßstabe bei uns bisher nicht durchgeführt wurden, ist es berechtigt, auf

die im Laboratorium von ROSENOW übliche Untersuchungstechnik sowie auf die Handhabung der Tierversuche näher einzugehen¹.

Tonsillen. Bei bakteriologischen Untersuchungen der Tonsillen *in situ* ist zwischen der Oberflächenflora und dem Keimgehalt der Crypten zu unterscheiden. Erfahrungsgemäß sind die kulturellen Befunde der Tonsillenoberfläche und des Crypteninhaltes häufig recht verschiedenartig; diese Tatsache wird unter anderem durch die variierenden Angaben über die Häufigkeit von hämolytischen Streptokokken „in den Tonsillen“ illustriert. ROSENOW legt großen Wert darauf, Material aus den Crypten zur Untersuchung zu erhalten. Er geht so vor, daß er mit einem kleinen sterilen Spiegel, ähnlich einem Kehlkopfspiegel, unter Verwendung künstlichen Lichtes — er benutzt eine schmale elektrische Lampe, an der ein Spatel befestigt ist — genau die Tonsillen betrachtet und vom Rande her rings um die Tonsillen einen Druck auf das tonsilläre Gewebe ausübt; der auf diese Weise herausgepreßte Crypteninhalt wird mit dem Spiegel aufgenommen, dann mit einem Wischer in Kochsalz übertragen oder mit einem Wischer von den Tonsillen entfernt. Es sollen beide Tonsillen in dieser Weise untersucht werden. Die Kochsalzsuspension des Crypteninhaltes wird dann kulturell verarbeitet.

Kommen *operativ entfernte* Tonsillen zur Untersuchung, so wird ein kleines Stück der Tonsille, die zunächst in steriler Kochsalzlösung aufgefangen war, excidiert und in einem sterilen Mörser mit Sand unter Zusatz von Kochsalzlösung zerrieben; die auf diese Weise erhaltene Gewebsaufschwemmung überträgt man mit einer Capillarpipette auf die verschiedenen Nährböden.

Zähne. Die Gewinnung des Materials erfolgt entweder vom *extrahierten Zahn* bzw. von der *resezierten Wurzelspitze* oder vom *Zahn in situ*.

Um bei *extrahierten Zähnen* wirklich einwandfreie bakteriologische Resultate zu erzielen, ist es erforderlich, strengste Sterilität zu wahren. Der Mund soll zunächst mit desinfizierenden Flüssigkeiten gespült werden; alle äußeren Verunreinigungen des Zahns (Zahnstein) sind vorher möglichst zu entfernen. Nachdem das Operationsfeld durch Watterollen trocken gelegt ist, sind Zahn und Zahnfleisch mit Watte und Alkohol zu reinigen und die Umgebung des Zahns mit Jodtinktur zu desinfizieren. Dann erst soll der Zahn mit steriler Zange extrahiert werden. Haftet der Wurzelspitze ein Granulom an, so wird sie samt dem Granulom mittels steriler scharfer Schere sofort abgetrennt, in ein kleines, sterile Kochsalzlösung enthaltendes Glasröhrchen übertragen und 15 Minuten im Schüttelapparat geschüttelt, damit die an der Wurzelspitze festsitzenden bakterienhaltigen Gewebsteilchen aufgeschlossen werden. Die auf diese Weise gewonnene Suspension wird unmittelbar nach dem Schütteln zu Kulturen verarbeitet.

Bei *Wurzelspitzenresektionen* wird in derselben Weise verfahren. Das Operationsfeld ist auch hier auf das Sorgfältigste mit Alkohol und Jodtinktur zu desinfizieren. Die resezierte Spitze mit dem Granulom wird ebenfalls in Kochsalzlösung im Schüttelapparat eine Viertelstunde geschüttelt. Es empfiehlt sich, im Anschluß an die Desinfektion das gereinigte Operationsfeld vor der Operation — zur Kontrolle auf Sterilität — bakteriologisch zu untersuchen (Abstrich mit Wischer).

In der gleichen Weise sind *kleine Knochenpartikelchen* vom Kiefer auf ihren Keimgehalt zu prüfen. Die Gefahr einer Verunreinigung ist aber hierbei ziemlich groß.

Material aus dem Nasenrachenraum soll durch Wattebausch oder Aluminiumdraht in der Weise entnommen werden, daß man hinter dem Gaumen möglichst weit in die Höhe geht.

Kulturen. Als Kulturen verwendet ROSENOW bestimmte Nährmedien, die dem schwankenden Sauerstoffbedürfnis der Bakterien weitgehend Rechnung tragen. Es handelt sich um zwei spezielle Nährböden, *Glucosehirnbrühe* und *Glucosehirnagar*. Die Reagensröhrchen besitzen eine Länge von 20 cm und einen Durchmesser von 1,5 cm.

Glucosehirnbouillon (Glucose Brain Broth)².

¹ Vgl. auch J. L. APPLETON: Dent. Cosmos 1924, Nr 3.

² Die Reagenzien sind von der Digestiv-Ferment-Company, Detroit, Mich. U.S.A. zu beziehen.

Zusammensetzung:

Aqua dest.	1000 cem
Bacto Broth (getrocknet)	8 g
Kochsalz	{ 8 g
Glucose	{ 2 g
Fuchsinindicator	10 g
NaOH	1 cem

Herstellung: 1000 g destilliertes Wasser werden bis zur Lösung der Bacto Broth und des Kochsalzes erhitzt; dann setzt man 2 g chemisch reine Glucose hinzu, ferner nach dem Abkühlen 10 cem Andrades Fuchsinindicator. Titration auf P_h 7,4; dann verteilt man die Brühe auf Reagensgläschen und fügt zu jedem Glas 3 oder 4 kleine Stücke Kalbsgehirn (von je 1 g) und ein paar kleine Stücke von Calciumcarbonat in Gestalt von kleinen Marmorstückchen hinzu. Sterilisation im Autoklaven. Zusatz von Ascites, Serum oder Blut ist im allgemeinen nicht notwendig, sondern empfiehlt sich nur für besondere Fälle.

Glucosehirnagar (sog. soft agar).

Zusammensetzung:

Mageres Rindfleisch	1 Pfund
Wasser	1000 cem
Agar	4 g
Glucose	2 g
Fuchsinindicator	2,5 cem

Herstellung: Wasser und Rindfleisch werden 20 Minuten gekocht, dann durch Gaze-filter filtriert; Auffüllung auf 1 Liter, Titration auf P_h 7,4; erneutes Kochen; Zusatz von 4 g pulverisiertem Agar; weiteres Erhitzen, bis der Agar geschmolzen ist. Zusatz von Glucose und nach dem Abkühlen von Fuchsinindicator; Abfüllen in Reagensgläschen; zu jedem Reagensglas werden ebenfalls 3—4 kleine Stücke Kalbsgehirn und einige kleine Stücke von Marmor hinzugesetzt; Sterilisation im Autoklaven.

Durch die Hirnsubstanz soll die Sauerstoffspannung im unteren Teil der Röhren soweit herabgesetzt werden, daß sich Anaerobier darin gut entwickeln können. Die Marmorstückchen sollen eine konstante Reaktion gewährleisten.

Das Wachstum der Keime beginnt am Boden der Reagensgläser und schreitet langsam nach oben fort.

Die Glucosehirnbrühe soll für das Studium der elektiven Lokalisationsfähigkeit der Streptokokken besonders günstig sein, doch gestattet sie kein Urteil über die Zahl der zur Entwicklung gekommenen Keime und ist für Dauerkulturen ungeeignet; bei Mischkulturen ist auch kein Überblick über das Mengenverhältnis der verschiedenen Keimarten möglich.

Die eben erwähnten Nachteile haften dem Glucosehirnagar nicht an; gelegentlich sind allerdings auch hier die Kolonien sehr klein oder nur auf die direkte Umgebung der Hirnstückchen beschränkt, so daß sie auch im Hirnagar übersehen werden können; ferner kann bei sehr reichlichem Wachstum die Agarsäule den Eindruck einer negativen, aber getrüben Kultur machen.

Der Hauptvorteil des Hirnagars soll darin bestehen, daß die Streptokokken in den Tiefenkolonien ihr Lokalisationsvermögen lange bewahren, so daß Übertragungen in flüssige Medien zwecks Vornahme von Tierversuchen auch längere Zeit nach der primären Entwicklung vorgenommen werden können.

Im Einzelfall verwendet ROSENOW für die kulturelle Untersuchung des aus den verschiedenen Foci stammenden Materials folgende Nährböden:

1. Glucosehirnbrühe,
2. Glucosehirnagar,
3. Glucosehirnbrühe mit Überschichtung von Vaseline oder Paraffin zur Erzielung streng anaerober Verhältnisse,
4. Blutagarplatte nach SCHOTTMÜLLER.

Nach 24stündigem Aufenthalt im Brutschrank bei 37 Grad erfolgt die Prüfung der Kulturen auf Bakterienwachstum. Es wird zuerst ein nach GRAM gefärbter

Ausstrich aus der Glucosehirnbrühe mikroskopisch auf das Vorhandensein von Diplokokken und Streptokokken untersucht; lassen sich in dem Präparat reichlich Diplokokken und Streptokokken nachweisen, so wird der Befund als ausreichend betrachtet, um diese Kultur für den Tierversuch zu verwenden. Sind mehr Staphylokokken oder gramnegative Keime zur Entwicklung gelangt, so werden die Kulturen nicht zur Injektion benutzt. Die Agarkultur dient zur Schätzung der primär gewachsenen Kolonien; die Blutagarplatte soll schnell über die Art der Keime, insonderheit über das Vorhandensein hämolysierender Kolonien einen Überblick geben.

Tierversuche. Die Infektion der Tiere erfolgt gewöhnlich intravenös mit großen Mengen Glucosehirnbrühe, 6—8—10 ccm. Zur Kontrolle und zu Vergleichszwecken werden die Injektionen an zwei Kaninchen vorgenommen und am nächsten und übernächsten Tage wiederholt; da nur frische Kulturen verwendet werden sollen, müssen am 2. und 3. Tage von der Primärkultur Übertragungen vorgenommen werden. Die Tiere erhalten also an drei aufeinanderfolgenden Tagen je eine intravenöse Injektion. Nach einer anderen Angabe ROSENOWS brauchen die Injektionen nicht wiederholt zu werden; in seltenen Fällen werden an einem Tage mehrere Injektionen vorgenommen.

Entsprechend der verschiedenartigen Flora in manchen Herden — z. B. in Tonsillen, Zähnen, Prostata — erhält man nicht immer Reinkulturen; ROSENOW verwendet aber ohne Bedenken auch Mischkulturen, falls andere Keime zahlenmäßig gegenüber Streptokokken und Diplokokken nicht zu sehr überwiegen, da nach seiner Überzeugung diejenigen Keime, auf die er besonderen Wert legt, nämlich solche mit elektivem Lokalisationsvermögen, in der Mischkultur mit enthalten sind.

Es werden im allgemeinen die 18—24 Stunden alten flüssigen *Primärkulturen* injiziert, manchmal auch *Reinkulturen* von Einzelkolonien aus Glucosehirnagar und gelegentlich *Unterkulturen*, die sehr rasch hintereinander, 4—6mal in 24 Stunden, von der Primärkultur angelegt waren. Dagegen sind *Unterkulturen* von Kolonien, welche zunächst aerob auf Blutagar sich entwickelt hatten, nicht zu empfehlen, da sie gewöhnlich negative Resultate geben.

Mit den Erstkulturen, die oft Mischkulturen darstellen, erzielte ROSENOW hinsichtlich der spezifischen Lokalisation „ziemlich gute Resultate“, er gibt aber zu, daß er den *besten Erfolg mit Reinkulturen erhielt, welche aus spezifischen Krankheitsherden anderer Tiere isoliert waren*. Diese Krankheitsherde waren dadurch erzeugt, daß die Versuchstiere entweder Mischkulturen aus offenen Infektionsherden oder Streptokokkenreinkulturen aus Krankheitsherden von Patienten erhalten hatten.

Der Grad der Beeinflussung der einzelnen Kaninchen ist je nach Art und Virulenz der Streptokokken und je nach der Widerstandsfähigkeit der einzelnen Tiere verschieden. Häufig erliegen die Kaninchen schon der ersten massigen Injektion; oft zeigen sie nach der ersten oder zweiten Einspritzung, häufig auch erst nach der dritten Krankheitserscheinungen. Gewöhnlich werden sie dann, wenn sie irgendwelche Krankheitssymptome erkennen lassen, experimentell mit Äther getötet und sofort sezziert.

Wichtig ist der Zeitpunkt der experimentellen Tötung solcher Tiere, welche die Injektionen zunächst ohne äußerlich nachweisbare Beeinflussung überstanden haben. Hier ist eine tägliche Untersuchung und Beobachtung notwendig. Bleiben solche Tiere während einer 4—5tägigen Beobachtungszeit nach der

Injektion frei von wahrnehmbaren Veränderungen, so empfiehlt es sich, auch diese anscheinend gesunden Tiere zu töten und zu sezieren.

Bei der *Sektion* wird aus Leber, Niere und Milz mittels eines kleinen Bohrers in situ Material entnommen; die Nährböden werden mit den an dem Bohrer haftenden Gewebsteilen beimpft. Herz, Gallenblase und Gelenke sind mit steriler Capillarpipette zu punktieren; die Punktate werden sofort kulturell verarbeitet.

Außer der intravenösen Injektion sind auch andere Impfmethode erfolgreich zur Anwendung gekommen; so die intraperitoneale Applikation, die intratracheale Impfung, die Instillation von Streptokokkenaufschwemmungen in Öl in den Magen und vor allem die intracerebrale Injektion. Die hierbei verwendeten Infektionsdosen sind quantitativ erheblich kleiner.

Zur Erzielung charakteristischer Lokalisationen im Zentralnervensystem ist die *intracerebrale* Infektion erfolgversprechender als die intravenöse. ROSENOW verwendet hierzu gewöhnlich keine Kulturen, sondern Kochsalzaufschwemmungen des infektiösen Materiales, das durch Auspressen der Tonsillen, durch Abstriche vom Nasenrachenraum und durch Aspiration aus den Nebenhöhlen gewonnen wird.

Entscheidend für den Erfolg im Tierversuch waren nicht nur die richtigen Kulturmethode und die vorschrittmäßige Technik, sondern auch der Allgemeinzustand, in dem sich der Patient zur Zeit der Entnahme des Kulturmaterials (Tonsilleninhalte, Pulpeninhalte usw.) befand.

Mit Kulturen aus Material, das während einer akuten Erkrankung oder während der Exacerbation eines chronischen Leidens gewonnen war, konnte in einem höheren Prozentsatz der Fälle eine elektive Lokalisation erzielt werden, als mit solchen, die zur Zeit eines latenten Stadiums angelegt waren.

Devitalisation von Zähnen. Die Devitalisierung von Zähnen und die Infektion der Wurzelkanäle dieser Zähne bei *Hunden* stellen einen anderen Modus dar, die Lokalisationsfähigkeit der Streptokokken zu prüfen. Man läßt die Hunde 12 Stunden hungern und narkotisiert sie nach einer von HARDENBERG und MANN angegebenen Inhalationsmethode; dann kommen die Tiere auf den Operationstisch und werden mit Äther tracheal weiter narkotisiert. Die Zähne werden mit Ausnahme der zu behandelnden Eckzähne mit Cofferdam abgedeckt. Es erfolgt sodann Reinigung der Eckzähne mit 75%igem Alkohol; im Anschluß daran knipst man die Krone etwa in der Mitte zwischen Zahnfleischrand und Spitze mit einer scharfen sterilisierten Zange ab. Mit sterilen Bohrern wird dann die Pulpahöhle eröffnet, der Nerv entfernt und eine Kultur von Streptokokken, deren elektive Fähigkeiten vorher im Kaninchenversuch festgestellt sind, mit steriler Capillarpipette in den Pulpakanal instilliert. Darauf verschließt man den Kanal mit Guttapercha und füllt den Zahn selbst mit Kupferamalgame.

Zusammenfassung. Die Erzeugung einer spezifischen elektiven Organlokalisierung ist nach Ansicht von ROSENOW von folgenden Bedingungen abhängig:

1. Verwendung der oben genannten Medien, die eine verminderte Sauerstoffspannung gewährleisten;
2. *frühzeitige* Injektion frischer, nur 24 Stunden alter Kulturen;
3. sorgfältige Untersuchung der Versuchstiere, auch wenn sie keinen kranken Eindruck machen;
4. Verwendung *junger* Kaninchen.

In ungeeigneten Nährböden und nicht mehr frischen Bouillonkulturen soll die Fähigkeit zur elektiven Lokalisation sehr bald verloren gehen. Ältere Tiere sind für die in Frage stehenden Versuche unbrauchbar.

4. Nachuntersuchungen.

Bei der großen praktischen Bedeutung und der Vielseitigkeit der Probleme, die durch die Theorie der fokalen Infektionen aufgerollt wurden, ist es

verständlich, daß die Lehre ROSENOWS und BILLINGS die Veranlassung zu zahlreichen bakteriologischen, tierexperimentellen und klinischen Arbeiten wurde und zu einer fast unübersehbaren Zahl von Publikationen geführt hat.

In der Auffassung der verschiedenen Autoren und in den Ergebnissen ihrer Untersuchungen traten die schärfsten Gegensätze in Erscheinung; die Differenzen bestehen noch heute fort und eine Einigung auf mittlerer Linie zwischen Anhängern und Gegnern der ROSENOWschen Lehre, wie häufig behauptet wird, ist bis jetzt nicht erzielt worden.

In Deutschland wurden die Arbeiten von ROSENOW und BILLINGS zunächst bekannt durch eine Schrift des Physiologen MARTIN FISCHER, der in maßlosen Übertreibungen die Ergebnisse der Untersuchungen amerikanischer Ärzte, Zahnärzte und Bakteriologen übermittelte.

1921 ist zuerst SCHOTTMÜLLER den unhaltbaren Ansichten FISCHERS energisch entgegengetreten.

Während in den nächsten Jahren nur vereinzelte Autoren dem Problem ihre Aufmerksamkeit zuwandten (FALTA, ANTONIUS und CZEPA, WEISER, LÖFFLER, ALLERHAND, SCABO), ist in der letzten Zeit das Interesse von Ärzten und Zahnärzten an diesen Fragen ständig im Zunehmen begriffen (ADLOFF, PRECHT, PROELL, GINS, RIHA, WEBER, PESCH u. v. a.).

Die aus der Feder ALLERHANDS stammende Arbeit gibt eine umfassende Übersicht über die ganze Lehre der fokalen Infektion bis zum Jahre 1924; sie enthält viele Angaben über bakteriologische, klinische und anatomische Untersuchungsbefunde und ein ausführliches Literaturverzeichnis und ist für jeden, der sich mit dem Problem fokaler Infektionen befassen will, von Wert. Dasselbe gilt von der ausgezeichneten Studie LÖFFLERS, deren Lektüre angelegentlichst empfohlen sei. Einen besonderen Hinweis verdienen ferner die kritischen Referate von GINS in den Fortschritten der Zahnheilkunde (MISCH). Die mannigfachen Arbeiten PRECHTS enthalten Erfahrungen aus seiner Tätigkeit im Laboratorium von ROSENOW und in dem Zahnärztlichen Institut der MAYO-Klinik.

Aus der Tatsache, daß auf dem 42. Kongreß für Innere Medizin im Jahre 1930 die Frage der fokalen Infektionen als Hauptthema behandelt wurde, wobei ROSENOW persönlich neben PÄSSLER als Kliniker und BIELING als Serologen über seine Lehre berichtete, geht hervor, wie sehr man heute auch von seiten der Internisten an der Klärung des Problems interessiert ist.

Einzelheiten aus den Arbeiten der oben genannten Autoren und aus den Referaten und Diskussionen auf dem eben erwähnten Kongreß werden im Rahmen der folgenden Darstellung mehr oder weniger ausführlich berücksichtigt werden. Zunächst geben wir eine Übersicht über die bisher vorliegenden bakteriologischen, tierexperimentellen und klinischen Arbeiten der letzten Jahre.

Frequenz. Die Angaben über die Häufigkeit von Infektionsherden variieren erheblich. HOWE fand bei der Untersuchung von 50 000 Kindern, daß 40 000 entzündliche Veränderungen an den Zahnwurzeln aufwiesen. IRONS sah in 44% bei 124 Patienten mit verschiedenen Krankheiten infizierte Zähne. WEISER gibt an, daß sich in unserer Bevölkerung bei etwa 90% krankhafte Befunde an den Zähnen feststellen lassen.

Nach einer Tabelle von MOLT fand man bei 1417 Patienten der MAYO-Klinik folgende Prozentzahlen kranker Zähne:

Tabelle 5.

Krankheiten	Prozentsatz der infizierten Zähne
Magenleiden	90,2
Duodenale und gastrische Geschwüre	92,0
Schwache Allgemeinkonstitution	86,6
Arthritis	87,8
Myositis	89,5
Herzerkrankung	88,1
Nierenerkrankung	92,9
Rückenschmerz	88,7
Kopfweh	88,0
Neuritis	90,0
Gallenblasenerkrankung	91,5
Anämie	92,5
Kropf	87,5
Gehörstörung	94,7
Verschiedene Erkrankungen	87,3

Keimflora. Die bakteriologische Literatur, die sich mit dem Keimgehalt der dentalen Herde befaßt, stammt zum großen Teil aus Amerika; da bei der Mehrzahl der Untersuchungen Streptokokken isoliert wurden, sollen die bakteriellen Befunde, die in den Wurzelkanälen pulpaloser Zähne, in periapikalen Abscessen sowie in Granulomen erhoben wurden, ausführlicher mitgeteilt werden.

ROSENOW fand, wie schon erwähnt, die Wurzelkanäle aller devitalisierten Zähne mit Streptokokken infiziert.

Dagegen betonte CRISTOPHE, daß nicht in jedem wurzelkranken Zahn und nicht in jedem Granulom Streptokokken nachweisbar seien, und daß der Beweis noch nicht erbracht sei, daß nur Streptokokken in der Ätiologie der fokalen Infektionen eine Rolle spielen.

HADEN gab 1925 einen Überblick über die Untersuchung von 1307 Zähnen mit lebender und toter Pulpa; er unterscheidet je nach der Zahl der in Glucosehirnagar zur Entwicklung gekommenen Kolonien und unter Berücksichtigung des Röntgenbefundes bei den devitalisierten Zähnen 4 Gruppen (steril, 1—9, 10—99, 100 u. m. Kolonien). Die Resultate sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich.

Tabelle 6.

Gruppe	Zahl der Fälle	Koloniezahl in der Agarkultur in %			Steril in Bouill.
		1—9	10—99	100 u. m.	
1. Vitale Zähne	392	14	5	1	46
2. Devitalisierte ohne Röntgenbefund	490	54	44	24	18
3. Devitalisierte mit Röntgenbefund	425	70	63	44	9
4. Alle devitalisierten	915	51	51	33	14

Aus der Zusammenstellung geht hervor, daß in der Gruppe der pulpalosen Zähne mit positivem Röntgenbefund 44% eine große Kolonienzahl aufwiesen und nur 9% steril waren. Bei den Zähnen mit lebender Pulpa waren über 46% der Wurzeln steril und nur 1% zeigte mehr als 100 Kolonien. Die Untersuchungen lassen einen wesentlichen Unterschied zwischen vitalen und devitalisierten Zähnen bezüglich des Bakteriengehaltes erkennen.

Während in dieser Tabelle keine Angaben über die Art der Bakterien enthalten sind, bringt HADEN 1926 eine weitere Übersicht über genau differenzierte bakteriologische Befunde. Er unterscheidet auch hier zwischen Infektionen des vitalen und pulpatoten Zahns (mit positivem und negativem Röntgenbefund) (vgl. Tabelle 7).

Es ist hervorzuheben, daß die pulpalosen Zähne ohne Röntgenbefund fast in demselben Verhältnis infiziert waren wie diejenigen mit radiologisch nachweisbaren Veränderungen. Die Differenzierung der anhämolysierenden Streptokokken wurde nach dem Verfahren von HOLMAN durchgeführt. Auffallend ist der hohe Prozentsatz von *Streptococcus faecalis* (47,5%).

Tabelle 7.

Keimart	Lebend	Pulpalos		Im ganzen	
		röntgenologisch		Zahl	%
		negativ	positiv		
<i>Streptococcus faecalis</i>	19	64	62	145	47,5
<i>Streptococcus mitior</i> (<i>viridans</i>) . . .	14	24	25	63	20,7
<i>Streptococcus salivarius</i>	15	14	15	44	14,4
<i>Streptococcus non haemol.</i> I	5	16	8	29	9,6
<i>Streptococcus non haemol.</i> II	3	6	4	13	4,3
<i>Streptococcus non haemol.</i> III	0	3	1	4	1,3
<i>Streptococcus ignavus</i>	0	4	3	7	2,3
Zusammen	56	131	118	305	100,0

RICKERT und HADLEY fanden von 74 pulpalosen Zähnen 58% infiziert, 42% steril; diese Befunde stehen im Gegensatz zu den Untersuchungen ROSENOWS; es waren in der Hauptsache hämolysierende und nicht hämolysierende Streptokokken, unter letzteren in einem großen Prozentsatz *Streptococcus viridans*, daneben aber auch *Staphylococcus albus*, *Bacillus Friedländer* und diphtheroide Bacillen nachweisbar.

A. NICHOLS untersuchte 68 Wurzelkanäle und 34 Granulome; von den ersteren waren 14 steril, 2 enthielten hämolysierende und 45 grünwachsende Streptokokken (meist *Streptococcus viridans* und *Streptococcus non haemolyticus* II). Von den Granulomen war eins steril, 4 enthielten hämolysierende, 27 grüne Streptokokken (*Streptococcus viridans* und *Streptococcus salivarius*). Die Viridansstämme besaßen im allgemeinen eine geringe Virulenz, es wurden aber insofern gewisse Differenzen beobachtet, als die aus den Granulomen gezüchteten Streptokokken sich öfter virulent erwiesen als solche aus den Wurzelkanälen.

APPLETON, BRYANT und ZEBLEY differenzierten die bei Untersuchungen von 193 Granulomen gefundenen Streptokokken nach ihrem Wachstum auf Blutagar; sie fanden 154mal Streptokokken vom α -Typ, 10mal vom β -Typ, 7mal vom γ -Typ, 8mal vom δ -Typ.

FRASER und GLYNN sehen in dem *Streptococcus viridans* den wichtigsten Erreger periapikaler Infektionen.

WILKINSON stellte bei 253 chronischen Entzündungsherden an Zahnwurzeln in 88,5% verschiedene Arten von Streptokokken fest.

LESBRE und GRANDCLAUDE fanden bei 40 Granulomen und 15 Alveolarpyorrhoeen regelmäßig Streptokokken, darunter zweimal hämolysierende; einzelne Stämme stellten Übergangsformen zwischen *Streptococcus viridans* und Enterokokken dar. Eine genaue Differenzierung der Stämme auf Grund des Kohlehydratspaltungsvermögens gelang nicht. Bei zwei Fällen von Endocarditis maligna züchteten die Verfasser aus kranken Zähnen und aus dem Blute identische Stämme, mit denen im Kaninchen durch intravenöse Injektionen eine Endocarditis erzeugt werden konnte.

WEBER und PESCH untersuchten 119 Granulome (56 latente und 63 mit positivem klinischen Befund). Sämtliche Granulome waren infiziert, 118mal mit Keimen aus der Gruppe der Streptokokken, Pneumokokken und Enterokokken, 12mal auch mit hämolysierenden Streptokokken. Die grünwachsenden Streptokokken konnten nicht genau differenziert werden. In 53 Granulomen wurden Streptokokken, in 28 pneumokokkenartige Stämme (Enterokokken?) und in 25 gleichzeitig Bakterien aus beiden Gruppen gefunden. Die latenten Granulome enthielten Viridans und enterokokkenartige Stämme; bei den Granulomen, welche klinisch *akute* Symptome boten, waren neben den eben erwähnten Erregern auch noch *hämolysierende* Streptokokken nachweisbar.

SHANDALOW fand in der Mehrzahl der Fälle von infizierten Zähnen *Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis* und *Streptococcus salivarius*; die Stämme besaßen die Fähigkeit zur elektiven Ansiedlung an bestimmten Geweben.

STRAHL prüfte die Wurzeln von 60 periodontitisch erkrankten Zähnen und fand 59mal Bakterien verschiedener Art: Streptokokken 48mal; Staphylokokken 23mal, Stäbchen 21mal, Kokken 23mal; bei anaerober Züchtung wurden 3mal obligat anaerobe Stäbchen und 16mal fakultativ anaerobe Streptokokken nachgewiesen. Die Streptokokkenstämme ließen sich folgendermaßen differenzieren: *Streptococcus pyogenes haemolyticus*: 27,2%, *Streptococcus viridans*: 22,7%, *Streptococcus mucosus*: 7,5%; *Streptococcus putrificus* war 4mal, *Pneumococcus* 1mal nachweisbar. In 34,8% war mit Hilfe der angewandten Methoden eine Identifizierung bzw. eine Eingruppierung nicht durchführbar.

Bemerkenswert ist bei den Befunden von STRAHL, daß es sich meist um *Mischinfektionen* gehandelt hat; der Nachweis der Keime gelang auch oft nicht unmittelbar, sondern erst nach Anreicherung in Bouillon oder Leberbouillon. Die hohe Prozentzahl hämolysierender Streptokokken ist ungewöhnlich.

PROELL und STICKL isolierten aus Wurzelspitzen mit Granulomen 23mal Streptokokken, aus solchen ohne Granulome 59mal, aus Alveolarpyorrhoe 58mal; Sterilität wurde in der ersten Gruppe 16mal, in der zweiten 23mal und in der dritten 9mal beobachtet. In einer besonderen Reihe von Fällen mit inneren Erkrankungen, bei denen an die Möglichkeit eines ätiologischen Zusammenhanges mit dentalen Infektionsherden gedacht werden konnte, wurden 120mal Streptokokken isoliert gegenüber 33 sterilen Befunden.

Die Streptokokken wurden meist in *Reinkultur* nachgewiesen. Die meisten Stämme verhielten sich wie *Streptococcus lactis* (HEIM), viele andere konnten nicht näher differenziert werden. Unter 307 Streptokokkenstämmen fanden sich 6mal hämolysierende Streptokokken.

MEMMESHEIMER und SCHMIDHUBER unterzogen 66 Patienten mit Hauterkrankungen, darunter 33 mit Ekzem, einer eingehenden Untersuchung; bei letzteren bestanden in 78,7, bei den ersteren in 51,5% Infektionsherde an den Zähnen. Die bakteriologische Prüfung ergab meist den Milchsäurestreptokokken ähnliche Streptokokken, in 3 Fällen *Streptococcus viridans* und *Streptococcus pyogenes haemolyticus*.

BACK fand in 56 Granulomen bei Iridocyclitis Streptokokken und Staphylokokken, BARBER und ROBERTS züchteten aus infizierten Zähnen bei Hauterkrankungen vornehmlich hämolysierende Streptokokken, KOLLMER neben hämolytischen Streptokokken Stämme von *Staphylococcus aureus*; SEMON isolierte bei 5 Fällen von Erythema multiforme, Urticaria chronica, Furunkulose und Prurigo grünwachsende oder hämolysierende Streptokokken. BULLEID fand meist anhämolytische Streptokokken und *Streptococcus viridans*.

Ausgedehnte neuere Untersuchungen über die Rolle der Streptokokken bei Mundhöhlen- und Zahnerkrankungen sind von THOMSON und THOMSON vorgenommen worden. Bei Zahnwurzelkrankungen sind nach ihrer Ansicht hauptsächlich Streptokokken ätiologisch wirksam, vornehmlich nicht hämolysierende; bei der Differenzierung auf Grund des Wachstums auf dem Crowe-Blutagar und mit Hilfe der Mikrophotographie wurden 8—16 verschiedene Varietäten festgestellt.

PRECHT konnte nicht bestätigen, daß alle pulpatoten Zähne, wie ROSENOW behauptet, infiziert sind. Er untersuchte allerdings nur Material, das durch Wurzelspitzenresektion gewonnen war, während ROSENOW seine Untersuchungen nur an extrahierten Zähnen vorgenommen hatte; PRECHT glaubt, die differierenden Ergebnisse damit erklären zu können, daß es unmöglich sei, das Schleimhautgebiet um den Zahnhals zu sterilisieren und bei der Extraktion von Zähnen Schmierinfektionen zu vermeiden. Wir können dieser Ansicht von PRECHT nicht beipflichten; es war uns in einer großen Zahl von Fällen bei der bakteriologischen Untersuchung extrahierter Zähne möglich, Reinkulturen aus dem der Wurzelspitze anhaftenden Granulomgewebe zu erzielen.

Gemeinsam mit PFLÜGER angestellte Untersuchungen hatten eine möglichst genaue Differenzierung der Bakterien zum Ziel. Das Material, welches zum großen Teil der Eppendorfer Zahnklinik entstammte, bestand

1. aus dem Inhalt infizierter Wurzelkanäle,
2. aus dem Eiter von periapikalen Abscessen,
3. aus Granulomen.

Es handelte sich um 163 Fälle. In einer Reihe von 124 Untersuchungen wurden 80mal Reinkulturen und 44mal Mischkulturen festgestellt. Geprüft wurden 212 Kulturen.

134mal fanden sich auf Blutagar grünwachsende Diplokokken und Streptokokken, die trotz vielseitiger Versuche nicht näher differenziert werden konnten. Im übrigen wurden nachgewiesen:

- 17mal Streptococcus polymorphus,
- 12 „ Enterokokken,
- 9 „ Streptococcus lactis,
- 7 „ Streptococcus viridans,
- 4 „ Streptococcus conglomeratus,
- 3 „ Staphylokokken,
- 2 „ Streptococcus longissimus,

je 1 mal Streptococcus pyogenes haemolyticus und Pneumococcus.

8 Kulturen waren steril. 14 Kulturen enthielten Stäbchen.

Sehr häufig stellten die aus *verschiedenen* Granulomen *desselben* Patienten gezüchteten Bakterien durchaus *differente* Keime dar.

Unsere Untersuchungen stimmen mit den Ergebnissen der eben genannten Autoren bezüglich der Schwierigkeit der Identifizierung der Bakterienflora der Mundhöhle überein. Es bleibt zur Zeit nichts anderes übrig, als sich mit der wenig befriedigenden Diagnose „Streptokokken aus Granulom, Pulpitis“ in vielen Fällen zu begnügen.

STEIN fand zum Teil in verschiedenen Wurzelspitzenherden bei *denselben* Patienten gleichartig wachsende Streptokokken, die sich auch im Tierversuch ähnlich verhielten. In anderen Fällen züchtete er verschiedene Streptokokkenarten; gelegentlich wurden auch Sterilbefunde erhoben.

AUSTIN und COOK nahmen bakteriologische Untersuchungen an *normalen lebenden* Zähnen vor, die bei Anfertigung von Vollgebissen entfernt werden mußten. Von 100 Fällen war nur 4mal ein spärliches Wachstum zu erzielen. In diesen Fällen waren stets benachbarte Zähne infiziert gewesen. Im Gegensatz dazu enthielten pulpalose Zähne in 89% massenhaft Streptokokken, und zwar den gleichen Prozentsatz bei positivem und negativem Röntgenbefund.

Elektive Lokalisation. Die Angaben ROSENOWs über die *elektive* Lokalisationsfähigkeit der aus fokalen Infektionen gezüchteten Streptokokken wurden von einer großen Zahl amerikanischer Ärzte bestätigt. Viele Autoren, die anfangs Gegner seiner Lehre waren, haben bei Anwendung gleichartiger Untersuchungsmethoden ähnliche experimentelle Ergebnisse erzielen können.

So haben BUMPUSS und MEISSER im Tier „Pyelonephritis, Blasenulcera und Cystitis“ hervorrufen können; das gleiche gelang HELMHOLZ und BEELER.

Von MEISSER und BROCK sind erfolgreiche Tierversuche über die verschiedenen Formen chronischer Arthritis angestellt worden.

MÖNCH versuchte, die Ätiologie der Gelenkerkrankungen bei Frauen zu klären und konnte häufig beobachten, daß sich Streptokokken, die aus der Cervix gezüchtet waren, bei Kaninchen in den Gelenken ansiedelten.

NAKAMURA erhielt mit Keimen, die aus den exstirpierten Tonsillen von Patienten mit Magen- und Duodenalulcus sowie mit Arthritis isoliert waren, in einem viel höheren Prozentsatz im Tierversuch Erkrankungen der korrespondierenden Organe als mit Streptokokken aus den Tonsillen von Patienten mit anderen Erkrankungen. GIORDANO und BARNES konnten mit Streptokokken aus pulpalosen Zähnen von Patienten mit „Ulcus, Magenblutungen und perinephritischem Absceß“ eine elektive Lokalisationsfähigkeit an den entsprechenden Organen nachweisen. BROWN bestätigte die Untersuchungen über Cholecystitis und Magenulcus. BARGEN züchtete aus Geschwüren im Colon sowie aus den Tonsillen und Zähnen von Patienten mit chronischer Colitis Diplokokken, die im Tierversuch eine spezifische Lokalisation im Colon zeigten und Blutungen, Ulcerationen sowie Diarrhöen hervorriefen. GERDINE und HELMHOLZ konnten nachweisen, daß eine epidemische Erkrankung an Duodenalulcus bei Kindern durch einen Streptococcus verursacht war, der eine besondere Affinität für das Duodenum aufwies. KENNEDY fand reichlich Streptokokken in kleinen Geschwüren des Magens und Duodenums, die als Ursache tödlicher Blutungen bei Melaena neonatorum angesehen wurden.

CANTERO sah bei bestimmten Streptokokkenstämmen, die aus Schilddrüsen isoliert worden waren, auch im Tierversuch eine Tendenz zur Lokalisation in der Schilddrüse.

HADEN, der zu den überzeugtesten Anhängern ROSENOWs gehört, hat zahllose Tieruntersuchungen vorgenommen; er erzielte dabei elektive Lokalisationen an entsprechenden Organen mit Zahnstämmen, die von Patienten mit Ulcus duodeni, chronischer Arthritis, akuter Phlebitis, Pyelonephritis, Uveitis, Encephalitis und multipler Onychie gewonnen waren.

1926 berichtet HADEN die Untersuchungsergebnisse, die an 1500 Kaninchen mit Kulturen aus infizierten Zähnen von 502 Patienten erzielt waren. 289 Tiere erlagen der Infektion innerhalb 24 Stunden, 285 Tiere zeigten bei der Sektion keinerlei pathologische Befunde; bei einem großen Teil der Kaninchen war es möglich, sekundäre elektive Lokalisationen zu beobachten. Kulturen aus Zahnherden von Patienten mit Nierenerkrankungen ergaben in 85% an den Nieren, solche aus Foci von Herzkranken in 57% und 37% am Endo- und Myokard Veränderungen; mit Zahnstämmen, die von Individuen mit Augenerkrankungen gezüchtet waren, ließen sich in 65% am Auge und mit solchen von Ulcuskranken in 57% am Magen pathologische Befunde hervorrufen.

In einer weiteren Arbeit wird mitgeteilt, daß in 82% von 40 Kaninchen, die mit Bakterien aus Zähnen von Patienten mit Herzerkrankungen infiziert waren, Herzveränderungen auftraten; im Gegensatz dazu ließen sich bei 1210 Kaninchen, denen er Bakterien injiziert hatte, welche von Patienten ohne Herzleiden stammten, nur in 22% Befunde am Herzen beobachten.

Ferner sah HADEN ein *Beispiel höchster Affinität* von Streptokokken zu bestimmten Geweben. Er isolierte in Fällen von hartnäckiger Infektion des Finger- und Zehennagelbettes aus Tonsillen und Zähnen des Patienten Streptokokken, die nach intravenöser Injektion bei Kaninchen gleichartige Infektionen an den Klauen ergaben.

MEISSER infizierte 660 Kaninchen mit Kulturen von 210 Patienten. 81 Tiere erhielten Keime aus Zahninfekten von 22 Patienten mit Ulcus ventriculi; bei 87% der Tiere traten hämorrhagische Erosionen, bei 33% Geschwüre und Blutungen des Magens in Erscheinung. Schädigungen anderer Organe waren prozentual gering. Von 110 Kaninchen, die mit Kulturen von 29 Patienten mit Pyelonephritis infiziert waren, zeigten 76% Erkrankungen der Nieren. 239 Kaninchen wurden Kulturen von 75 Patienten mit chronischer Arthritis injiziert; 67% bekamen Gelenk-, 35% Muskelaaffektionen.

Neuere Arbeiten aus ROSENOWs Institut stammen von A. C. NICKEL, der gemeinsam mit BENEDICT und v. LACKUM die Beziehung fokaler Herde in Cervix und Prostata zu entzündlichen Prozessen am Auge untersuchte. Die drei Autoren berichten über

Tierversuche mit leichthämolisierenden oder grünen Streptokokken aus Cervix und Prostata, mit denen sie in 29% von 45 Tieren (Prostatakeime) und in 31% von 16 Tieren (Cervixkeime) Veränderungen an den Augen der Kaninchen hervorrufen konnten.

In einer anderen Arbeit gibt NICKEL eine Übersicht über Tierversuche mit Streptokokken aus Zähnen, Tonsillen, Cervix und Prostata; die aus den Zähnen gewonnenen Stämme ergaben den höchsten Prozentsatz elektiver Lokalisationen.

NICKEL und HUFFORD isolierten bei Patienten mit *Magengeschwüren* sowohl aus dem Ulcus wie aus Tonsillen, infizierten Zähnen und Prostata grünwachsende Streptokokken, welche kulturell nicht von Streptokokken zu differenzieren waren, die von Patienten ohne Ulcus gezüchtet werden konnten. Nach intravenöser Injektion der erstgenannten Streptokokkenkulturen wurden in einem hohen Prozentsatz am Magen und Duodenum der Kaninchen (50—70%) Veränderungen hervorgerufen, an anderen Organen nur etwa in 3%; die zur Kontrolle intravenös injizierte Streptokokkenkulturen von gesunden Individuen wiesen keine Affinität zum Magendarmkanal auf, sondern führten in vielen Organen gleichmäßig in etwa 3—5% zu Metastasen.

JUDD, MENTZER und PARKHILL untersuchten operativ entfernte *Gallenblasen* und fanden sie nur in 14% infiziert, meist mit grünwachsenden Streptokokken. Im Tierversuch konnten bei 75% der Kaninchen Veränderungen der Gallenblase oder Infektionen der Galle hervorgerufen werden.

ILLINGSWORTH bestätigte die Versuche bei Erkrankungen der Gallenblase und konnte Streptokokken aus der Gallenblasenwand isolieren, auch wenn die Galle steril war. WILKIE faßt die Cholecystitis als eine intramurale Streptokokkeninfektion auf und bestätigte auch die spezifische Affinität dieser Keime zur Gallenblasenwand im Tierversuch.

MEISSER setzte ferner die mit ROSENOW begonnenen experimentellen Devitalisationen und Infektionen von Zähnen bei Hunden fort.

Bei 13 von 20 Hunden, deren 4 Eckzähne mit Streptokokken infiziert waren, welche aus Zahnherden von 3 Patienten mit Magengeschwür stammten, traten hämorrhagische Erosionen und bei 45% beginnende Geschwürsbildung auf.

5 von 6 Hunden bekamen nach experimenteller Infektion mit Zahnkeimen von Patienten, die an Nephritis litten, Veränderungen an den Nieren. Von 34 Hunden, deren Eckzähne mit Streptokokken aus Zähnen, Mandeln und Urin von Patienten mit Nephrolithiasis infiziert waren, erkrankten 75% an Nierensteinen. Die Streptokokken wurden nach dem Tode der Tiere aus den Nieren, aus den Granulomen und aus den Wurzelkanälen der devitalisierten Zähne gewonnen. Die Röntgenogramme zeigten große Einschmelzungs-herde um die Wurzelspitzen. Bei 10 Hunden wurden nur 3 Eckzähne infiziert, der 4. devitalisiert und sein Wurzelkanal steril mit Guttapercha gefüllt; bei jedem der 10 Hunde trat sekundär eine Infektion des 4. Eckzahnes auf. Es waren dieselben Mikroorganismen wie in den experimentell infizierten nachweisbar.

COOK infizierte — ebenfalls im Institut von ROSENOW — die Eckzähne von Hunden in der vorhin geschilderten Weise. 3 Monate später wurden Röntgenaufnahmen angefertigt; dabei stellte sich heraus, daß um die Wurzelspitzen deutliche Rarefikationszonen nachweisbar und die peridental Membranen verdickt waren. Die aus dem Pulpeninhalt angelegten Kulturen hatten, wie sich bei der Prüfung an Kaninchen ergab, ihre elektive Fähigkeit nicht verloren. Neuerdings hat COOK mit den aus einem Ulcus im Colon isolierten Streptokokken, die in Zähne instilliert waren, eine ulcerative Colitis erzielen können.

Auch in Deutschland sind tierexperimentelle Untersuchungen über das Lokalisationsvermögen von Mikroorganismen aus infizierten Zähnen angestellt worden, allerdings in viel kleinerem Umfange als in Amerika, da unseren Instituten im allgemeinen kein großes Tiermaterial zur Verfügung steht. Im Interesse einer objektiven Beurteilung der ROSENOWschen Befunde erschien es um so notwendiger, eigene Erfahrungen zu sammeln, als man bisher nur auf die Referate amerikanischer Arbeiten angewiesen war.

PROELL und STICKL berichten über ihre Tierversuche, daß von 71 Kaninchen 12 spontan und 6 später an interkurrenten Krankheiten zugrunde gingen; eine elektive Lokalisationsfähigkeit konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Autoren meinen, nach dem Ausfall ihrer Versuche sei es nicht sehr wahrscheinlich, daß bei dentalen, fokalen Infektionen die Aussaat der an sich schon wenig pathogenen Streptokokken zu erheblichen Gesundheitsstörungen führe.

Bei den von MEMMESHEIMER und SCHMIDHUBER angestellten Tierversuchen mit Streptokokken aus den Zähnen Hautkranker gingen von 27 Tieren 15 ein; eine besondere Lokalisation der Keime wurde nicht festgestellt. Die Infektionsdosis war bei dieser Gruppe von Tieren nur einmal injiziert worden. Bei einer zweiten Gruppe von 27 Tieren wurden 8—10 Wochen lang jeden zweiten Tag kleine Dosen (2 Ösen bei jeder Injektion) intravenös injiziert. Auch bei diesen Versuchen konnten irgendwelche Hauterscheinungen nicht konstatiert werden; nur bei einem Kontrolltier, dem Streptokokken aus dem Rachen eines gesunden Menschen injiziert waren, kam ein Hautausschlag zur Entwicklung, der mit Haarausfall verbunden und einem trockenen Ekzem sehr ähnlich war. Von der zweiten Gruppe starben 8 Tiere im Verlauf von 12—20 Tagen; bei zweien waren die Streptokokken aus dem Herzblut zu kultivieren.

Die Versuche lassen erkennen, daß in keinem einzigen Falle eine elektive Lokalisation der Streptokokken festzustellen war, die aus den Granulomen von Ekzemkranken isoliert waren.

ROSENBERG trepanierte bei 6 Kaninchen die mittleren unteren Schneidezähne in Richtung zur Pulpa und infizierte das die Pulpa bedeckende Dentin mit 2 Streptokokkenstämmen aus der Mundhöhle, mit 2 Stämmen aus cariösem Dentin, einem Enterokokken- und einem Viridansstamm; die Pulpahöhle wurde dann mit sterilem Guttapercha und Harvardzement verschlossen. Während einer 4wöchentlichen Beobachtungszeit konnten Veränderungen weder an den Zähnen noch im Befinden der Tiere konstatiert werden. Nach experimenteller Tötung der Kaninchen ergab die Untersuchung der Zähne nur eine leichte Infiltration des Pulpagewebes, im übrigen fehlten pathologische Befunde.

Eigene Untersuchungen wurden an 159 Tieren mit 45 aus Granulomen gezüchteten Stämmen vorgenommen, unter genauer Befolgung der Vorschriften, die von ROSENOW für die Entnahme des Materials, für die kulturelle Verarbeitung, für Herstellung der Nährböden und Technik der Tierversuche angegeben worden sind. Mischkulturen kamen nicht zur Anwendung, es wurden nur Reinkulturen injiziert; das Quantum bei den einzelnen Injektionen war wesentlich kleiner als das von ROSENOW verwendete, und betrug bei uns nur 1—2 ccm einer 24stündigen Glucosehirnbrühe; die Injektionen, die im allgemeinen vergleichsweise an zwei Tieren vorgenommen wurden, wiederholten wir mit der gleichen Infektionsdosis am nächsten und übernächsten Tag.

Die Diagnose der Granulomträger lautete: 2mal Ulcus ventriculi, 2mal Endocarditis chronica, 14mal Gelenkerkrankungen, 6mal Augenerkrankungen, 7mal verschiedene chirurgische und innere Erkrankungen; 20 Individuen waren klinisch gesund.

Die Kaninchen wurden an den folgenden Tagen genau beobachtet, und sobald Krankheitserscheinungen auftraten, getötet. Auch ein großer Teil derjenigen Tiere, welche die Injektion zunächst ohne äußerlich wahrnehmbare Beeinflussung überstanden hatten, wurde getötet, um vielleicht vorhandene leichtere Veränderungen nicht zu übersehen. Die experimentelle Tötung wurde am 5.—8.—14. Tage nach der letzten Injektion vorgenommen.

Sämtliche spontan gestorbenen und experimentell getöteten Tiere wurden genau sezirt; Herzblut und Galle, sowie Leber, Niere und Gelenke wurden bakteriologisch geprüft und in vielen Fällen die Organe histologisch untersucht.

Der *Spontantod* erfolgte nach der 1. oder 2. Injektion bei 6 Tieren, am 1. bis 3. Tag nach der 3. Injektion bei 14, am 4.—7. Tag bei 16, in der 2. Woche bei 13, in der 3. Woche bei 8 Tieren.

Die *Pathogenität* der einzelnen Stämme war also sehr verschieden. Nur in einzelnen Fällen erfolgte der Spontantod relativ schnell, die Mehrzahl der Tiere überstand zunächst die drei Injektionen. Bei der Infektion mehrerer Tiere mit dem gleichen Quantum derselben Kultur war die Einwirkung keineswegs immer gleichartig; häufig ging nur das eine oder das andere Tier ein, oder der Tod erfolgte in verschieden langer Zeit nach der letzten Einspritzung. Auffälligerweise wurde gelegentlich beobachtet, daß eine größere Injektionsdosis nicht immer eine Beschleunigung der letalen Wirkung zur Folge hatte.

Der *Nachweis von Bakterien* in Blut und Organen gelang nur bei den unmittelbar nach den Injektionen verendeten Tieren. Trat der Tod später ein, so waren nur in Fällen, in denen sich sekundär ein Sepsisherd gebildet hatte, die Keime noch nachweisbar.

Bei den Sektionen boten die in den ersten Tagen *spontan* zugrunde gegangenen Tiere Zeichen einer Sepsis und zeigten vor allem eine geschwollene Milz. Es war in hohem Grade auffallend, daß nur in wenigen Fällen *makroskopisch sichtbare Veränderungen festgestellt werden konnten*. Nur 2mal fanden sich Gelenkeiterungen, 1mal ein Nierenabsceß, ferner Blutungen in folgenden Organen: Lunge 5mal, Magen 3mal, Darm 2mal, Pleura und Perikard 9mal, Niere 2mal.

Bei den *experimentell getöteten Tieren* war der Organbefund meist normal.

Über die *Erkrankungen der Patienten*, aus deren Granulomen die entsprechenden Keime gewonnen waren, ist zu sagen, daß die beiden Gelenkeiterungen erzeugenden Stämme von Patienten mit chronischer Polyarthritits und der einen Nierenabsceß verursachende Stamm von einer Patientin mit Mammacarcinom isoliert wurden. Die Stämme, welche ausgedehnte Muskelblutungen hervorgerufen hatten, waren von Granulomträgern mit Polyarthritits, Endokarditis und Ulcus ventriculi gezüchtet. Die Lokalisation auch der übrigen Blutungen korrespondierte nicht mit Organen, die bei den Trägern der entsprechenden Granulome erkrankt waren.

Es ließen sich also im allgemeinen nur wenig Organveränderungen nachweisen; auffälligerweise fanden sich — der interessanteste Befund bei den Tierversuchen — 10mal mehr oder weniger ausgedehnte Entzündungen am Endokard in Form von Thromboendokarditis, und zwar 5mal an der Mitralklappe, 3mal an der Wand des rechten Herzens, je 1mal an der Mitral- und Aortenklappe, sowie einmal an der Mitralis und an der Wand des rechten Herzens.

9 Tiere waren spontan gestorben zwischen dem 7.—14. Tag nach der letzten Injektion. Bei dem 10. Tiere wurde nach experimenteller Tötung, die am 14. Tage erfolgte, die Endokarditis festgestellt.

Diese Befunde sind bemerkenswert, zumal meines Wissens die Erzielung experimenteller Endokarditis in einem so hohen Prozentsatz in Deutschland bisher nicht gelungen ist.

Zu anderen Ergebnissen gelangten FRANKE und PRECHT bei ihren in Arbeitsgemeinschaft zwischen der Medizinischen Klinik und dem Zahnärztlichen Institut

in Königsberg angestellten Versuchen. Es handelt sich um Untersuchungen an 5 Fällen von Nephritis subacuta (2) und chronica (3), 3 Fällen von Arthritis und je einem Fall mit subfebrilen Temperaturen und Fieberzuständen durch Alveolarpyorrhöe. FRANKE kommt zu dem Schluß, daß „der dentalen Fokalinfektion die ihr zukommende Bedeutung nicht versagt werden kann“. Eine abschließende kritische Stellung zu der in Amerika vorherrschenden Bewertung des ganzen Problems läßt sich nach seiner Ansicht mit Rücksicht auf das kleine Material noch nicht einnehmen.

PRECHT beurteilt die tierexperimenten Ergebnisse, die mit den Kulturen aus infizierten Zähnen der eben genannten Fälle erzielt wurden, folgendermaßen: sie waren „besonders bei den Fällen von Arthritis und Nephritis doch so auffallend, daß sie für die Richtigkeit der E. C. ROSENOWSchen Lehre von dem elektiven Lokalisationsvermögen der Streptokokken sprechen“. Auf experimentellem Wege ließ sich im Tierversuch eine chronische Arthritis nur mit Streptokokken von Patienten mit Arthritis hervorrufen. Ebenso wurden Magengeschwüre nur dann bei Kaninchen experimentell erzeugt, wenn Streptokokken injiziert waren, die aus den Tonsillen oder infizierten Zähnen von Individuen mit Ulcus ventriculi stammten.

Den russischen Autoren MILLER und BOJARSKAJA ist es angeblich gelungen, bestimmten Bakterien künstlich die Fähigkeit zur elektiven Lokalisation in einzelnen Organen anzuzüchten; sie bedienten sich dabei folgender Methodik: Stämme von Staphylococcus aureus und Streptococcus haemolyticus wurden in Ringerlösung, welcher kleine Stücke bestimmter Organe (Leber und Niere) zugesetzt waren, 20—60 Tage lang gehalten und anfangs alle 2—3 Tage, später in Abständen von 5—10 Tagen überimpft. Auf diese Weise soll es möglich gewesen sein, Stämme beliebiger Herkunft in organotrope Mikroorganismen zu verwandeln.

Serologie. Über die *Immunitätsverhältnisse* bei fokalen Infektionen hat BIELING in Wiesbaden eingehend berichtet. Er hält es nicht für ausschlaggebend, daß bestimmte Stämme eine besondere Affinität für bestimmte Organe haben, sondern sieht das maßgebende Moment für die verschiedene Lokalisation in der Eigenart der jeweils infizierten Tierspecies. Er glaubt weiter, daß die Abwehrfähigkeit des befallenen Körpers und die *jeweilige Immunitätslage* für die Entstehung chronischer Infektionen im Vordergrund stehen, während ROSENOW die verschiedene Wirkung der akuten Infektionskeime darauf zurückführt, daß die Keime im infizierten Organismus Mutationen durchmachen und dadurch eine elektive Organaffinität erwerben.

WEBER und PESCH versuchten mit Hilfe einer Hautreaktion nach Art der DICKSchen Reaktion eine Umstimmung des Körpers nachzuweisen; sie nahmen Reinkulturen aus Granulomen, töteten sie ab und spritzten sie in Form einer polyvalenten Streptokokkenvaccine in die Haut von Patienten. Die Hautreaktionen erwiesen sich als nicht spezifisch. PESCH ist der Ansicht, daß die Granulombakterien und die Körperzellen miteinander in Wechselwirkung treten und hält es für möglich, daß der jeweilige Konstitutionszustand die Bedingungen für eine fokale Infektion schafft.

STEIN nahm bei 80 Patienten und zur Kontrolle bei gesunden Individuen mit teils homologen, teils heterologen Streptokokkenstämmen intrakutane Injektionen vor; bei einer Anzahl von Fällen traten Reaktionen auf, die ätiologische Hinweise zu enthalten schienen und auf eine Umstimmung des Organismus hindeuteten.

Histologie. Histologische Untersuchungen von Granulomen und Prüfungen der Schnitte auf den Gehalt von Bakterien sind von HARNDT, MARTIN, LÖFFLER, EULER u. a. vorgenommen worden. Der Nachweis von Bakterien auf kulturellem Wege hat sich aber als überlegen erwiesen; in den gefärbten Granulomschnitten waren im Gegensatz zu positiven kulturellen Resultaten häufig Bakterien nicht festzustellen.

HARNDT hält histologische Untersuchungen für sehr wichtig und betont, daß die kulturellen Prüfungen durch histologische zu ergänzen seien; man müsse unterscheiden zwischen soliden Granulomen, Zuständen akuter Nachschübe und periapikalen Abscessen. Die soliden Granulome waren nach seinen Erfahrungen im allgemeinen steril.

MARTIN fand bei bakteriologischen Untersuchungen der Schnitte von apikalem und periapikalem Gewebe innerhalb und außerhalb von Granulomen Streptokokken, Staphylokokken und Diplokokken. Der Nachweis der eben genannten Bakterien war nur möglich, wenn die im allgemeinen übliche Färbedauer erheblich verlängert wurde.

LÖFFLER beschäftigte sich mit der Frage, ob Unterschiede im Gehalt an Streptokokken zwischen den reaktionslosen Granulomen und denjenigen, die klinische Symptome verursachen, beständen; er versuchte weiter festzustellen, ob Verschiedenheiten in der Lokalisation der Streptokokken zu erkennen seien, d. h. ob sie mehr in der Nähe des Foramen apicale oder im Zentrum des Granuloms, oder auf der äußeren Oberfläche der Kapselmembran nachweisbar wären. Er ging von dem Gedanken aus, daß die Streptokokken nicht an die Oberfläche gelangen dürften, wenn das Granulom einen Schutz gegen die Weiterverbreitung der Keime bieten soll. Je nachdem Streptokokken an der Oberfläche nachweisbar wären oder vermißt würden, sei die Schutzwirkung im Kiefer als vorhanden oder nicht mehr vorhanden zu betrachten. Bei 7 reaktionslosen Granulomen fand er in der Tat die Oberfläche steril, während 7 andere, die klinisch sehr schmerzhaft waren, an denselben Bezirken Streptokokken enthielten; die Keime gehörten dem Typ des Streptococcus viridans an. LÖFFLER zieht aus seinen Untersuchungsergebnissen den Schluß, daß die äußere Oberfläche solcher Granulome, die von einer festen unversehrten Kapsel umschlossen sind und sich im Kiefer reaktionslos verhalten, keim- bzw. streptokokkenfrei sei und es auch bleibe, vorausgesetzt, daß keine mit Schmerzen einhergehende Entzündung auftritt.

Die Untersuchungen der Granulome wurden kulturell und an histologischen Schnitten vorgenommen und ergaben übereinstimmende Ergebnisse; für die Ausübung des Kulturverfahrens wandte LÖFFLER eine bestimmte Abbrennmethode an, durch die es mit Hilfe eines besonders konstruierten Apparates gelang, die Keime an den jeweils nicht zu untersuchenden Bezirken auszuschalten, ohne daß die Flora derjenigen Stelle, welche geprüft werden sollte, geschädigt wurde.

EULER versuchte ebenfalls, die Bedeutung der Granulome auf histologischem Wege zu ergründen. Er stellte in Übereinstimmung mit HARNDT und LÖFFLER bei zahlreichen Granulomen einen negativen bakteriologischen Befund fest.

Die sterilen Granulome zeichnen sich durch Reifungserscheinungen des Granulationsgewebes aus (bindegewebige Abgrenzung des entzündlichen Herdes gegen die Umgebung, reichliches Bindegewebe, Vorhandensein zahlreicher Makrophagen, Plasmazellen, Schaumzellen und RUSSELScher Körperchen). Ein ausgesprochener Unterschied gegenüber den bakterienhaltigen Granulomen besteht bei solchen mit negativem Bakterienbefund in dem Fehlen der Leukocyten. Finden sich andererseits reichlich Leukocyten, so wird in der Regel ein Bakteriennachweis möglich sein. Dagegen sind cystisch entartete Granulome trotz der Leukocytenanreicherung gewöhnlich steril.

Röntgen. Die in den amerikanischen Statistiken enthaltene hohe Prozentzahl positiver Röntgenbefunde an den Wurzelspitzen pulpatoter Zähne wurde in Deutschland nicht bestätigt. Die Untersuchungen von RIHA ergaben nur in ungefähr 50% pulpatoter Zähne einen röntgenologisch nachweisbaren Befund.

ANTONIUS und CZEPA glaubten, mit Hilfe der Röntgenstrahlen alle tiefliegenden Infektionsherde sicher erkennen zu können; ihre Hoffnung hat sich aber nicht erfüllt. WILKINSON betont, daß der Röntgenbefund allein nicht zu der Annahme einer Infektion berechtige. Ebenso warnt KRONFELD vor der Überschätzung der Röntgenbilder bezüglich der Annahme von infektiösen Prozessen.

Auch PRECHT macht darauf aufmerksam, daß das Röntgenbild bei der Beurteilung periapikaler Infektionsherde nur bedingten Wert hat; er fand klinisch und röntgenologisch völlig einwandfrei wurzelgefüllte Zähne manchmal infiziert, während andere mit höchst mangelhafter Wurzelfüllung sich steril erwiesen.

PRICE, der sich eingehend mit der Frage beschäftigte, wie weit das Röntgenbild zur Entdeckung periapikaler Herde verwendbar sei, kommt zu dem Ergebnis, daß ein negativer Röntgenbefund keineswegs das Vorhandensein einer Knocheneinschmelzung ausschließt. Aber auch die weit verbreitete Ansicht, daß Infektionen der Zähne eine Destruktion des Knochens um die Wurzelspitze hervorrufen müßten, habe keinen Anspruch auf allgemeine Gültigkeit.

Nach seinen Erfahrungen lassen sich unter den Individuen mit infizierten Zähnen auf Grund des Röntgenbildes drei Gruppen unterscheiden: 1. Es besteht eine schwereausgedehnte periapikale Knochendestruktion; im Röntgenbild sieht man eine große Aufhellung; klinisch findet sich hierbei oft Pyorrhöe; die Entzündungserscheinungen werden als Symptome einer guten Reaktionsfähigkeit des Körpers aufgefaßt. 2. Außer der Zerstörung des Knochens wie in Gruppe 1 findet sich noch eine abschließende Verdichtungszone des Knochens; das Röntgenbild läßt neben der Aufhellung noch einen dichten Schatten erkennen. Diese Veränderungen werden als Zeichen eines geringen lokalen Widerstandes aufgefaßt. 3. Um die Wurzelspitze findet sich nur ein schmaler Aufhellungsrand; der Röntgenbefund ist nur gering oder gar nicht ausgeprägt. Dieser Befund wird als ein mangelnder Widerstand gegen „dentale Sepsis“ gedeutet.

Eine ähnliche Einteilung hat BRAILSFORD vorgenommen.

Die Abbildung der Granulome ist gelegentlich kleiner als die tatsächliche Ausdehnung der Knocheneinschmelzung, wovon man sich bei Wurzelspitzenresektionen öfters überzeugen kann. BRAILSFORD macht auf die häufige Mißdeutung von zahnärztlichen Röntgenbefunden aufmerksam, die nach seiner Ansicht auf mangelhafter Kenntnis der Projektionslehre sowie der allgemeinen und speziellen Pathologie beruhe.

ENNIS weist darauf hin, daß das Foramen incisivum und das Foramen mentale unter Umständen mit einem Granulom verwechselt werden können, da sie ebenfalls wie ein Granulom eine Aussparung des Knochens bedingen; auch eine nicht vollständig verkalkte Wurzel könne das Bild einer Knochenresorption vortäuschen.

Ebenso betont MOLT nachdrücklich, daß nur genaue anatomische Kenntnisse und Erfahrungen, besonders über das röntgenologische Aussehen struktureller Abweichungen, vor Mißdeutungen dentaler Röntgenbilder schützen können. MOLT betrachtet es als großen Fehler, einen pulpalosen Zahn für ungefährlich zu halten, weil er bei der röntgenologischen Untersuchung keine periapikale Veränderungen aufweist.

In ähnlichem Sinne äußert sich FLOHR vom Standpunkt des Zahnarztes; nach seiner Ansicht ist das Röntgenogramm allein kein Beweis für die Gefährlichkeit eines Focus, denn diese hängt nicht von seiner röntgenologisch nachweisbaren Größe ab; im Gegenteil sind Herde, welche keine oder nur geringe röntgenologische Veränderungen aufweisen und klinisch symptomlos verlaufen, als besonders gefährlich zu betrachten.

Klinik. Die ersten *klinischen Beobachtungen* über Zusammenhänge von Zahninfektionen und Organerkrankungen stammen von dem Posener Internisten KACZOROWSKI und sind schon im Jahre 1885, also lange vor den Arbeiten PÄSSLERS und ROSENOWS, in der Literatur niedergelegt.

Auf die Bedeutung der Zähne für eine große Anzahl menschlicher Erkrankungen wurde im Jahre 1900 von DELBANCO hingewiesen.

In einem lesenswerten Artikel, der unter dem Titel „Eine hygienische Forderung“ in der Deutschen Medizinalzeitung veröffentlicht wurde, schlägt DELBANCO vor, „daß in den staatlichen Krankenanstalten der Zahnarzt zur täglichen umfangreichen Beschäftigung herangezogen wird“. Wie wichtig schon damals von DELBANCO bakteriologische Untersuchungen infizierter Zähne eingeschätzt wurden, geht aus folgendem hervor: „Wer das Glück hat, staatliche Mittel in Anspruch nehmen zu können, sollte nicht versäumen, die Flora des cariösen Zahnes zu bearbeiten im Sinne der modernen Höhe der bakteriologischen Forschung“. Interessant ist ferner die Tatsache, daß bereits von 30 Jahren von DELBANCO Fragestellungen aufgeworfen wurden, die noch jetzt von grundlegender Bedeutung für das Problem der fokalen Infektionen sind. „Bei unseren mangelhaften Kenntnissen über Lymphströmung und andere biologische Probleme in den festen Teilen des Zahnes ist die Frage sehr wohl aufzuwerfen, ob von dem angegriffenen Zahnbein durch die makroskopisch unverletzte Pulpa Bakterien hindurchtreten können. Sollten hierfür aber auch stets eine Freilegung der Pulpa und direkte Pulpitis notwendig sein, wer steht dafür, daß der cariöse Zahn nicht jeden Augenblick pulpitische Symptome zeitigt? Immer wieder auftretende, aber schnell sich zurückbildende akute Pulpitiden sind nur allzu häufig.“

1909 berichtete, wie bereits erwähnt, PÄSSLER über günstige Beeinflussung der verschiedenartigsten Erkrankungen durch Entfernung von Tonsillen und Zähnen.

VOLHARDT machte etwa um dieselbe Zeit darauf aufmerksam, daß ein beträchtlicher Teil seiner Nierenpatienten paradentitische Eiterungen aufwies, und daß zwischen diesen und den Nierenaffektionen engere Beziehungen beständen.

ASTERIADES sah eine Angina Ludovici unmittelbar nach der Extraktion eines erkrankten Zahnes in Heilung übergehen. Auch NIEDERMEYER und SPANIER führen die Entstehung der eben erwähnten Erkrankung auf primäre Infektionsherde in und an den Zähnen zurück.

PARTSCH beobachtete Eiterungen der Schläfengegend, die auf einen primären Eiterungs-herd eines Zahnes zurückgeführt wurden. Auch H. PFLÜGER sah zwei ähnliche Fälle; bei dem einen trat nach Entfernung des Primärherdes Heilung ein.

HÖGLER beschrieb 1919 aus der FALTASCHEN Klinik einen Fall „von chronischer septischer Erkrankung“, bei dem nach Entfernung eines umschriebenen paradentalen Herdes eine wesentliche Besserung eintrat.

RÖMER berichtete 1923 im Hamburger Ärztlichen Verein über ein monatelang bestehendes, nicht geklärtes Krankheitsbild, das jeder Therapie trotzte; nach Extraktion mehrerer Wurzelreste erfolgte Heilung.

Eine eingehende Zusammenstellung der klinischen Literatur stammt von KOCH, aus welcher hervorgeht, daß ein Zusammenhang genetisch unklarer Infektionen mit fokalen Infektionsherden, insonderheit mit solchen an den Zähnen, nicht selten zu sein scheint, wenn man zum Maßstab der Beurteilung die durch Entfernung der Primärherde verursachten therapeutischen Erfolge annimmt.

Nervenkrankheiten. HUNTER hatte 1900 in seinem ersten großen Aufruf darauf hingewiesen, daß *nervöse Störungen*, neurasthenische Beschwerden, Depressions-

zustände, nervöse Zusammenbrüche ätiologisch mit „oraler Sepsis“ in Zusammenhang ständen. In einer kürzlich erschienenen Arbeit teilt er seine Ansichten über die Entstehung einer Reihe von *Geisteskrankheiten* mit; er glaubt, daß *Dementia praecox*, manisch depressives Irresein, die Gruppe der paranoiden Störungen, die Psychoneurosen und Geisteskrankheiten auf toxischer Grundlage häufig als Folgezustände septischer Erkrankungen der Zähne, Tonsillen und anderer Foci aufzufassen seien. HUNTER betrachtet „eine septische Infektion als Grundlage vieler geistiger Störungen, die bisher als üble Vorzeichen eines dauernden unheilbaren Leidens angesehen waren“. Derartige Krankheiten werden als „*septische Psychosen*“ bezeichnet. Ihre Entstehung beruht nach HUNTERS Ansicht auf Wirkungen von Toxinen, die von kleinen Infektionsherden in den Zähnen und Tonsillen stammen. Die Beseitigung dieser Herde kann die Geistesstörung grundlegend beeinflussen, in vielen Fällen sogar heilen. HUNTER fordert daher in allen Fällen von geistigen Störungen und Irresein die Beseitigung aller „*septischen Herde*“.

In diesem Zusammenhang wird auf die Erfahrungen von COTTON und GRAVES hingewiesen. COTTON, der Leiter des New Jersey States Hospital, sah bei männlichen Patienten mit den verschiedensten Geisteskrankheiten Zähne in 100% infiziert, Tonsillen in 76%, Magen in 83%, Colon in 10%, Samenblasen in 2%. Bei weiblichen Patienten betrug die Verhältniszahl von infizierten Zähnen ebenfalls 100%, von Tonsillen 73%, von Magen 76%, von Cervix-Uterus 80%, von schweren Veränderungen im Colon etwa 30%.

GRAVES, der Leiter des Rubery Hill und Hollymoor Hospitals für Geistesranke der Birmingham Corporation, fand unter einem großen Material von Geisteskranken Infektionsherde in den Zähnen in 76%, in den Tonsillen in 40%, in der Nase in 10%, im Ohr in 39% in der Cervix in 71%.

Von COTTON und GRAVES werden die verschiedenen Infektionsherde für die Entstehung aller möglichen Formen von Geisteskrankheiten in derselben Weise wie von HUNTER bewertet; so wird bei jedem Patienten bei der Aufnahme in die Anstalt neben genauester Untersuchung der Mundhöhle auch ein röntgenologischer Status des Gebisses angefertigt und jeder infizierte Zahn entfernt. Die mit dieser radikalen Therapie erzielten Erfolge COTTONS werden von HUNTER in der bereits erwähnten Arbeit als märchenhaft geschildert; seit der radikalen Beseitigung der infizierten Herde sei die Zahl der Entlassungen verdoppelt und der durchschnittliche Aufenthalt in der Anstalt von 10 auf 3 Monate herabgesetzt worden.

ACKLAND beobachtete, daß Fälle von ausgesprochener *Geistesschwäche*, die durch schwere „orale Sepsis“ verursacht waren, durch Sanierung der Mundhöhle geheilt wurden. Die Genese dieser Zustände stellt er sich so vor, daß von den periapikalen Herden aus die Toxine der infizierenden Keime in den Kreislauf übertreten und auf dem Zirkulationsweg das Gehirn beeinflussen.

Zurückhaltender in der Beurteilung infektiöser Herde der Mundhöhle bei Geisteskranken und in den therapeutischen Folgerungen sind andere Psychiater; so betont *Beaton*, daß bei der Mehrzahl von Geisteskranken infektiöse Prozesse an Zähnen und Tonsillen nachweisbar seien, die man nicht übersehen dürfe und behandeln müsse. Er lehnt aber die Annahme ab, daß derartige Herde für die Ätiologie der Geisteskrankheiten eine wesentliche Rolle spielen. WILSON hält es für notwendig, bei jedem Patienten, bei dem eine nervöse Erkrankung bzw. eine Geisteskrankheit als vermutlicher Folgezustand eines primären Infektionsherdes angesehen wird, eine gründliche Untersuchung des Gesamtorganismus vorzunehmen; nur so ließe sich vermeiden, daß durch unberechtigte

Entfernung infizierter Herde und durch unnötige chirurgische Eingriffe Schädigungen entstehen, die für den Patienten nachteiliger sein können als die Erkrankung des Nervensystems.

THOMAS weist darauf hin, daß bei den nach Entfernung fokaler Herde beobachteten Heilungen nervöser Erkrankungen das psychische Moment nicht unterschätzt werden dürfe; denn gerade nervöse Patienten seien leicht zu beeinflussen, wenn Arzt oder Zahnarzt die Zähne als Ursache der Erkrankungen bezeichnen. Zweifellos werde der Zustand oft nur mittelbar, d. h. durch psychische Einstellung, gebessert.

Von deutschen Autoren hat E. MEYER in Königsberg in den letzten Jahren 239 Fälle von Geistes- und Nervenkrankheiten — unter Bevorzugung von Dementia praecox, Encephalitis lethargica und multipler Sklerose — auf das Vorhandensein von Zahnleiden untersuchen lassen. Bei 83 Fällen von Dementia praecox fanden sich in 80% pulpenlose Zähne, 25mal mit röntgenologisch nachweisbaren Veränderungen. Von 47 Encephalitisfällen hatten 35 pulpenlose Zähne, 10 mit Granulom. Von 23 Patienten mit multipler Sklerose wiesen 21 Granulome auf, 9 mit positivem Röntgenbefund. Bei einem Fünftel der Fälle sind Zahnextraktionen zu therapeutischen Zwecken vorgenommen worden. Ein Urteil über den Erfolg wird nicht abgegeben.

SIMSON erzielte bei 2 Fällen von Neuritis nach Sanierung der Mundhöhle therapeutische Erfolge.

Polyarthrit. Die klinische Beurteilung fokaler Herde als Ursache rheumatischer Erkrankungen ist begrifflicherweise abhängig von der jeweiligen Einstellung zur Streptokokkenätiologie des akuten Gelenkrheumatismus.

So hält es PÄSSLER in Übereinstimmung mit ROSENOW für unzweifelhaft, daß engste kausale Beziehungen zwischen den sogenannten rheumatischen Erkrankungen und chronischen Infektionsherden bestehen. VEIL ist der Ansicht, daß die rheumatische Infektion fast immer ihren Ausgang von Zahngranulomen, von Alveolarpyorrhöe, von akuten und chronischen Tonsillitiden oder Empyemen der Nasennebenhöhlen nehme. LOOS meint, daß sich die Gruppe der rheumatischen Infektionen verhältnismäßig häufig mit Sicherheit auf dentale Herdinfektionen zurückführen lasse. Er sah bei einer Reihe von 23 Fällen mit akuten und chronischen Gelenkerkrankungen (je 2 Fälle mit subfebrilen Temperaturen und Endokarditis eingerechnet), daß nur bei 3 Patienten dentale Herde vollkommen fehlten; 14 von ihnen wiesen ausschließlich dentale Herde auf, 6 dentale und tonsilläre, bei zweien waren nur tonsilläre Herde vorhanden. Nach NICOLLE ist auch die deformierende Arthritis auf eine *dentale* Ätiologie zurückzuführen.

Die Erfahrungen über den therapeutischen Wert zahnärztlicher Maßnahmen bei Gelenkerkrankungen sind widersprechend. LOOS sah bei 4 von 5 akuten rheumatischen Infektionen nach dentaler Behandlung einen sehr deutlichen Erfolg; auch bei 4 von 6 chronischen rheumatischen Erkrankungen wurde ein günstiger Heileffekt beobachtet. ROSTOSKY unterließ nach Entfernung von Zähnen oder Mandeln zunächst jede weitere medikamentöse Therapie; die Krankheit klang aber nicht so schnell ab, daß die ursprüngliche Annahme ätiologischer Beziehungen durch den Heileffekt gestützt werden konnte. Die nachträgliche Verabfolgung von Salizylpräparaten führte schneller zu Besserungen

und Heilungen als die medikamentöse Therapie allein, ohne vorherige Entfernung der Foci.

Nach Ansicht von LUST und SPANIER ist die Bedeutung der dentalen Infektion für die Entstehung von rheumatischen Erkrankungen bei jüngeren Kindern bisher wenig beachtet worden. Sie sahen bei zwei 5 und 6jährigen Knaben eine schlagartig einsetzende Heilung der rheumatischen Erscheinungen in unmittelbarem Anschluß an die Extraktion krankhafter Milchzähne, nachdem wochen- und monatelang alle anderen therapeutischen Versuche vergeblich gewesen waren.

Im Gegensatz hierzu steht die Ansicht von ABT, der den infizierten Zähnen eine Bedeutung für die rheumatischen Erkrankungen im Kindesalter abspricht.

KRONER mahnt bei fortgeschrittenen Fällen von chronischer Arthritis zur Vorsicht mit der Entfernung von Foci, erkennt aber bei den Frühstadien den prophylaktischen und therapeutischen Wert der Beseitigung fokaler Herde an.

Augen- und Ohrenerkrankungen. Eine Reihe amerikanischer und englischer Autoren (MOODY, BUTTLER u. a.) nahm weitgehende Beziehungen zwischen Augenerkrankungen und infizierten Zähnen an. ROSENOW selbst betont erst kürzlich von neuem die Häufigkeit derartiger Zusammenhänge; er gibt zu, daß sicherlich oft Eiterungen an den Augen spontan oder als Teilerscheinungen anderer Erkrankungen auftreten, glaubt aber, daß die ätiologischen Beziehungen zwischen Augen und Zähnen durch den positiven Nachweis einer spezifisch elektiven Wirkung der Infektionserreger, die er in den Tierexperimenten beobachten konnte, wahrscheinlich gemacht werden.

THOMPSON beobachtete von 1916—1923 etwa 200 Fälle von Iritis und macht in einer großen Zahl der Fälle Infektionen der Zähne, Tonsillen, Nebenhöhlen und des Urogenitalapparates für die Entstehung verantwortlich. TENNER sah eine chronische Conjunctivitis beider Augen nach Extraktion von zwei oberen Prämolaren heilen, nachdem andere therapeutische Versuche erfolglos geblieben waren. BEDELL unterscheidet zwei Gruppen von Fällen: erstens solche, bei denen kausale Beziehungen durch den Effekt der Extraktion wahrscheinlich gemacht werden; zweitens Fälle, bei denen ein Zusammenhang zwar vermutet wurde, ein Erfolg der zahnärztlichen Behandlung aber ausblieb. Nach Mc CALLAN lassen sich im Verein mit Erkrankungen des Auges häufig apikale Abscesse, chronische Periodontitis und Zahnreste feststellen; Periodontitis und Pyorrhöe seien häufig von Veränderungen im Glaskörper begleitet. MACKENZIE beobachtete Heilungen von Neuritis optica nach Entfernung von Zähnen. Auch Erkrankungen des inneren Ohres und der Ohrnerven sind nach seiner Ansicht in einem großen Prozentsatz als Folgezustände von Herdinfektionen aufzufassen. Manche Fälle von Neurolabyrinthitis sind ebenfalls auf eine Herdinfektion zurückzuführen, namentlich solche, die im Anschluß an eine Influenza auftreten. MACKENZIE glaubt, daß in diesen Fällen die fokale Infektion bereits längere Zeit symptomlos im Alveolarfortsatz bestanden habe, und daß sie durch den Influenzaanfall manifest werde. Auch Mc COY räumt den fokalen Infektionen einen besonderen Einfluß auf Schwerhörigkeit und Taubheit ein, da die Gelenke der Gehörknöchelchen ebenso häufig infiziert würden wie andere Gelenke. Derselbe Autor erwähnt, daß durch eine gründliche Sanierung der Mundhöhle vor operativen Eingriffen am Kehlkopf die Gefahr sekundärer Infektionen der Lunge, vor allen Dingen der Gangrän, erheblich herabgesetzt wurde.

In Deutschland ist HENSEN lebhaft dafür eingetreten, daß Augenerkrankungen mit Zahnherden im Zusammenhang stehen können. Er beschrieb einige Fälle von Tränenträufeln sowie von phlegmonösen Orbitalprozessen, welche durch Entfernung kariöser oder wurzelkranker Zähne geheilt wurden. Ebenso heilten eine Iritis und eine Sehnervenerkrankung nach Beseitigung von Granulomen.

HENSEN faßt die Iritis nicht als rein metastatische Erkrankung auf, sondern erklärt ihre Entstehung mit der Giftwirkung der resorbierten Stoffwechselprodukte pathogener Bakterien.

Auch nach VON LIEBERMANN geben infektiöse Prozesse an den Zähnen häufig zu Augenerkrankungen Veranlassung. KRÜCKMANN führt vornehmlich die Oberflächeniriditis auf Erkrankungen der Zähne zurück; er hält ungenügende Wurzelfüllungen für gefährlich, weil sie zu Granulomen und Cystenbildungen führen können; die Extraktion eines Zahnes mit Granulom befürwortet er aber nur dann, wenn es sich um kronenlose Wurzeln handelt bzw. wenn vor oder nach operativen Eingriffen Zahnbeschwerden auftreten. BACK fand bei 46 von 50 Fällen mit Iridocyclitis infizierte Zähne mit Granulomen; die letzteren befanden sich meist auf derselben Seite wie die Augenerkrankung; die Granulome waren mit Streptokokken und zum Teil mit Staphylokokken infiziert. Weder durch intravenöse Injektion der Kulturen noch durch direkte Impfungen in die Augen von 14 Kaninchen ließen sich im Tierversuch spezifische Veränderungen an den Augen hervorrufen.

WILD sah in Fällen von *Iritis*, *Iridocyclitis* und *Neuritis optica* Besserung oder Heilung eintreten, nachdem dentale Infektionsherde beseitigt waren. Besonders eindrucksvoll war ihm ein Fall von *Neuritis optica* mit septischen Erscheinungen, bei dem aus den Granulomen *Streptococcus viridans* in Reinkultur isoliert werden konnte; unmittelbar nach Entfernung der Granulome gingen die septischen Erscheinungen zurück, und der Patient war 3 Wochen später von einer halbseitigen Blindheit geheilt, ohne daß eine weitere Behandlung vorgenommen worden war.

Hauterkrankungen. Auch für zahlreiche, in ihrer Entstehungsursache ungeklärte *Hauterkrankungen* sind fokale Infektionen ätiologisch verantwortlich gemacht worden.

JAQUET, BULLIARD und BADEN sowie ROUSSEAU-DECELLE und POLANO nahmen Zusammenhänge zwischen Alopecia areata und Erkrankungen des Zahnfleisches an; manche der oben genannten Autoren berichten sogar von einem Parallelismus in der Lokalisation der Erkrankungen des Zahnfleisches sowie der erkrankten Stellen der Kopfhaut, eine Annahme, die von POELMANN und BETTMANN nicht anerkannt wird. Nach den Beobachtungen von BARBER an einer größeren Anzahl von Patienten mit Alopecia hatten 62% infizierte Tonsillen, 5% Infektionsherde an den Zähnen, 25% infizierte Zähne und Tonsillen. Als Erreger kamen vornehmlich Stämme von *Streptococcus pyogenes haemolyticus* in Betracht. Derselbe Autor ist der Ansicht, daß folgende Erkrankungen der Haut direkt oder indirekt durch fokale Infektionsherde der Mundhöhle hervorgerufen werden können: *Impetigo contagiosa*, *Acne rosacea*, *Furunkulose*, *ekzematöse Dermatitis*, *Urticaria*, *angio-neurotisches Ödem*, *Herpes zoster*, *Prurigo*, *Vitiligo*, *Skleroderma*, *RAYNAUDSche Krankheit*, *Erythema multiforme und nodosum*, *Lupus erythematodes*.

Was die therapeutischen Erfolge nach Entfernung der primären Infektionsherde anlangt, so sah BARBER zwar ein 10 Jahre lang bestehendes *Erythema multiforme* nach Beseitigung infizierter Zähne zur Heilung kommen; im allgemeinen war der Heileffekt aber relativ selten.

Dagegen beobachteten MEMMESHEIMER und SCHMIDHUBER durch die Entfernung von Granulomen und gleichzeitige Autovaccination bei Patienten mit Ekzemen recht gute Erfolge. Unter Berücksichtigung der von ihnen festgestellten und von uns bereits mitgeteilten Beobachtungen, daß Ekzematiker in höherem Prozentsatz Granulome aufwiesen als Patienten mit anderen Hauterkrankungen, glauben sie aus dem therapeutischen Erfolg nach der

Exstirpation der Herde den Schluß ableiten zu können, daß Zahnwurzel-erkrankungen bzw. die von ihnen ausgehenden Toxinwirkungen für gewisse ätiologisch unklare Ekzeme mit verantwortlich zu machen sind.

Auch SEMON, GOMES u. a. halten die Entfernung infizierter Zähne für die Therapie von Hauterkrankungen für sehr aussichtsreich.

Von zahlreichen Autoren, die sich besonders in England und Amerika mit den Beziehungen zwischen fokaler Infektion der Mundhöhle und Erkrankungen der Haut befaßten, seien noch ROBERTS, MC. EVEN, DE NIORD und BIXBY, VISHER genannt. KRZYSZTALOWICZ und GRZYBOWSKY führen die Dermatitis herpetiformis auf eine von einem fokalen Herd ausgehende Streptokokkeninfektion zurück.

Nach Ansicht von WILE ist für die Annahme der eben besprochenen ätiologischen Beziehungen häufig eine exakte wissenschaftliche Grundlage nicht vorhanden; gelegentlich sollen aber Infektionsfoci bei der Entstehung von Dermatosen eine Rolle spielen, z. B. bei Hauttuberkulose, manchen Tuberkuliden, Sporotrichosen, Trichophytien, Blastomycosen und Scharlach. Auch bei Erythema multiforme, Dermatitis herpetiformis und Alopecia areata kommen Zusammenhänge mit Infektionsherden vor. Eine andere Gruppe von Erkrankungen wird nach seiner Meinung nicht direkt von den aus bestimmten Foci disseminierten Bakterien hervorgerufen, es kommen aber ätiologisch *toxische* Einwirkungen von Infektionsherden aus mit in Betracht; hierher gehören z. B. Urticaria, toxische Tuberkulide usw.

5. Kritik.

Aus den bakteriologischen, röntgenologischen und klinischen Untersuchungen, die wir bisher geschildert haben, ist ersichtlich, zu wie verschiedenen Ergebnissen die einzelnen Autoren gekommen sind. Die umfangreiche Literatur mit den oft konträren Beobachtungen erschwert eine objektive Beurteilung, zumal es an sich schon nicht leicht ist, aus der überaus großen Zahl eigener Arbeiten ROSENOWS sich ein richtiges Bild von seinen Gedankengängen und vor allem von den Begründungen seiner Theorie zu machen.

Theoretisch wie praktisch bildet den Kernpunkt der Lehre ROSENOWS die Frage der elektiven Lokalisation und der elektiven Affinität bestimmter Streptokokkenstämme zu bestimmten Organen.

Ehe wir uns hierzu äußern, soll die grundlegende Frage der *Keiminvasion* von Zahninfekten aus diskutiert werden.

Der leitende Gedanke von ROSENOWS Lehre — die Entstehung sekundärer Herde von dem Primärinfekt aus — setzt die Notwendigkeit einer Keim-ausschwemmung bzw. einer Aussaat von Toxinen voraus. Bekanntlich weichen die Auffassungen maßgebender Kliniker, Bakteriologen und Zahnärzte in diesem Punkte erheblich voneinander ab.

Nach unserer Ansicht läßt sich über die Berechtigung zur Annahme einer Keiminvasion in den Blutstrom von infizierten Zähnen aus folgendes sagen:

Die krankhaften Prozesse an Zähnen, die in erster Linie zum Ausgangspunkt einer fokalen Infektion werden können, finden sich im *Wurzelkanal* selbst, im *periapikalen Gebiet* und im *Zahnfleisch*; sie werden hervorgerufen durch Entzündung und Zerfall der Pulpa, durch die Folgeerscheinungen der Pulpaerkrankung im periapikalen Gewebe, d. h. durch Bildung von periapikalen Abscessen und Granulomen, ferner durch chronische Entzündungen des Parodontiums bei der Alveolarpyorrhoe (Paradentose). Ob die verschiedenen

Typen von Ostitis als fokale Herde zu bewerten sind (MELCHIOR), ist sehr fraglich.

Die Bedeutung der Granulome für das Zustandekommen sekundärer metastatischer Infektionen wird von GINS für gering gehalten, und zwar mit folgender Begründung: „Wenn die Granulombildung als Reaktion auf die Anwesenheit pathogener Bakterien überhaupt einen Zweck hat, dann kann es nur der sein, diese Bakterien von dem übrigen Körper abzuschließen. Dieser Zweck wird in den meisten Fällen erreicht, denn nach den deutschen klinischen Erfahrungen ist es äußerst selten, daß ein ruhendes Granulom irgendwelche Symptome verursacht. Die Granulome verhalten sich also ganz ähnlich wie andere ruhende Infektionen.“

Denselben Standpunkt nimmt SCHOTTMÜLLER ein; während von der SCHOTTMÜLLERschen Schule seit langem die Auffassung vertreten wird, daß von abgeschlossenen, akut entzündlichen Infektionsherden, floriden Abscessen und Entzündungsprozessen Mikroorganismen in den Blutstrom gepreßt werden, so ist das, wie SCHOTTMÜLLER annimmt, bei den latenten Granulomen und bei reaktionslosen Infektionsherden der unteren Abschnitte der Wurzelkanäle nicht in gleichem Maße der Fall, da es sich hier um ruhende Infektionen handelt; SCHOTTMÜLLER lehnt daher die Annahme, daß den eben erwähnten infizierten Bezirken an Zähnen die Bedeutung eines Sepsisherdes zukommt, ab, gibt aber zu, daß sie als Eintrittspforte von Keimen bewertet werden können.

EULER vertritt auf Grund seiner histologischen Untersuchungen die Ansicht, daß das Maß von Regeneration, welches man bei reaktionslosen Wurzeln beobachten kann, vor allen Dingen das normal-histologische Bild der benachbarten Markräume, die Annahme eines ständigen Übertritts von Bakterien in den Organismus sehr unwahrscheinlich mache; das Bild der Ruhe könne aber ein sehr schnelles Ende finden, da sowohl das Granulationsgewebe als die Epithelisierung keine Gewähr für einen absoluten Schutz bieten.

LÖFFLER glaubt, daß die abgekapselten Granulome, solange sie sich im Kiefer reaktionslos verhalten, die Streptokokken außerordentlich fest umschließen; aber auch nach dem Durchdringen der Keime durch die Kapselwand sei die Gefahr wegen der hohen Bactericidie des Blutes für den Organismus nicht sehr groß.

Im Gegensatz zu den eben genannten Autoren hält ROSENOW bekanntlich gerade die abgekapselten Granulome für besonders gefährlich, weil die in ihnen enthaltenen Bakterien durch den Abschluß nach außen in die Blutcapillaren geradezu eingepreßt würden.

Bei der Beurteilung der dentalen Keimeinschwemmung ist zu berücksichtigen, daß die Herde durch die *Einwirkung des Kaudrucks* ständigen Druckschwankungen ausgesetzt sind, denen sie nicht ausweichen können, da sie allseitig von Knochengewebe umgeben sind. Infolgedessen ist die Annahme, daß hierdurch auch rein mechanisch Infektionskeime in den Blutstrom gepreßt werden, nicht von der Hand zu weisen. Da die Druckschwankungen besonders groß sind, wenn die Erkrankung des Parodontiums zu einer Lockerung des Zahnes geführt hat, so spielt die mechanische Einpressung gerade in den Fällen von Parodontose eine besondere Rolle. Wir erwähnen es deshalb, weil im allgemeinen die Möglichkeit zur spontanen Invasion hier geringer ist; denn die eitergefüllten Zahnfleischtaschen sind als offene Abscesse anzusehen, die ihren Inhalt mehr oder weniger ungehindert in die Mundhöhle abfließen lassen. Immerhin sind

nach dem Urteil erfahrener Zahnärzte bei schweren Fällen von Parodontose die Zahnfleischtaschen häufig so fest verschlossen, daß auch hier mit einer spontanen Keiminvansion zu rechnen ist.

Die viel bestrittene Möglichkeit der Keiminvansion von Granulomen aus konnte bei unseren gemeinsam mit H. PFLÜGER vorgenommenen Untersuchungen experimentell bewiesen werden.

Ausgehend von den Erfahrungen beim infizierten Abort, bei dem im Anschluß an Spontankontraktionen des Uterus oder durch instrumentelle Ausräumung mechanisch die Keime in die Blutbahn gepreßt werden und dort mühelos nachweisbar sind, haben wir häufig unmittelbar nach Resektionen von Wurzelspitzen bzw. nach Extraktionen — vornehmlich in Fällen mit ausgehenderen Granulomen oder Einschmelzungsherden — aus der Armvene der betreffenden Patienten Blut zu kulturellen Zwecken entnommen und in den verschiedensten Nährböden verarbeitet.

Es gelang uns zweimal, aus dem Blut der Patienten dieselben Keime zu züchten, die auch aus den Granulomen isoliert werden konnten.

Die Möglichkeit einer Keimeinschwemmung in das strömende Blut von dentalen Infektionsherden aus kann also nicht in Abrede gestellt werden; man darf aber mit Recht annehmen, daß die Zahl der eingepreßten Keime im allgemeinen gering ist; die Gefahr für den Organismus, daß die Einschwemmung der Mikroorganismen zu schweren Gesundheitsschäden führt, ist nicht sehr groß, da die meist *avirulenten* Bakterien der keimtötenden Kraft des Blutes und des endothelialen Apparates schnell erliegen. SCHOTTMÜLLER hält daher *„eine eitrige Metastase irgendwo im Körper, von einem dentalen Infektionsherd aus, für ein ungewöhnlich seltenes Ereignis“*.

Kommt es wirklich einmal zur Bildung von sekundären Infektionsherden, so sind sie meistens von *pathogenen* Keimen hervorgerufen, wie auch aus den zwei von mir mitbeobachteten Fällen hervorgeht. Fall 1 betrifft einen Arzt, der mehrere staphylokokkenhaltige Granulome in seiner Mundhöhle beherbergte; im Anschluß an einen operativen Eingriff am Zahn (H. u. M. PFLÜGER) kam es zu einem metastatischen Absceß am Oberschenkel.

Fall 2 betrifft einen Patienten, bei dem gleichzeitig mit dem Einsetzen akuter Erscheinungen an einem seit Jahren bestehenden Granulom ein großer Rückenabsceß auftrat (STEINBACH).

In beiden Fällen konnte durch Züchtung identischer Keime — und zwar von Staphylokokken — aus dem Granulom und aus der sekundären Eiterung, die an sich naheliegende Vermutung einer metastatischen Verschleppung von dem Granulom aus wahrscheinlich gemacht werden.

Derartige Beobachtungen sind jedoch nach unseren Erfahrungen äußerst selten.

Auch WEISER betont die Erfahrungstatsache, daß es viele Träger von dentalen Infektionsherden gibt, die niemals subjektive oder objektive Krankheitssymptome darbieten.

Aus der Tatsache, daß von infizierten Zähnen aus eine Keiminvansion möglich ist, darf nicht die Berechtigung abgeleitet werden, jedes Granulom als Sepsisherd aufzufassen.

Die latenten soliden Granulome und die reaktionslosen infizierten Herde der unteren Abschnitte der Wurzelkanäle stellen sicher keine Sepsisherde dar. Sie

sind vielmehr nur als Eintrittspforten für Bakterien in den Blutstrom zu bewerten.

Andererseits kommen selbstverständlich Fälle von echter Sepsis im Sinne SCHOTTMÜLLERS vor, deren Ausgangsherd in der Mundhöhle liegt. Vermutlich gehört mancher als „kryptogenetische Sepsis“ bezeichnete Fall hierher. Ob es sich in solchen Fällen um eine Lymphangitis oder um eine Thrombophlebitis handelt, entzieht sich unserer Kenntnis. Etwas Sicheres ist darüber nicht bekannt.

WEBER und PESCH haben den Vorschlag gemacht, derartige Fälle als „stomatogene Sepsis“ zu bezeichnen.

Die Pathogenese von anderen, mit unklarem Fieber einhergehenden Krankheitsbildern, welche nach Zahnextraktionen in Heilung übergingen, ist bislang nicht klargestellt. Solange in solchen Fällen nicht durch einwandfreie bakteriologische und histologische Untersuchungen der Beweis für das Vorliegen einer Lymphangitis oder Thrombophlebitis erbracht ist, liegt keine Berechtigung vor, die Zahninfekte als Sepsisherde anzusprechen.

Keimflora. Wir können die ROSENOWSche Ansicht, daß die Spitzen aller pulpatoten Zähne und alle periapikalen Granulome Infektionen aufweisen, nicht bestätigen; in einer Untersuchungsreihe von 35 Granulomen fanden wir 3 steril; auch andere Autoren kamen zu ähnlichen Ergebnissen (LÖFFLER, HARNDT, EULER, NICHOLS, RICKERT, HADLEY, PRECHT). HARTZELL und HENRICI stellten fest, daß von 162 pulpatoten Zähnen nur 150 mit pathogenen Keimen infiziert waren.

Es darf daher mit Sicherheit angenommen werden, daß nur in einem Teil der periapikalen Herde und der unteren Abschnitte der Wurzelkanäle pulpatoter Zähne Keime nachweisbar sind.

Von praktischem Interesse ist die Frage, ob Unterschiede in den Verhältniszahlen der infizierten pulpalosen Zähne bei *organengesunden* und *organkranken* Individuen bestehen.

In Übereinstimmung mit ROSENOW fanden PRICE, HADEN und MEISSER alle pulpalosen Zähne auch bei Gesunden infiziert. Die eben erwähnten Sterilbefunde, die wir erheben konnten, betrafen 3 völlig gesunde Individuen; auch PRECHT konnte keineswegs in allen Wurzelkanälen devitalisierter Zähne bei Gesunden Keime nachweisen; HARTZELL und HENRICI sahen sogar, daß in der überwiegenden Mehrzahl pulpalose Zähne bei Gesunden keimfrei waren.

Es gibt also bei Gesunden und Kranken tote Zähne, deren Wurzelkanal frei von pathogenen Keimen zu sein scheint.

Was die *Art* der aus den Zähnen isolierten Bakterien anlangt, so findet man unter den bakteriologischen Befunden in ROSENOWS Arbeiten am häufigsten die Angabe „grüne Streptokokken“; im Rahmen der Bakteriologie der Zahninfektionen ist mit dieser Diagnose — in Übereinstimmung mit den Verhältnissen in der Mundhöhle — nicht allzuviel gesagt. Eine genauere Differenzierung der von ROSENOW gezüchteten Stämme wäre besonders erwünscht gewesen, zumal die klinische Bedeutung, welche den einzelnen auf Blutagar grünwachsenden Keimen zukommt, durchaus verschieden ist. Vielleicht hat ROSENOW eine genaue Differenzierung unterlassen, weil er die Artverschiedenheit von Streptokokken und Pneumokokken entschieden ablehnt. Dieser Ansicht von der Einheitlichkeit der großen Gruppe der Streptokokken und Pneumokokken pflichten

wir aber, wie an anderer Stelle eingehend auseinandergesetzt wurde, nicht bei; daraus ergibt sich ein weiterer Einwand, den wir gegen ROSENOW erheben: *Wir können die Voraussetzung seiner Lehre, daß den Variationsformen und dem Wechsel ihrer biologischen Eigenschaften für die Entstehung der verschiedenartigen klinischen Erscheinungen und für die Erklärung klinischer Zustandsbilder bzw. für Änderungen im klinischen Krankheitsbild eine wesentliche Bedeutung zukomme, nicht anerkennen.*

Wir sind der Ansicht, daß es sich bei den sog. grünen Streptokokken nicht nur um *Streptococcus viridans* gehandelt hat, glauben sogar, daß nur die allerwenigsten von den zahllosen, als grüne Streptokokken bezeichneten Keimen in Wirklichkeit Stämme von *Streptococcus viridans* gewesen sind.

Wie schon erwähnt, ergab sich bei eigenen Untersuchungen, daß die Erreger von Infektionen der Wurzelkanäle und der Granulome keine einheitliche Keimart darstellen (vgl. S. 712). Das geht auch aus den Befunden anderer Autoren hervor. So fanden GLYNN und FRASER hauptsächlich auf Blutagar grünwachsende Streptokokken, NICHOLS daneben auch anhämolysierende und hämolysierende; HADEN isolierte in einem großen Prozentsatz *Streptococcus faecalis*; WEBER und PESCH züchteten, ebenso wie LESBRE und GRANDCLAUDE, Übergangsformen zwischen Streptokokken und Enterokokken.

Aus den eben erwähnten Arbeiten ist ersichtlich, daß die *bakteriologischen Befunde stark variieren*, daß die *Bakterienflora infizierter Zähne bestimmt nicht einheitlich ist*, und daß *sehr häufig Schwierigkeiten in der Identifizierung der einzelnen Keime bestehen*.

Die bakteriologischen Resultate bieten, auch wenn sie durch histologische Untersuchungen ergänzt werden, keine Erklärung dafür, unter welchen Umständen die eine oder die andere Erregerart angetroffen wird.

Das bisher vorliegende Material gestattet noch kein abschließendes Urteil über die Infektionserreger akuter und chronischer dentaler Infektionen. Da die ganze Frage der fokalen Infektionen ohne exakte bakteriologische Grundlage nicht geklärt werden kann und die zahnärztliche Bakteriologie als eine notwendige und wichtige Hilfswissenschaft der Zahnheilkunde zu betrachten ist, ergibt sich die Forderung, *bakteriologische Untersuchungen infizierter Zähne in weitgehendstem Maße vorzunehmen* und eine genaue Differenzierung der isolierten Keime zu versuchen.

Wir halten es für unbedingt notwendig, sich ein sicheres Urteil über die Art des jeweils vorliegenden infizierenden Erregers zu verschaffen; handelt es sich doch bei dem ganzen Problem der fokalen Infektionen in erster Linie um eine ätiologische Klärung genetisch unklarer Infektionen; eine kritische Beurteilung dieser Frage im allgemeinen ist aber ohne genaue Kenntnis der verantwortlichen Keime im Einzelfall unmöglich.

Die Bestrebungen zur Vervollkommnung der Symptomatologie einzelner Keime sind nicht nur zum Zwecke einer Systematik der Mundhöhlenflora wünschenswert, sondern auch für die Klärung klinischer Fälle und zur Vermeidung unbegründeter ätiologischer Vorstellungen durchaus notwendig.

So erhellt die Wichtigkeit einer genauen bakteriologischen Differentialdiagnose gerade bei fokalen Infektionen deutlich aus einem Fall von chronischer Endokarditis unserer Beobachtungsreihe, bei dem nur durch Züchtung verschiedenartiger Stämme aus dem Blut einerseits und aus dem Granulom

andererseits die fälschliche Annahme eines Zusammenhanges zwischen Zahn- und Endokardinfektion richtig gestellt werden konnte.

Elektive Lokalisation. Es ist schon eingangs darauf hingewiesen worden, daß ROSENOW auf die Innehaltung der von ihm angegebenen *Technik* bei den Tierversuchen großen Wert legt. Schon die Technik ROSENOWS erfordert einige kritische Bemerkungen.

Die primären Kulturen aus dem Eiter der Tonsillen oder aus dem Inhalt von Wurzelkanälen bzw. Granulomen stellen häufig *Mischkulturen* dar. Die Beurteilung der im Tier erzeugten Veränderungen unter bakteriologischen Gesichtspunkten ist infolgedessen schwierig, weil bei den Tieren verschiedenartige Bakterien injiziert werden.

BIELING macht ferner darauf aufmerksam, daß die ROSENOWSche Kulturflüssigkeit bereits einzelne im Krankheitsherd befindliche Keime unterdrückt; er beruft sich dabei auf THOMSON, der aus einem extrahierten Zahn 12 verschiedene Varietäten von Streptokokken züchtete, während in dem ROSENOW-Nährboden nur 3 zur Entwicklung kamen. Da also die Kultur schon eine Auslese unter den im Substrat befindlichen Bakterien ausübt, können, wie BIELING betont, wichtige Bakterienarten oder -rassen bei der experimentellen Prüfung im Tier von vornherein ausfallen.

Der Vorwurf, daß die Mischkultur nicht alle im Focus befindlichen Keime enthalte, ist unseres Erachtens nicht so wichtig wie die Verwendung von Mischkulturen überhaupt.

ROSENOW hält an der Benutzung der primären flüssigen Nährböden, auch wenn sie Mischkulturen darstellen, fest; er hat oft betont, daß bei dem Versuch, Reinkulturen zu züchten, z. B. auf Blutagar, wichtige Eigenschaften der Bakterien auf dem künstlichen Nährboden verloren gehen können. Er verwendet natürlich auch Reinkulturen, besonders solche, die nach primärer Injektion der aus dem Focus gezüchteten Mischkultur sekundär aus dem Blut oder aus den Organen von Tieren gezüchtet sind.

Wir stellen uns in Übereinstimmung mit den Forderungen der Bakteriologen prinzipiell auf den Standpunkt, daß Tierexperimente mit Reinkulturen durchgeführt werden müssen, zumal dann, wenn es sich um Klärung ätiologischer Fragen handelt. So berechtigt diese Forderung an sich ist, so stößt ihre Erfüllung bei den fokalen Infektionen sehr häufig auf Schwierigkeiten, weil die primären Bouillonkulturen oftmals keine Reinkulturen darstellen. Immerhin lassen sich aber aus einer großen Zahl von Granulomen auch in den primären Glukosehirnbrühekulturen Reinzuchten gewinnen, wie aus unseren Untersuchungen hervorgeht.

Einen Anhalt darüber, ob die Bakterienflora des Granuloms einheitlich ist oder nicht, gewinnt man aus dem Kulturergebnis einer Blutagarplatte, die man ebenso wie die Bouillon mit der Kochsalzaufschwemmung des zu prüfenden Materials beimpft hat.

Ist hier eine Reinkultur zur Entwicklung gelangt, und zeigt das Ausstrichpräparat aus der ROSENOW-Bouillon gleichartige Keime, so darf man annehmen — wenn auch mit einer gewissen Reserve — daß die ROSENOW-Brühe eine Reinkultur enthält und kann sie zur Injektion verwenden. Jedenfalls sind wir bei unseren Versuchen so vorgegangen.

Unsere Ansicht, daß die Verwendung von Mischkulturen bei Tierexperimenten, die den Beweis für spezifische Eigenschaften bestimmter Keime erbringen sollen, zu verwerfen sei, halten wir für ebenso begründet, wie das Postulat, daß über die Art der injizierten Keime Klarheit herrscht. Wir betonen unseren Standpunkt noch einmal besonders, weil ROSENOW die Verwendung von Mischkulturen mit der Annahme zu rechtfertigen sucht, daß der mit verschiedenartigen Mikroorganismen infizierte Tierkörper nur von den wirklich pathogenen Keimen geschädigt werde, während die unwesentlichen und apathogenen Bakterien der Mischkultur im Organismus abgetötet würden.

Über das *Quantum* der Kultur, das zu injizieren ist und über die *Zahl* der Injektionen schwanken die Angaben ROSENOWS (vgl. S. 706). Im allgemeinen wurden den Tieren 6—10 ccm Nährbrühe injiziert und die Injektionen zweimal wiederholt, am 2. und 3. Tag. Wir halten derartige Injektionsmengen für zu groß und glauben, daß auf diese Weise die Prüfung der Pathogenität der injizierten Keime sehr erschwert wird.

Für den Nachweis einer *elektiven Lokalisation* ist eine so massige Überschwemmung des tierischen Organismus mit Keimen ungeeignet, denn man darf damit rechnen, daß durch eine so große Zahl von Bakterien auch in den homologen Organen, welche beim Menschen erkrankt waren, Veränderungen hervorgerufen werden. *Es liegt daher kein Grund vor, hierin den Ausdruck einer besonderen Affinität zu sehen*; denn in den meisten Fällen sind auch viele andere Gewebe und Organe in Mitleidenschaft gezogen, wie ein genaues Studium der ROSENOWSchen Tabellen erkennen läßt und wie uns auch unsere eigenen Tierversuche bewiesen haben.

ROSENOW hat in Wiesbaden darauf hingewiesen, daß die statistischen Angaben über die Organveränderungen im Tierversuch nicht so überzeugend seien wie die Befunde bei den Sektionen selbst; denn diejenigen Läsionen, welche nach der Injektion spezifischer Stämme entstehen, sollen viel stärker und ausgeprägter sein als die durch Stämme anderer Herkunft hervorgerufenen.

Für unbegründet halten wir es, daß die Ergebnisse der Tierversuche zu den Vorgängen im menschlichen Organismus in Parallele gesetzt werden; ist es an sich schon gewagt, tierexperimentelle Befunde auf die Humanpathologie zu übertragen, so ist im besonderen die Form, in der ROSENOW und vor allem auch HADEN ihre Tierexperimente klinisch auswerten und aus ihnen Beziehungen zwischen Zahninfektionen und bestimmten menschlichen Erkrankungen ableiten, durchaus zu verwerfen.

Es lassen sich aus Tierversuchen keine Schlüsse von allgemeiner pathologischer Bedeutung ziehen; auch wenn sich die Theorie der besonderen Affinität bestimmter Zahnstreptokokken für gewisse Gewebe im Tierversuch bestätigen sollte, so sind nach unserer Ansicht Rückschlüsse auf die menschliche Pathologie im Sinne ROSENOWS schon deswegen unbegründet, weil gerade in den Krankheitsfällen, in denen Zusammenhänge mit fokalen Herden vermutet werden, keineswegs auch nur mit einiger Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, daß so enorme Bakterienmengen wirksam sind, wie es bei den künstlichen Tierinfektionen der Fall ist.

Es kommt hinzu, daß die Keime, die für die Tierversuche verwendet worden sind, meist aus chronischen Erkrankungsfällen gezüchtet wurden, während die

Tiere, wie bei den großen Injektionsdosen von vornherein zu erwarten war, akut erlagen oder nach wenigen Tagen experimentell getötet wurden.

Daß den Glukosehirnnährböden ein so ausschlaggebender Wert für die Erhaltung der Gewebsaffinität der Streptokokken zukommen soll, können wir nach unseren Erfahrungen nicht bestätigen; so gelang es uns, mit gewöhnlicher Nährbouillon und Leberbouillonkultur experimentell eine Endokarditis hervorzurufen, während mit Glukosehirnbrühekulturen, die mit dem Blut von Fällen von Endocarditis lenta und Endocarditis chronica hergestellt waren, in vielen Tierversuchen keine experimentelle Herzklappeninfektion zu erzeugen war.

Wir betrachten es ferner als Vernachlässigung, daß Kontrolluntersuchungen mit Streptokokken und Stämmen anderer Art und Herkunft unter den gleichen Versuchsbedingungen nicht häufiger angestellt worden sind. Gerade solche Kontrollen erscheinen uns überaus notwendig, da die Tierversuche erst dann Wert erhalten, wenn mit anderen Keimen nicht gleichsinnige Resultate erzielt wurden.

Es wird so oft darauf aufmerksam gemacht, daß es außer der tierexperimentellen Prüfung der Keime auf ihre Lokalisationsfähigkeit keine andere Laboratoriumsuntersuchungsmethode gibt, durch welche die Diagnose einer fokalen Infektion gestützt werden kann. Wir betonen demgegenüber erneut, daß auch die Tierversuche nicht als Begründung für das Bestehen fokaler Infektionen angesehen werden können. In diesem Zusammenhang verweisen wir noch einmal auf unsere eigenen Versuche; wie schon erwähnt, war es uns gelungen, bei 10 Tieren Entzündungen am Endokard hervorzurufen; im Herzblut, in den Auflagerungen und in den Organen konnten die dem betreffenden Tier injizierten Keime nachgewiesen werden.

Die Endokarditis trat in jeder Untersuchungsreihe immer nur bei einem Tier auf, während bei den Paralleltieren — insgesamt 16 —, die gleichzeitig mit demselben Stamm infiziert waren, das Endokard frei blieb. Mit den aus dem Herzblut oder aus den Auflagerungen gezüchteten Stämmen wurden sofort am nächsten Tage 2—4 andere Tiere infiziert; auch bei 49 auf diese Weise neu infizierten Tieren blieb das Endokard intakt.

Bei den Stämmen, die zu einer Endokarditis geführt hatten, handelte es sich einmal um einen Enterokokkenstamm und 9mal um grünwachsende Stämme, die nicht näher identifiziert werden konnten.

Der wichtigste Punkt für die Frage der elektiven Lokalisation ist die Herkunft der Stämme. Von den Trägern der Granulome, aus denen die eben genannten 10 Stämme gewonnen waren, bestand bei je zweien chronische Arthritis und Ulcus ventriculi und in einem Falle Iritis; drei waren völlig gesund, nur bei einem Patienten lag klinisch eine chronische Endokarditis vor.

Bei der Gegenüberstellung der Lokalisation der Veränderung im Tierversuch und der jeweils vorliegenden Erkrankung des betreffenden Patienten, aus dessen Granulom die Keime gezüchtet waren, ergibt sich, daß in nur 2 Fällen die Entzündungen am Endokard von Keimen hervorgerufen wurden, die aus einem Granulom und dem Blut eines Patienten mit chronischer Endokarditis isoliert waren. Dagegen waren die übrigen 8 Fälle verursacht von Stämmen aus Granulomen, deren Träger ein völlig intaktes Herz aufwiesen. Ferner kam den Unterkulturen aller 10 Stämme in ROSENOW-Brühe die Fähigkeit, sich am Endokard zu lokalisieren, nicht mehr zu.

War es angesichts der Theorie ROSENOWS schon seltsam, daß 8 Streptokokkenstämme von 3 Gesunden und 5 Patienten der verschiedensten Art zu einer Endokarditis im Tierversuch führten, so ist noch weniger mit der ROSENOWschen Ansicht in Einklang zu bringen, daß 4 aus Granulomen und Blut von 4 Endokarditisfällen gezüchtete Stämme die „kardiotrope“ Fähigkeit von vornherein im Tierversuch vermissen ließen. Nicht bei einem einzigen von 39 Kaninchen, die mit den sog. Endokarditisstreptokokken infiziert waren, kam es zu einer Entzündung des Endokards. Als Erklärung dafür etwa den Verlust der elektiven Lokalisationsfähigkeit verantwortlich zu machen, liegt eine Berechtigung nicht vor.

Dasselbe trifft für die Stämme aus Granulomen von Polyarthritispatienten zu; nur 2 verursachten in 2 Tieren Gelenkeiterungen, 11 führten bei 22 Tieren zu keinem Gelenkinfekt.

Durch diese Versuche wird die Theorie von der elektiven Lokalisation nicht gestützt.

Auch in Amerika steht man der Bewertung der Tierexperimente in letzter Zeit kritischer gegenüber als es früher der Fall war.

So weist HARTZELL darauf hin, daß die Tierversuche schon deswegen nicht als beweisend für Zusammenhänge von inneren Erkrankungen und dentalen Herden angesehen werden können, weil Streptokokken verschiedenartiger Herkunft im Versuchstier dieselben Veränderungen im Herzen, an den Gelenken und in den Nieren verursachen können, welche die aus Zähnen und Tonsillen gezüchteten Streptokokken zu erzeugen imstande sind. Er hält es für einen großen Irrtum, dem Tierexperiment im allgemeinen eine hohe Bedeutung für die humane Pathologie zuzuschreiben, da physiologisch und pathologisch ganz andere Verhältnisse vorliegen.

MILOSLAWITSCH erkennt die Bedeutung der ROSENOWschen Tierversuche ebenfalls nicht an. Auch HOLMAN ist von dem Wert der ROSENOWschen Tabellen über die Lokalisation der aus Zähnen gezüchteten Streptokokken im Tierversuch nicht überzeugt. Er kritisiert, daß die Verteilung der erzielten Läsionen bei den verschiedenen Tierarten nicht besonders aufgeführt ist, daß die verabreichten Infektionsdosen nicht variiert worden sind und daß keine Unterschiede in der Verwendung von Reinkulturen und Mischkulturen gemacht wurden. Er hebt als besonderen Nachteil hervor, daß eine Unterscheidung zwischen einem wirklich aktiven Focus und einem nur verdächtigen Infektionsherd unterblieben ist. Die Tabellen geben nach seiner Ansicht kein klares Bild von der elektiven Lokalisation der Bakterien.

ZINSSER in Boston vertritt den Standpunkt, daß bisher die Lehre ROSENOWS nicht bewiesen sei, und daß die Wahrscheinlichkeit gegen ihre Richtigkeit spreche. Begründeter als die Theorie der elektiven Lokalisation der Streptokokken in den Geweben sei nach seiner Ansicht die Annahme einer besonderen Überempfindlichkeit bzw. einer lokalen Herabsetzung der Resistenz bestimmter Gewebe; er beruft sich auf die Arbeiten von FABER, welcher Gelenke mit Extrakten von Streptokokken sensibilisierte und im Anschluß daran in diesen Gelenken durch intravenöse Injektion von Streptokokken pathologische Veränderungen hervorrufen konnte.

Zweifellos bleibt die Frage der Gewebsspezifität ein schwieriges Problem, das zwar seit langem in der Pathologie der septischen Erkrankungen und der Infektionskrankheiten bekannt ist, von ROSENOW aber in utopischer Form auf die Streptokokken übertragen wurde.

Fast jeder pathogene Keim besitzt die Eigenschaft, sich mehr oder weniger regelmäßig in bestimmten Geweben des menschlichen Körpers zu lokalisieren; auf dieser charakteristischen Eigenschaft beruht in erster Linie die Eigenart

der speziellen Krankheitsbilder, welche gewöhnlich von den verschiedenen Bakterien hervorgerufen werden.

Im Gegensatz zu diesen feststehenden Tatsachen haben uns aber unsere klinischen Erfahrungen, sowie unsere bakteriologischen und tiexperimentellen Erkenntnisse bisher keinen Beweis dafür gebracht, daß die Gruppe der Streptokokken so zahllose Krankheitsformen verursachen kann, wie ROSENOW annimmt. Auch ist bisher keine Erklärung dafür gefunden, warum bei dem einzelnen Individuum immer nur ein bestimmtes Organ bzw. bestimmte Gewebe angegriffen werden sollen.

Ebensowenig wie ROSENOW kann man ALLEYS beipflichten, nach dessen Ansicht die jeweilige Lokalisation der Streptokokken von der Virulenz abhängig ist; bei geringer Virulenz soll Appendicitis entstehen, bei mittelstarker Ulcus ventriculi und bei höherer Cholecystitis.

Die tiexperimentellen Befunde besitzen als Fundament der Lehre von der fokalen Infektion nicht die ausschlaggebende Bedeutung, die ihnen ROSENOW und seine Schule zuschreiben. In den von uns vorgenommenen Untersuchungen konnte die Theorie einer besonderen Affinität von Zahnstreptokokken für bestimmte Gewebe nicht bestätigt werden; auch bei den Untersuchungen von PROELL und STICKL sowie von MEMMESHEIMER und SCHMIDHUBER war das nicht der Fall.

Die Zahl unserer Tierversuche ist nicht groß genug, um ein abschließendes Urteil über die elektive Lokalisationsfähigkeit der Streptokokken abzugeben.

Es besteht aber nach unseren bisher gewonnenen Erfahrungen kein Zweifel, daß der Nachweis der ätiologischen Bedeutung infizierter Wurzelspitzenherde für bestimmte Erkrankungen sehr schwer zu erbringen ist; *ob diese Beweisführung auf dem Wege von Tierversuchen überhaupt durchführbar ist, muß als sehr unwahrscheinlich bezeichnet werden.*

Größeres Interesse als die Versuche an Kaninchen beanspruchen die von ROSENOW und MEISSER an devitalisierten Zähnen von Hunden angestellten experimentellen Infektionen; aber auch in diesen Versuchen ist kein Beweis dafür zu erblicken, daß bestimmte Streptokokken aus Wurzelspitzengranulomen wirklich die Erreger von Nephritis, Nephrolithiasis oder Magengeschwür darstellen.

Klinik. Die von ROSENOW mit in den Vordergrund gestellte Stütze seiner Lehre — Heilung oder Besserung von Krankheiten nach Extraktion von Zähnen oder nach Vornahme einer Tonsillektomie — wird, wie schon mehrmals erwähnt, als Beweis für den ätiologischen Zusammenhang der entfernten Herde und der behandlungsbedürftigen Krankheit angesehen.

Unter den Autoren, welche sich der Ansicht ROSENOWS anschlossen, befinden sich vornehmlich Kliniker, welche nach Beseitigung von Zahninfektionen Heilungen der jeweils vorliegenden Krankheiten zu beobachten Gelegenheit hatten.

SCHOTTMÜLLER macht mit Recht gegen die *Epicrisis ex juvantibus* den Einwand, daß der Versuch einer derartigen Beweisführung unentschieden lasse, ob es sich um ein *post hoc* oder ein *propter hoc* handelt, und daß der scheinbare therapeutische Erfolg allein nicht als beweisend für genetische Beziehungen angesehen werden dürfe, wenn andere Beweismomente klinischer oder anatomischer Art fehlen.

Derartige Beweismittel erfordern also schärfste Kritik. Wir werden im folgenden untersuchen, wie weit es berechtigt ist, therapeutische Erfolge bei System- oder Organerkrankungen als Maßstab der Abhängigkeit von dentalen Infekten zu bewerten.

In einzelnen Fällen mit unklaren Temperatursteigerungen und mehr oder minder schwerer Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens sind die therapeutischen Erfolge, die durch Beseitigung infizierter Zähne erzielt wurden, so verblüffend und überzeugend, daß man sich für berechtigt halten könnte, die entzündlichen Prozesse an den Zähnen als auslösende Ursache anzusehen. Das trifft z. B. für die RÖMERSCHEN Fälle zu. Wir selbst haben allerdings solche Beobachtungen nicht gemacht.

Bei derartigen Fällen handelt es sich aber um Krankheitszustände, die nach dem bei uns üblichen medizinischen Sprachgebrauch den septischen Erkrankungen zuzurechnen sind und nicht unter den Begriff der fokalen Infektion fallen.

Die ätiologischen Beziehungen von infizierten Zähnen zu *nervösen* und *psychischen* Störungen sind höchst unsicher und schwer zu beweisen. Gerade bei Nervenerkrankungen ist die Beurteilung eines wirklichen, durch Zahnextraktion bedingten therapeutischen Effektes außerordentlich schwer, da die Beseitigung von Zähnen an sich schon von einem mehr oder weniger großen *psychischen* Erfolg begleitet sein kann; der psychische Einfluß kann erfahrungsgemäß bei der Beurteilung therapeutischer Erfolge im allgemeinen und von fokalen Infektionen im besonderen nicht hoch genug veranschlagt werden.

Wir halten daher gerade Patienten mit Nervenkrankheiten und psychischen Störungen für am wenigsten geeignet zur Entscheidung so grundsätzlicher Fragen, wie sie die ätiologischen Zusammenhänge mit fokalen Herden darstellen. Im gleichen Sinne wie wir lehnen DETERMANN und CHRIST den Standpunkt, daß Granulome auch für psychische Erkrankungen verantwortlich zu machen seien, ab.

SNIFEEN gelang es nicht, die günstige Beeinflussung von Zahnbehandlungen auf den Verlauf von Psychosen exakt und zahlenmäßig festzulegen; er verglich eine Gruppe von Psychosen, bei der aus der Mundhöhle alle infizierten Herde entfernt waren und eine andere, die unbehandelt blieb; zwischen beiden Gruppen konnten bei längerer Beobachtungsdauer Unterschiede im Befinden nicht festgestellt werden.

Auch THOMAS stellte vergleichende Untersuchungen an 120 Patienten mit nervösen Störungen an; bei 58 waren die infizierten Zähne restlos entfernt worden, bei 62 dagegen nicht. Die Beseitigung der Herde brachte keine therapeutischen Vorteile.

Die in der Arbeit von HUNTER geäußerten Ansichten leisten der Theorie der fokalen Infektion keinen guten Dienst. Bei aufmerksamer Lektüre wird man lebhaft an die Schrift von MARTIN H. FISCHER erinnert, welche durch ihre unkritische Beurteilung die neue Lehre von vornherein sehr in Mißkredit gebracht hat.

Wenn HUNTER die Entstehung einer Reihe von Geisteskrankheiten, wie Dementia praecox, manisch depressives Irresein, Paranoia usw., durch fokale Infektionen erklären will, so muß man dieser Ansicht entgegenhalten, daß die eben genannten Erkrankungen sicherlich nicht das geringste mit den bei Zahninfektionen züchtbaren Mikroorganismen zu tun haben; denn es handelt sich um Erkrankungen zweifellos nicht infektiöser Art, die kaum durch den Einfluß bakterieller oder toxischer Substanzen entstanden sein dürften.

Besonders kritiklos und sinnverwirrend ist die Anwendung der Bezeichnungen „orale Sepsis“, „tonsilläre Sepsis“, „nasale Sepsis“, denen man in der HUNTERSchen Schrift sehr häufig begegnet. Die von HUNTER angewandte Nomenklatur bedeutet nach unserem Sprachgebrauch etwas Anderes als die Veränderungen, welche in den HUNTERSchen Fällen in Wirklichkeit vorlagen; die Tatsache, daß in den Tonsillen, in der Cervix und in den Zähnen von Patienten mit verschiedenen nervösen Störungen bzw. Erkrankungen des Nervensystems Bakterien nachweisbar waren, ist nichts Auffallendes. Es ist daher gänzlich abwegig, wenn HUNTER aus dem Nachweis infizierter Zähne, Tonsillen usw. bei Patienten mit den erwähnten Erkrankungen ätiologische Zusammenhänge ableitet und sich zur Annahme von dem Vorliegen einer „dentalen“ bzw. „tonsillären Sepsis“ für berechtigt hält. Da die von ihm angenommenen ätiologischen Beziehungen in keiner Weise bewiesen sind, ist auch seine Forderung, daß alle infizierten fokalen Herde bei Geisteskranken entfernt werden müssen, als unbegründet abzulehnen.

Bei dem Mangel an Kritik und folgerichtigen Schlüssen, dem man bei der Beurteilung fokaler Infektionen heute so häufig begegnet, halten wir eine scharfe Kritik der HUNTERSchen Ansichten für besonders notwendig, denn von manchen, denen eigne Erfahrungen auf diesem Gebiete fehlen, wird die HUNTERSche Auffassung als maßgebend angesehen, wohl im Hinblick auf die historische Tatsache, daß HUNTER schon vor 30 Jahren für die Bedeutung dentaler Infektionsherde eingetreten ist, sicherlich auch damals in weit übertriebenem Maße.

Die Zusammenhänge von *Gelenkerkrankungen* mit tonsillären und dentalen Herden können durch therapeutische Erfolge ebenfalls nicht bewiesen werden; es ist zwar eine von vielen Autoren anerkannte Tatsache, daß das Virus des Gelenk- und Muskelrheumatismus, welches nach unserer Ansicht kein Streptococcus ist, von den Tonsillen aus in das Körperinnere gelangt; die Tonsillen sind daher als Eingangspforte für das Virus anzusprechen; doch ist nicht anzunehmen, daß Gelenk- und Muskelerkrankungen akuter und chronischer Art von Herden in den Tonsillen unterhalten werden, da mit größter Wahrscheinlichkeit das Endokard als Brutstätte des Virus anzusehen ist.

Denselben ablehnenden Standpunkt nehmen auch STRAUSS und GUDZENT ein.

GINS hebt mit Recht hervor, daß bei der Beurteilung der therapeutischen Wirkung von Zahnextraktionen die Möglichkeit einer *unspezifischen Wirkung* in Betracht gezogen werden muß.

Bekanntlich sind gerade rheumatische Erkrankungen einer unspezifischen Reizbehandlung in hohem Maße zugänglich. GINS weist darauf hin, daß die Entfernung eines Zahnes oder einer Tonsille einen Eingriff darstelle, der eine unspezifische Protoplasmaaktivierung hervorrufen kann; in beiden Fällen werde ein Trauma gesetzt; es werden Granulationsflächen gebildet, ähnlich wie es bei der Glüheisenbehandlung der Fall ist.

Der Beweis für die Richtigkeit der eben wiedergegebenen Auffassung läßt sich natürlich schwer erbringen; es ist aber auch bisher nicht möglich gewesen, die Entstehung rheumatischer Erkrankungen aus Infekten der Pulpa oder der Zahnwurzel zu beweisen; die Auffassung von GINS ist daher bei der Beurteilung dentaler therapeutischer Effekte nicht außer acht zu lassen.

Im Zusammenhange mit dem eben Gesagten verdienen die durch unspezifische Behandlung rheumatischer Infektionen hervorgerufenen *Herdreaktionen* eine besondere Erwähnung. Bekanntlich treten nach Anwendung einer unspezifischen Eiweißtherapie in Fällen chronischer Gelenkerkrankungen an den

befallenen Gelenken ganz bestimmte Reizerscheinungen auf. HERZOG beobachtete nun, bei den Badegästen des Solbades Soden zu Beginn der Badekur recht häufig Wurzelentzündungen; er hält es für möglich, daß die Zahnerkrankungen in diesen Fällen durch die Reaktion auf die unspezifischen Wirkungen der Badekur hervorgerufen werden.

Noch interessanter sind die folgenden Mitteilungen von E. SCHULZ, CMUNT und VOLICER aus der zweiten inneren Klinik der tschechischen Universität in Prag: während der Impfbehandlung von Arthritispatienten mit Cutivaccin-Paul traten bei einem Teile der Patienten Herdreaktionen an den Zähnen in Erscheinung, und zwar in folgender Weise:

	Zahl der Fälle	Herdreaktionen
1. Lumbago	3	2
2. Ischias	33	12
3. Chronischer Gelenkrheumatismus	121	30
4. Chronischer Muskelrheumatismus	10	5
5. Coxitis chronica	4	3
6. Arthritis deformans	21	13
7. Arthritis urica	6	1
8. Neuralgie	5	4

Die Herdreaktionen bestanden in Kieferblutungen, Schmerzhaftigkeit des Kiefers, Empfindlichkeit der Wurzeln und in Periostitis. Sie waren bei periapikalen Herden, Gingivitis und Pyorrhöe zu beobachten. Wichtig ist die Feststellung, daß sich bei devitalisierten Zähnen nach den Hautimpfungen außerordentlich regelmäßig die Schmerzhaftigkeit einstellte.

Die Arbeiten von HERZOG und SCHULZ sind von Bedeutung, weil aus ihnen hervorgeht, daß die Foci bei einer allgemeinen Reaktion des Körpers auf unspezifische Reize mit reagieren können.

Durch das *gleichzeitige* Vorkommen von Gelenkerkrankungen und Zahn- bzw. Tonsillinfektionen können genetische Beziehungen nicht wahrscheinlich gemacht werden.

So hebt ROMANN hervor, daß sowohl Zahnleiden (Paradentose und Wurzelspitzengranulom) als auch chronische Gelenkerkrankungen an sich sehr häufig auftreten. Unter 600 Patienten mit chronischem Gelenkrheumatismus fand er in 25% der Fälle objektiv oder anamnestisch infektiöse Erkrankungen der Zähne; ähnliche Prozentzahlen treffen für Infektionen der Mandeln zu. ROMANN betont, daß bei der Häufigkeit der beiden Krankheitsgruppen das gleichzeitige Vorkommen keinen Beweis für kausale Zusammenhänge darstelle, sondern nur im Sinne eines zufälligen Zusammentreffens zu deuten sei. Umfragen über das Auftreten von rheumatischen Erkrankungen bei Patienten der Zahnklinik der Berliner Universität ergaben anscheinend auch nicht diejenige Häufigkeit des Zusammentreffens, welche zu erwarten wäre, wenn die Herdinfektionen in der Tat die gewöhnliche Ursache des chronischen Rheumatismus darstellten.

Nierenerkrankungen. Es besteht kein Zweifel, daß Streptokokkeninfektionen der Tonsillen oder des Rachens durch *Toxinwirkung* eine Nephritis verursachen bzw. eine bestehende verschlimmern können; dagegen ist bisher noch kein Beweis dafür erbracht, daß mit Streptokokken infizierte Zahnherde in derselben Weise wie die Tonsillen eine Nephritis hervorrufen können; die Annahme ist schon deswegen wenig wahrscheinlich, weil vornehmlich die Toxine hämolytischer

Streptokokken zu Nierenschädigungen führen und der Nachweis gerade dieser Keime in den Zähnen relativ selten ist.

Auch SCHLAYER hat unter seinen vielen Nierenkranken niemals Nephritiden beobachtet, die mit Sicherheit auf Zahnerkrankungen zurückgeführt werden konnten; STRAUSS hat durch Entfernung dentaler Herde nur in wenigen Fällen eine Besserung der Nierenerkrankung eintreten sehen.

Ebenso ist die Ansicht abzulehnen, daß andere Erkrankungen der Nieren und des Nierenbeckens durch dentale Herde oder Infektionen der Tonsillen erklärt werden können (Pyelitis, Pyelonephritis, Nephrolithiasis). Die Pyelitis kommt in der Regel durch Ascendieren der Keime und nicht auf hämatogenem Wege zustande; die Pyelonephritis ist gleichfalls als Folge der ascendierenden Keimwanderung anzusehen; außerdem werden sowohl bei Pyelitis als auch bei Pyelonephritis und Nephrolithiasis außerordentlich selten Streptokokken als Infektionserreger gefunden; in einer Beobachtungsreihe von 85 Fällen von Pyelitis aus dem Jahre 1925 sahen wir nur einmal *Streptococcus pyogenes hämolyticus* und einmal *Streptococcus viridans* als Erreger. Als Einwand gegen die Streptokokkenätiologie der Nephrolithiasis führt SCHOTTMÜLLER die Tatsache an, daß in den recht zahlreichen Fällen von Endocarditis lenta, die er zu sehen Gelegenheit hatte, sich zwar immer eine durch *Streptococcus viridans* bedingte Herdnephritis fand, aber in keinem einzigen Falle die Entstehung von Nierensteinen beobachtet werden konnte.

Die vielfach nach Beseitigung dentaler Infektionsherde beobachteten therapeutischen Erfolge bei Erkrankungen der *Augen und Ohren* können als Kriterium wirklich bestehender ätiologischer Beziehungen nicht gewertet werden.

Unbewiesen sind auch die von ROSENOW angenommenen Zusammenhänge zwischen dentalen und tonsillären Herden und *Ulcus ventriculi* und *Ulcus duodeni*.

Dagegen ist PÄSSLER überzeugt, daß die verschiedenartigsten Störungen des Verdauungsapparates zu den praktisch wichtigen Begleiterscheinungen der chronischen Infektionsherde gehören; wir verweisen auf das Referat in Wiesbaden.

EINHORN vertritt den Standpunkt, daß in vielen Fällen, in denen fokale Infektionen verantwortlich gemacht werden, ganz andere Ursachen in Frage kommen; er gibt zwar zu, daß *Ulcus ventriculi* und Gallenblasenentzündungen in einem geringen Prozentsatz auf infizierte Zähne zurückgeführt werden können, daß die Bedeutung dentaler Herde für die Entstehung von Gelenkerkrankungen aber weit übertrieben worden sei.

Nach den Anschauungen von E. F. MÜLLER spielt das vegetative Nervensystem bei der Entstehung der fokalen Infektionen eine Rolle; MÜLLER hält es für möglich, daß die chronischen Entzündungsherde — ob sie nun in den Tonsillen, in den Zähnen oder in der Prostata sitzen — das Zusammen- und Gegenspiel der autonom gesteuerten abdominalen und extraabdominalen Organe zu schädigen imstande sind. Je nach der Intensität der Schädigung soll die Krankheitsbereitschaft der betreffenden Organe verschieden sein.

Über die von ROSENOW empfohlene Vaccinetherapie sind unsere eigenen Erfahrungen nicht sehr groß; die klinische Beobachtung von Patienten mit chronischer Arthritis hat uns aber gezeigt, daß die Entfernung von Granulomen unter gleichzeitiger Anwendung von Vaccine keinen *dauernden* therapeutischen Effekt ausübte, obwohl andere Infektionsherde im Sinne ROSENOWS nicht vorhanden waren.

Als eine therapeutische Ungeheuerlichkeit müssen wir es ansehen, wenn Vaccinetherapie getrieben wird, ohne daß eine spezielle bakteriologische Unter-

suchung der Infektionsherde vorgenommen wurde, wie es MÖHRING tat, der wahllos aus Mundbakterien Impfstoffe zu therapeutischen Zwecken herstellte. Auch die von LANDETTE und MAYORAL verwandten Vaccinen, die aus Mundstreptokokken und gramnegativen Diplokokken hergestellt waren, können keinen Anspruch auf Spezifität machen.

GRANDCLAUDE und LESBRE fordern mit Recht, daß die Vaccinetherapie in sicheren Fällen von dentaler fokaler Infektion nur mit den wirklich ursächlichen Bakterien und nicht mit einem Gemisch von Mundbakterien ausgeübt werden müsse; zur Erzielung möglichst günstiger Erfolge soll die Auswahl der Stämme nach der Höhe ihrer toxischen Werte erfolgen.

Das Gesamtergebnis der von ROSENOW geforderten Behandlung ist keineswegs so günstig, wie bei einem derartigen Ausmaß von Exodontie hätte erwartet werden können. Ein Blick auf die Tabelle über die therapeutischen Erfolge (vgl. Tab. 4, S. 703) lehrt, daß selbst bei Entfernung aller Foci unter gleichzeitiger Vaccinebehandlung eine Besserung *nur in 54%* erzielt wurde; unverändert blieb der Zustand in 27%; in 19% trat sogar eine Verschlechterung ein.

Die Nachprüfungen der Erfolge sind erst 1—5 Jahre nach der Behandlung vorgenommen worden, so daß es nach unserer Ansicht unmöglich ist, Spontanheilungen, mit denen zweifellos gerechnet werden darf, auszuschließen.

In anderen Zusammenstellungen ROSENOWS und seiner Mitarbeiter über den therapeutischen Effekt der Zahnextraktionen vermissen wir zahlenmäßige Angaben über Mißerfolge. Ebenso sind Kontrolluntersuchungen über den Verlauf bestimmter Krankheiten bei solchen Patienten, bei denen die Entfernung der Foci nicht vorgenommen wurde, unterblieben.

6. Diagnose.

Aus den letzten Ausführungen geht hervor, wie schwierig es ist, Zusammenhänge von inneren Krankheiten ungeklärter Genese oder septischen Erkrankungen unbekannter Ätiologie mit dentalen, primären Infektionsherden zu diagnostizieren.

Wenn wir uns jetzt der Diagnose der fokalen Infektion zuwenden, so ist in erster Linie von Interesse zu wissen, welche Bedeutung dem *gleichzeitigen* Vorhandensein von chronischen Infektionsherden am Zahnsystem und einer Organerkrankung zukommt.

Zunächst sei daran erinnert, daß chronische Infektionsherde an den Zähnen ungeheuer häufig sind, und zwar bei gesunden wie bei kranken Individuen. Dem gleichzeitigen Vorhandensein von Organerkrankungen und primären Infektionsprozessen kann also keine besondere Bedeutung zugemessen werden, weil in Anbetracht der großen Zahl primärer Herde nach den Regeln der Wahrscheinlichkeitsrechnung mit einem häufigen Zusammentreffen mit jeder Organerkrankung gerechnet werden muß.

Auch die Häufigkeit *radiographischer* Veränderungen an Zähnen bei Patienten mit bestimmten Organerkrankungen ist daher für die Diagnose einer fokalen Infektion nicht zu verwerten. Der Tabelle von MOLT (vgl. S. 709) kommt keineswegs die Beweiskraft zu, die ihr von MOLT zugeschrieben wird, sie verdient aber Beachtung, weil sie auf das Mißverhältnis hinweist, das zwischen der Häufigkeit radiographischer Veränderungen bei pulpentoten Zähnen und der relativen Seltenheit innerer Erkrankungen besteht, die mit Sicherheit auf dentale fokale Herde

zurückgeführt werden können. Bei der großen Zahl nachweisbarer Röntgenveränderungen sollte man im allgemeinen erwarten, daß interne Erkrankungen viel häufiger mit fokalen Herden im Zusammenhange ständen, als es tatsächlich der Fall ist.

Da ROSENOW sogar allen pulpatoten Zähnen, gleichgültig ob röntgenologisch Veränderungen an der Wurzelspitze vorhanden sind oder nicht, die Bedeutung von Infektionsherden zuschreibt, wird die Zahl der primären Infektionsherde in der Mundhöhle noch erheblich größer; im gleichen Maße verliert aber der Nachweis von dem Vorhandensein solcher Herde an Bedeutung für die Annahme ätiologischer Beziehungen.

WEISER macht mit Recht darauf aufmerksam, daß die Zahl der oral bedingten sekundären Infektionen enorm groß sein müßte, wenn man bedenkt, daß etwa 90% unserer Bevölkerung kariöse Zähne aufweisen. Da also zahllose Individuen fokale Infektionsherde in ihrem Munde beherbergen, ohne daß sich Krankheitserscheinungen bemerkbar machen, vertritt er die Anschauung, daß man die ROSENOWSche Lehre nicht auf die deutsche Bevölkerung übertragen könne.

Auch PÄSSLER verschließt sich diesem Einwand nicht ganz, „soweit es sich um manche schwere Krankheiten, wie z. B. allgemeine Sepsis oder akute Nephritis handelt“. Dagegen widerspricht er unbedingt der Annahme, daß die von chronischen Infektionsherden abhängigen Krankheiten in ihrer Gesamtheit *absolut selten* seien.

Auch von den Statistiken über das Zusammentreffen von chronischen Infektionsherden mit bestimmten Erkrankungen ist daher keine Klärung der diagnostischen und ätiologischen Frage zu erwarten.

Denn für die Ätiologie fast aller Erkrankungen, die mit fokalen Infektionen in Beziehung gesetzt worden sind, kommen neben chronischen Infektionsherden noch andere Ursachen, vor allem auch andere Infektionsquellen in Betracht.

In ähnlichem Sinne äußert sich APPLETON: Er meint, daß zwischen primären Infektionen der Zähne und sekundären Erkrankungen (Endokarditis, Arthritis, Muskelrheumatismus usw.) kein allzu großer Parallelismus bestehe; der Grund dafür sei darin zu suchen, daß die fokalen Entzündungen der Mundhöhle nicht die einzigen Ursachen der eben erwähnten Erkrankungen darstellen.

Auch MILOSLAWITSCH warnt vor der Überschätzung dentaler Herde, da bei dem Material, das er als Pathologe autoptisch untersuchte, keine Befunde festgestellt wurden, welche als Beweis für die Annahme dienen konnten, daß metastatische Herde oder toxische Wirkungen von Prozessen in der Mundhöhle ausgegangen waren.

Mehr Gewicht in diagnostischer Beziehung als dem gleichzeitigen Vorkommen ist der Verschlimmerung einer bestimmten Erkrankung nach chirurgischen Eingriffen an dem verantwortlich gemachten Primärherd zuzumessen.

Die Diagnose einer fokalen Infektion macht also in den meisten Fällen recht erhebliche Schwierigkeiten; so ist es erklärlich, daß man in verschiedenster Weise Mittel und Wege gesucht hat, um die Einwirkung fokaler Herde richtig beurteilen zu können.

LOWE verwandte als Hilfsmittel für die Beurteilung fokaler Infektionsherde im Körper folgendes Verfahren: Das frisch von dem betreffenden Patienten entnommene Blut wurde auf die Fähigkeit untersucht, die in Frage kommenden Keime in ihrem Wachstum zu hemmen; leitend war dabei die Erfahrung, daß pathogene Keime im Blut sich ungehemmt entwickeln, während die Keime, die durch den Einfluß des Blutes gehemmt bzw. vernichtet werden, gewöhnlich als apathogen für den Menschen anzusehen sind.

Nach den Untersuchungsergebnissen von über 600 Fällen ermöglicht diese Form der Kultur die Feststellung, ob die Herde pathogene oder apathogene Keime beherbergen.

LOWE folgert aus seinen Untersuchungen, daß die Züchtung pathogener Mikroorganismen aus Zähnen die radikale Beseitigung der Infektionsherde nicht nur rechtfertige, sondern erfordere, falls die Entfernung der Herde an sich möglich sei.

Die Züchtung apathogener Bakterien wird als Beweis dafür angesehen, daß der Infektionsherd in den Zähnen nicht die Ursache einer sekundären Organinfektion darstelle.

Die von LOWE gezogenen Schlußfolgerungen sind übertrieben und völlig unberechtigt. Wir verweisen zur Begründung unseres Standpunktes auf unsere Ausführungen über die Bewertung von Virulenzversuchen. Nach unseren Erfahrungen an einem großen Material von „Zahnstreptokokken“, die im Laufe des letzten Jahres gewonnen wurden, ist gerade bei diesen Keimen die Beurteilung der Virulenz und die Deutung der klinischen Wertigkeit derartiger Bactericidieversuche wesentlich schwieriger als es sich LOWE vorstellt.

Auch PRICE untersuchte bei Individuen, welche paradentitische Eiterungen aufwiesen, und bei gesunden Menschen ohne Zahnveränderungen die bactericide Kraft des Blutes, um ein Urteil über die Reaktion des infizierten Organismus zu gewinnen; er fand, daß angeblich bei den ersteren die keimtötende Fähigkeit des Blutes erhöht war. Weiterhin unternahm er es, die *Disposition zur fokalen Infektion* bei verschiedenen Gruppen von Menschen näher zu studieren; sie ist nach seiner Ansicht abhängig von dem Zustand des Primärherdes; die geschlossenen Herde sollen eine größere Neigung zur Verschleppung von Giftstoffen besitzen als diejenigen mit dauerndem Eiterabfluß (vgl. die bereits erwähnte Einteilung auf Grund von Röntgenbefunden S. 719).

Bei experimentellen Untersuchungen, die zu diesem Zweck vorgenommen wurden, implantierte er frisch entnommene Zähne unter die Haut von Kaninchen und beobachtete die bei den Tieren auftretenden Veränderungen; die Schlußfolgerungen, die aus diesen Versuchen von PRICE gezogen werden, haben keine große Bedeutung, weil es sich um Reaktionen handelt, welche durch die verschiedenartigsten Keime (infolge der unvermeidlichen Mischinfektionen) hervorgerufen wurden.

In einer späteren Arbeit betont PRICE, daß die *lokalen Verhältnisse im Bereich des Infektionsherdes höher zu bewerten seien als die Art und die Virulenz der infizierenden Bakterien*. Infektionen mit gleichen oder ähnlichen Typen bestimmter Streptokokken verursachen häufig ganz verschiedene lokale Veränderungen, welche nicht von den biologischen Eigenschaften der Mikroorganismen, sondern von anderen, wichtigen, noch unbekanntem Faktoren abhängen.

Auch HOLMAN glaubt, daß die lokalen Verhältnisse in bestimmten Organen und Geweben für die Ansiedlung der spontan eingedrungenen oder experimentell injizierten Bakterien eine große Bedeutung besitzen.

Die Empfänglichkeit bestimmter Körperteile gegenüber Bakterien soll von der Blutzirkulation in den Capillaren abhängig sein. Außerdem spielen noch unbekannte Faktoren sowohl für die Entwicklung primärer Foci als auch für die Entstehung und die Lokalisation metastatischer Herde eine Rolle.

Besteht in einem konkreten Krankheitsfall die berechtigte Vermutung, daß eine fokale Infektion vorliegt, so ist zunächst zu versuchen, den primären Infektionsherd aufzufinden und genau zu prüfen, ob die Bakterien, welche den sekundären Herd infizieren, mit den Infektionskeimen des Primärherdes übereinstimmen. Weiterhin legt auch HOLMAN Wert auf die Feststellung, ob die isolierten Keime im Eigenblut zur Entwicklung kommen oder in ihrem Wachstum gehemmt werden; ist das erstere der Fall, so dürfe man annehmen, daß sie auch im strömenden Blut des Patienten lebensfähig bleiben.

DORRANCE hält die Vermutung einer fokalen Infektion für berechtigt, wenn ein zunehmender Gewichtsverlust ohne nachweisbare Ursache in Erscheinung tritt und Kopfschmerzen, allgemeine Mattigkeit, unregelmäßige Herzaktion und unbestimmte Gelenkschmerzen vorliegen; aber auch dann, wenn im Röntgenbild periapikale Herde erkennbar sind, ist die Diagnose einer fokalen Infektion keineswegs mit Sicherheit zu stellen.

Um festzustellen, ob Beziehungen zwischen Granulomen und den in ihnen enthaltenen Bakterien einerseits und dem Organismus andererseits bestehen, und ob eine celluläre

Immunität oder Allergie vorhanden ist, wurde von WEBER und PESCH ein polyvalenter Impfstoff von Granulombakterien (Streptokokken, Pneumokokken und Enterokokken) intracutan injiziert. Bei 12 granulomfreien Patienten entstand nur zweimal eine punktförmige Rötung, bei 5 Individuen mit latenten Granulomen eine deutliche Reaktion, 4 von 9 Patienten mit akuten Wurzelhautentzündungen ließen eine Pigmentation an der Injektionsstelle erkennen. Zwischen Patienten mit akutem und chronischem Granulom waren nur quantitative Unterschiede feststellbar. Die Deutung der Reaktionen, deren Ausfall nie die Diagnose einer fokalen Infektion gestattete, war im einzelnen recht schwierig.

MEMMESHEIMER und SCHMIDHUBER untersuchten in derselben Absicht wie die eben genannten Autoren die Komplementbindung mit Streptokokkenantigenen und die bactericide Wirkung des Blutes; zum Nachweis zellständiger Antikörper nahmen sie Intracutanreaktionen vor und zur Feststellung freier Antikörper wurde die PRAUSNITZ-KÜSTNERSche Reaktion geprüft.

Die Komplementbindungsversuche fielen bei 12 von 14 Fällen negativ aus; eine spezifisch-bactericide Wirkung des Eigenblutes ließ sich nicht feststellen; intracutane Injektionen mit abgetöteten Aufschwemmungen von Zahnstreptokokkenkulturen waren meist positiv, jedoch nicht nur mit eigenem, sondern auch mit heterologem Antigen; da sie auch bei klinisch gesunden Individuen positiv ausfielen, kommt ihnen eine spezifische Bedeutung nicht zu; die PRAUSNITZ-KÜSTNERSche Reaktion ergab negative Resultate.

REYMANN weist darauf hin, daß sehr häufig zahnärztliche Eingriffe eine Steigerung der Körpertemperatur hervorrufen; er führt dies auf eine Reizung von Infektionsherden und auf eine dadurch bedingte Mobilisierung von Keimen zurück, welche eine allgemeine Reaktion des Körpers hervorrufen soll.

Diese Annahme veranlaßte REYMANN, in Fällen, bei denen der Verdacht auf dentale Infektionsherde berechtigt schien, die Zähne mechanisch zu reizen. Er bediente sich hierzu des Kaudrucks und zwar beim Kauen von weicher und harter Kost. Schon beim Kauen von Weichkost soll sich eine Steigerung der Temperatur auf subfebrile Werte erzielen lassen, während durch Kauen von Hartkost noch eine weitere Erhöhung bewirkt werden soll.

Derartige Beobachtungen müssen, falls sie sich bestätigen sollten, durch genaue bakteriologische Untersuchungen, vor allen Dingen durch Blutkulturen ergänzt werden. Daß in seltenen Fällen der Nachweis von Keimen gelingt, die mit Sicherheit von Granulomen aus in die Blutbahn eingeschwemmt sind, ist von uns gezeigt worden.

Daß zwischen der Höhe der Temperatur und der Zahl der eingeschwemmten Keime bestimmte Beziehungen bestehen, wie REYMANN annimmt, ist theoretisch möglich; zweifellos kommt aber neben der Zahl auch der Art und der Virulenz der eingeschwemmten Bakterien für die Höhe der Temperatur eine ausschlaggebende Rolle zu. Wir verweisen in diesem Zusammenhange auf die grundlegenden und sorgfältigen Untersuchungen von C. RÖMER¹.

Es ist schon darauf hingewiesen, daß E. SCHULZ und seine Mitarbeiter bei der Injektion von Cutivaccin-Paul Herdreaktionen an kranken Zähnen erzielen konnten. Das Auftreten von Schmerzempfindungen an devitalisierten Zähnen wurde so regelmäßig beobachtet, daß der Effekt der Hautimpfungen mit Cutivaccin in diagnostischer Beziehung ausgewertet werden konnte. Die Autoren haben zur Feststellung von Granulomen und dentalen Entzündungsherden, besonders in Fällen mit negativem Röntgenbild, die Hautimpfung als diagnostisches Hilfsmittel herangezogen.

SCHILLING benutzt zur Feststellung der Einwirkung infektiöser Herde auf den Gesamtorganismus eine Reihe praktisch anwendbarer unspezifischer Methoden, die er als unspezifischen Status zusammenfaßt. Dazu gehört:

- der nervöse Gesamtstatus,
- die Gewichtsänderung,
- die Temperatur als klinische Stütze,

¹ RÖMER, C.: Beitr. Klin. Inf.krkh. 1, H. 2, 1913.

das Hämogramm als entzündliches Symptom,
 der dicke Tropfen als erythrocytäres Reizsymptom,
 die Senkungsreaktion als Eiweißabbausymptom,
 das Guttadiaphol als Ausdruck komplexer kolloidaler Zustandsänderung des Blutes.

Nach Ansicht von PÄSSLER gehören schwerere Erkrankungen zu den relativ und absolut nicht so häufigen Folgeerscheinungen von chronischen Infektionsprozessen in der Mundhöhle, doch glaubt er, daß die dauernd vollkommene Gesundheit der Träger infizierter Herde sehr erheblich beeinträchtigt werden könne; die chronischen Infekte bedingen für viele Individuen eine erhöhte Krankheitsbereitschaft. Die Zahl der Schädigungen, die durch chronische Herde hervorgerufen werden kann, ist nach PÄSSLERS Meinung enorm groß¹.

Tabelle 8.

Rezidivierende Anginen.
 Entzündung des Rachens.
 Neigung zu Erkältungen, zu „Grippe“.
 Lymphadenitis (besonders regionäre Drüsen).
 (Nichttuberkulöser Anteil der Skrofulose.)
 Allgemeine „kryptogene“ Sepsis und septische Zustände.
 Labile Körpertemperatur, subfebrile Zustände sonst unbekannter Ätiologie.
 Labile Herztätigkeit, viele sog. „Herzneurosen“.
 Labile Gefäßreaktion „Vasomotoriker“.
 Neigung zu allgemeinem Frieren, zu kalten Händen und Füßen.
 Herzpalpitationen (auch mit Glanzauge).
 Herzschmerzen.
 Herzmuskelschwäche (reversible).
 Extrasystolie (Myokarditis?).
 Endokarditis mit und ohne Keimansiedlung an den Klappen.
 Rekurrierende Endokarditis.
 Phlebitiden.
 Ernährungsstörungen (Unterernährung, pastöser Habitus).
 „Asthenischer“ Habitus (manche Formen).
 Stoffwechselstörungen (Oxydationshemmungen, Milchsäurezunahme, Wasserretention u. a.).
 Psychische und nervöse Störungen (Reizbarkeit, Ermüdbarkeit, Mangel an Konzentrierungs-
 fähigkeit, Schreckhaftigkeit, Verstimmung, Launenhaftigkeit).
 Schlafstörung, allgemeine Unruhe.
 Abnorme Hauttrockenheit und (häufiger) Neigung zu Schweißen.
 Neigung zu Herpes labialis.
 Acne, Acne rosacea.
 Seborrhische Zustände.
 Ekzeme.
 QUINKESCHES Ödem.
 Urticaria.
 Neigung zu Kopfschmerzen.
 Chorea — choretische Zuckungen.
 Neuralgien (Trigeminus, Ischiadicus u. a.).
 Multiple Sklerose?
 Nephritis (wahrscheinlich nicht die Kriegsnephritis).
 „Dysurie“ (Reizblase, anfallsweise Pollakisurie und Polyurie, Phosphaturie, Ammoniurie,
 Enuresis, desquamativer Katarrh der Harnwege).
 Gastralgie (ohne objektiven Befund) }
 Sekretionsanomalien des Magens }
 Dyspepsie } Gastro-enteropathica parainfectiosa
 Ulcus ventriculi } (Ulcuskrankheit).
 Gastritis }
 Dünndarmdurchfälle }

¹ Vgl. auch KÄMMERER, Münch. med. Wschr. 1929, 1500.

Dickdarmdurchfälle (Colitis simplex und Colitis ulcerosa, Colitis mucomembranacea).
 Habituelle, namentlich spastische Obstipation.
 Rezidivierende Appendicitis und
 Cholecystitis.
 Conjunctivitis — Blepharitis.
 Iritis „rheumatica“.
 Hypochrome Anämien.

Nach dieser Tabelle scheint es kein Organ zu geben, das von einer fokalen Infektion verschont bleibt und keine Krankheit, die nicht fokal bedingt ist. Und das widerspricht zweifellos den bisherigen klinischen Erfahrungen und auch den tatsächlichen Verhältnissen. Sicher schießt PÄSSLER, ebenso wie ROSENOW, weit über das Ziel hinaus.

Wenn wirklich diese zahllosen Störungen eine fokale Ursache hätten, dann wären die Schwierigkeiten in der diagnostischen Bewertung der fokalen Herde unüberwindlich. Wir sind überzeugt, daß PÄSSLER mit seinem Glaubensbekenntnis die unklaren Vorstellungen, die vielerorts über die fokalen Infektionen bestehen, nicht beseitigt, sondern eher vermehrt hat.

7. Therapie.

Für die Praxis am wichtigsten und einschneidendsten ist die Frage, welche therapeutischen Maßnahmen auf Grund der zur Zeit vorliegenden Kenntnisse über die dentale fokale Infektion im Einzelfall vorzunehmen sind, und wie weit die radikalen Forderungen ROSENOWS in therapeutischer Hinsicht als gerechtfertigt betrachtet werden können.

Für den Zahnarzt ist nicht nur die absolute Zahl infizierter Zähne und Granulome, sondern auch die Häufigkeit der dentalen Genese bestimmter Erkrankungen, von größter Wichtigkeit (Loos).

Leider ist aber über diesen letzten Punkt — bis heute jedenfalls — nichts Sicheres bekannt; wir sind nicht einmal in der Lage, auch nur schätzungsweise anzugeben, wie häufig innere Erkrankungen von dentalen Herden abhängen.

Macht sich das Fehlen derartiger allgemeiner Anhaltspunkte bei der Beurteilung eines einzelnen Falles schon recht unangenehm bemerkbar, so stößt außerdem die Feststellung des vermeintlichen ursächlichen Infektionsherdes im konkreten Krankheitsfall auf besondere Schwierigkeiten. Infolgedessen ist die Indikationsstellung zur Therapie für den Zahnarzt nicht leicht und oft unklar. Die Gründe dafür liegen, wie Loos klar hervorgehoben hat,

1. in dem Zusammentreffen dentaler, tonsillärer und anderer paroraler Herdinfektionen,
2. in dem gleichzeitigen Bestehen einer größeren Anzahl pulpenloser Zähne und dentaler Herde in dem gleichen Gebiß,
3. in der großen Unsicherheit der Beurteilung pulpatoter Zähne ohne röntgenologisch nachweisbare Veränderungen an der Spitze hinsichtlich ihrer Bedeutung als Infektionsherde.

Wie ROSENOW jeden pulpatoten Zahn, auch ohne Röntgenbefund, als gefährlichen Herd ansieht, so hält auch FLOHR gerade die röntgennegativen Zähne mit toter Pulpa für die Hauptaussaatherde.

HARTZELL und HENRICI betonen, daß die Frage nicht sicher zu beantworten sei, ob jeder tote Zahn, auch wenn er keine anatomischen Veränderungen und keinen Einschmelzungsherd an der Wurzel aufweist, einen chronischen Infektionsherd darstelle.

Nach Ansicht von RICKERT und HADLEY ist ein pulpaloser Zahn nur dann als tot anzusehen, wenn sich Anzeichen einer putriden Umwandlung des Wurzelkanalinhaltes finden; ein großer Prozentsatz der Zähne ohne lebende Pulpa zeige auch jahrelang nach der Devitalisierung keinerlei Symptome einer entzündlichen Reaktion der Wurzelhaut.

Im Einzelfall gestaltet sich also die Bestimmung des tatsächlichen Infektionsherdes sehr schwer, auch wenn man den berechtigten Verdacht hat, daß eine dentale Herdinfektion bei der Entstehung einer Krankheit beteiligt oder allein verantwortlich sei.

Diese Schwierigkeit erklärt wieder den Mangel *allgemein gültiger* therapeutischer Richtlinien für die zahnärztliche Praxis.

Bei der Entscheidung über die Wahl der Therapie ist das jeweilige Befinden des Patienten von Bedeutung; man wird unter allen Umständen zu berücksichtigen haben, ob sich die Zahninfektion bei Organgesunden oder bei Individuen findet, die mit einer Krankheit der inneren Organe oder einer Systemerkrankung behaftet sind.

Für die prognostische Bewertung therapeutischer Maßnahmen an pulpatoten Zähnen und Granulomen bei kranken Personen verdienen die nachfolgenden Überlegungen Beachtung.

Häufig genug kann von der Entfernung primärer dentaler Herde keine Heilung erwartet werden, weil sehr oft sekundäre Depots von Streptokokken bestehen bleiben (Loos). So darf die therapeutische Entfernung chronischer Zahnwurzelherde gerade bei ausgesprochenen Krankheitsbildern selbst dann nicht überschätzt werden, wenn begründete Verdachtsmomente bestehen, daß die dentalen Herde die Entstehung der Krankheit mitbedingt haben. Besonders bemerkenswert in diesem Sinn ist die Äußerung von GARDNER, dem Leiter der zahnärztlichen Abteilung der MAYO-Klinik, daß die Hoffnungen, die man bei fokalen Infektionen auf die Entfernung von Zähnen setze, häufig übertrieben seien. Man könne nicht erwarten, daß jahrelang bestehende Leiden sofort behoben werden. Für den Enderfolg sei neben einer eingehenden Beachtung der Mundverhältnisse in jedem einzelnen Falle die postoperative Fürsorge von größter Bedeutung.

Weiterhin sind die Aussichten auf einen therapeutischen Erfolg durch Beseitigung primärer Zahnherde in den Fällen sehr gering, in denen durch Metastasen neue Krankheiten entstanden sind, welche durch die Entfernung der Primärherde nicht beeinflußt werden. So ist die Entfernung dentaler fokaler Herde unbegründet — weil therapeutisch wirkungslos — bei Patienten, bei denen es sekundär zu einer Entzündung der Herzklappen (Endokarditis) gekommen ist. Wir halten es für notwendig, hierauf besonders hinzuweisen, weil man immer wieder in der Literatur der Ansicht begegnet, daß Fälle von Endokarditis durch Sanierung der Mundhöhle geheilt werden können.

In vielen Fällen muß also nicht nur mit der Schwierigkeit der *Indikationsstellung*, sondern auch von vornherein mit einer *Beschränkung der therapeutischen Wirksamkeit* bei der Entfernung dentaler Infektionsherde gerechnet werden.

Es ist nicht unsere Aufgabe, auf die zahnärztliche Behandlung infizierter Pulpen und Granulome einzugehen; es sei nur daran erinnert, daß die Frage der Wurzelbehandlung infizierter Zähne ein viel diskutiertes und sehr umstrittenes Gebiet ist. Für den Internisten ist wichtig, zu wissen, daß es nach

Ansicht maßgebender Zahnärzte eine wirklich einwandfreie Wurzelbehandlungsmethode, durch welche mit Sicherheit eine Sterilität der infizierten Wurzelkanäle zu erzielen ist, noch nicht gibt.

Es wird für den Zahnarzt nicht immer leicht sein, im Einzelfall zu entscheiden, ob eine konservative Behandlung versucht werden soll, ob eine Resektion der Wurzelspitze vorzunehmen sei oder ob eine Extraktion des Zahnes in Frage komme. Ohne Zweifel spielen Rücksichten auf die soziale Lage der Patienten bei der Entscheidung über die Therapie im Einzelfalle eine Rolle.

Wenn der Zahnarzt vor der Frage steht, welcher therapeutische Weg bei organgesunden Individuen mit infizierten Zähnen zu beschreiten sei, so soll er sich folgende Erfahrungstatsache vor Augen halten: Im Gegensatz zu den Statistiken aus Amerika gibt es bei uns zahllose Personen, die pulpa-krankte Zähne, krankhafte Wurzelspitzen und periapikale Herde (Granulome) beherbergen, ohne daß diesen Veränderungen die Verursachung sekundärer infektiöser Prozesse oder innerer Erkrankungen zugeschrieben werden kann; es überwiegen bei uns bei weitem diejenigen infektiösen dentalen Prozesse, die nicht zu lokalen Organerkrankungen oder zu allgemeinen Infektionen führen.

Reaktionslose Granulome stellen nach der Ansicht von SCHOTTMÜLLER „ruhende Infektionsherde“ dar und brauchen bei völlig gesunden Menschen lediglich aus dem Grunde, weil sie vorhanden sind, nicht unbedingt entfernt zu werden. *Wir halten es daher für ungerechtfertigt, wahllos alle pulpa-krankten Zähne zu extrahieren und lehnen den radikalen therapeutischen Standpunkt ROSENOWS, daß pulpatote Zähne aus prophylaktischen Gründen beseitigt werden müssen, unbedingt ab.*

Es ist aber selbstverständlich notwendig, auch bei gesunden Individuen Zähne mit infizierten Pulpen einer sachkundigen und eingehenden *Behandlung* zu unterziehen.

So hat nach Ansicht von EULER grundsätzlich eine Behandlung der Wurzelkanäle in allen Fällen zu erfolgen, wo sich ein Herd findet. War sie an dem betreffenden Zahn schon früher gemacht worden, so soll sie auf das gewissenhafteste von neuem versucht werden. Ist es aus irgendwelchen Gründen nicht möglich, eine Wurzelbehandlung befriedigend durchzuführen, dann soll die Wurzelspitzenresektion in ihr Recht treten. EULER verwirft es, apikale Herde, die zufällig erkannt werden, deswegen mit Stillschweigen zu übergehen, weil sie lange reaktionslos geblieben waren. Die Natur sei imstande, ein großes Stück Arbeit zu leisten; wenn diese Arbeit zum Dauererfolg führen soll, hat die Arbeit des Zahnarztes einzusetzen; „Wurzelbehandlung in der peinlichsten Weise und wo diese nicht ausreicht, Messer und Meißel. Die *Extraktion aber soll nach wie vor nur die ultima ratio bleiben*“.

Da es bisher aber keine Wurzelbehandlungsmethode gibt, durch welche ein periapikaler Herd auch nur mit einiger Sicherheit zum Verschwinden gebracht werden kann, da also jede Wurzelbehandlungsmethode als unvollkommen zu betrachten ist, ist als Ideal diejenige zahnärztliche Behandlungsmethode anzusehen, welche die Erhaltung der vitalen Pulpa in möglichst vollkommener Weise gewährleistet.

Von Interesse für die Frage der therapeutischen Maßnahmen sind die Ausführungen von STEIN in Wien; auch er hält es für wichtig, zu unterscheiden, ob sich die infizierten Zähne bei gesunden oder kranken Individuen

finden. Besonders eingehend beschäftigt er sich mit der Sanierung der Mundhöhle bei gesunden Personen und mit der Prophylaxe der Wurzelspitzenkrankungen. Als erstrebenswertes Ziel sieht auch er eine Vervollkommnung zahnärztlicher Methoden an, damit es gelinge, bestehende Wurzelspitzenprozesse zu heilen und die Entstehung von Wurzelspitzeninfektionen nach Möglichkeit zu verhindern.

Wenn bestimmte Erkrankungen vorliegen, z. B. eine Polyarthritus rheumatica oder eine Nephritis, so halten wir es für notwendig, genaue anamnestische Erhebungen anzustellen und zu eruieren, ob Rezidive oder Verschlimmerungen aus anscheinend unbekanntem Gründen aufzutreten pflegen, und ob vielleicht Exacerbationen nach zahnärztlichen Eingriffen beobachtet wurden.

Rechtfertigen solche Erhebungen und dementsprechende klinische Beobachtungen den starken Verdacht, daß dentale Herde in dem eben erwähnten Sinne die jeweils vorliegenden Erkrankungen zu beeinflussen imstande sind, so ist die Indikation für eine *sofortige* zahnärztliche Behandlung gegeben.

Loos hat in seinem kritischen Referat in Wiesbaden versucht, als eine allgemeine Orientierung für das zahnärztliche Vorgehen Richtlinien aufzustellen. Er betont, daß bei akuten und chronischen rheumatischen Infektionen, bei subfebrilen Temperaturen und vielleicht bei Endokarditiden die Indikation für *eine starke Aktivität* zahnärztlicher Behandlung bis zu radikalem Vorgehen vorhanden sei. Die Beeinflussung einer Endokarditis durch dentale Therapie ist, wie wir schon hervorgehoben haben, nicht zu erwarten.

Der Herdbeseitigung bei Herdnephritiden und bei Glomerulonephritiden schreibt Loos den Wert einer unterstützenden, weiteren Schädigungen vorbeugenden therapeutischen Maßnahme zu. Für die Annahme eines Kausalzusammenhanges mit einer Herdnephritis spricht, wie Loos hervorhebt, die Beobachtung, daß sowohl zahnärztliche, wie tonsilläre Eingriffe häufig einen stoßartigen Anstieg der Eiweißausscheidung zur Folge haben. „Wenn weiteren Organschädigungen durch die dentalen Herde vorgebeugt werden soll, so ist weder ein aktives, noch radikales Vorgehen angezeigt, sondern man wird berechtigt sein, die zahnärztliche Behandlung ohne Übereifer und ohne Überlastung des Patienten schrittweise durchzuführen“.

Auch in Amerika wendet man sich gegen die radikale und kritiklose Exodontie und steht den therapeutischen Forderungen ROSENOWS ablehnend gegenüber, wie aus den nachfolgenden Urteilen ersichtlich ist.

So hebt BURNS hervor, daß der Prozentsatz bösartiger infizierter Zähne bei weitem nicht so groß sei, wie radikale Anhänger behaupten; eine große Anzahl periapikaler Abszesse oder Granulome sei einer konservativen Behandlung zugänglich. Die radikale Entfernung von Zähnen zur Beseitigung bestimmter Organerkrankungen habe nach seinen Erfahrungen häufiger Fehlschläge als Heilungen gebracht; dagegen verschwanden Krankheitserscheinungen, welche nach sorgfältiger klinischer, bakteriologischer und röntgenologischer Untersuchung auf dentale Herde zurückgeführt werden mußten, durch vorsichtige konservative Behandlung, ohne daß auch nur ein einziger der erkrankten Zähne geopfert worden wäre.

FINDLEY betont die Notwendigkeit, bei allen pulpakranken Zähnen die Infektionsmöglichkeit einer genauen Prüfung zu unterziehen und verwirft die Extraktion pulpaloser Zähne als prophylaktische Maßnahme. Er weist darauf hin, daß die Extraktionserfolge von pulpakranken Zähnen unrichtig beurteilt werden, daß genaue Kontrollen unterbleiben und die Beobachtungsdauer gewöhnlich viel zu kurz sei, um wirklich richtige Schlußfolgerungen über den Wert der Therapie ziehen zu können.

HARTZELL reduziert die aus dem Bakteriennachweis, aus Tierexperimenten sowie aus unkritischen klinischen Beobachtungen viel zu weit gezogenen Schlüsse für die zahnärztliche Behandlung auf das richtige Maß; er wendet sich dabei vor allem gegen PRICE, dessen Arbeitsmethoden er schärfster Kritik unterwirft.

BROOKS warnt davor, jede ätiologisch unklare Erkrankung zu dentalen Infektionen in Beziehung zu setzen; er sah Fälle, bei denen ausgedehnte Extraktionen vorgenommen waren und sich später herausstellte, daß die Krankheitserscheinungen auf einer Infektion anderer Organe (Gallenblase, Appendix, Nebenhöhlen) beruhten.

In einer weiteren Arbeit weist BROOKS darauf hin, wie leicht die ärztliche Diagnose unter der Annahme „orale Sepsis“ leiden könne, wenn man leichtfertig alle möglichen Erkrankungen ohne gründlichste Untersuchung fokalen Herden an Zähnen oder Tonsillen zur Last lege.

Auch JOHNSON tritt der radikalen Extraktion von Zähnen bei Erkrankungen, deren Ursache nicht mit Sicherheit feststeht, mit aller Energie entgegen. Bei vielen Fällen trat nach seiner Erfahrung trotz der Extraktion keine Besserung ein, und andere heilten auch ohne Extraktion.

POLLIA meint, daß Extraktion bei weitem nicht immer Heilung bedeute; es sei sehr schwer zu entscheiden, ob der infizierte Zahn überhaupt für den betreffenden Krankheitszustand verantwortlich zu machen sei, da auch andere primäre Herde im Organismus vorhanden sein und ätiologisch in Betracht kommen können. Man sollte immer daran denken, daß es auch ein Zufall sein kann, wenn nach Extraktion eines Zahnes eine Arthritis oder eine andere Erkrankung in Heilung übergeht.

BRÜGGEMANN warnt vor der Entfernung von Zähnen bei bestehender ulceröser Stomatitis. Er sah einen letal endigenden Fall, bei dem eine nach Grippe entstandene ulceröse Stomatitis im Anschluß an die Extraktion von Zähnen zu einer Osteomyelitis geführt hatte. Auch HAUBERISSER bezeichnet es als Kunstfehler, bei schweren Stomatitiden durch Zahnextraktionen Wunden zu setzen und dadurch neue Infektionsmöglichkeiten zu schaffen. Daß Angina und Tonsillitis aus dem gleichen Grunde als Kontraindikationen anzusehen sind, wird von EULER nachdrücklich betont.

8. Zusammenfassung.

In den letzten Jahren ist eine große Zahl von Zahnärzten bemüht gewesen, den idealen Erfolg der Behandlung — Erhaltung der vitalen Pulpa — durch Verbesserung und Verfeinerung der Methodik zu erreichen. Diesen Bestrebungen ist zweifellos die Frage der fokalen Infektionen in hohem Grade förderlich gewesen; darin liegt unseres Erachtens der hauptsächlichste Nutzen, den die neue Lehre bisher gebracht hat.

Andererseits hat die zunehmende Beachtung dentaler Infektionen häufig genug zu Einstellungen gegenüber entzündlichen Prozessen an Zahnfleisch und Zähnen sowie den vermeintlichen Beziehungen zu Organerkrankungen geführt, die an unwissenschaftlicher, oberflächlicher Beurteilung in pathogenetischer Beziehung und an kritiklosen Maßnahmen in praktisch-therapeutischer Hinsicht kaum zu überbieten waren. Diese wenig erfreulichen Auswirkungen sind in erster Linie darauf zurückzuführen, daß hypothetische Annahmen ätiologischer Zusammenhänge, für welche ein Beweis nicht erbracht war bzw. überhaupt nicht zu erbringen ist, als Tatsachen angesehen und dementsprechend unbegründet als Maßstab für therapeutische Eingriffe verwertet wurden.

Wir halten die wissenschaftlichen Grundlagen der fokalen Infektionen heute noch für so lückenhaft, daß es nicht möglich ist, allgemein gültige Regeln aufzustellen, welche sichere Rückschlüsse für die Praxis gestatten.

Als Ergebnis des bisher über dentale fokale Infektionen vorliegenden Materials läßt sich zusammenfassend folgendes sagen:

1. Die Bezeichnung *dentale fokale Infektion* besagt, daß ein oder mehrere Infektionsherde an Zähnen vorhanden sind, daß diese Herde die Fähigkeit zur Disseminierung von Keimen oder zur Ausschwemmung von Toxinen besitzen, und daß durch die Abgabe von Keimen oder Toxinen in den Blut- oder Lymphstrom oder — allgemeiner ausgedrückt — daß durch den Einfluß, den die vorhandenen fokalen Herde in irgendeiner Weise auf den Organismus ausüben, eine Erkrankung bestimmter Teile des Körpers hervorgerufen werden kann.

Die von HUNTER eingeführte Bezeichnung „*orale Sepsis*“ — worunter er die eben angeführte Auffassung verstanden wissen will — hat eine heillose Verwirrung hervorgerufen; denn nach unserem medizinischen Sprachgebrauch bedeutet das Wort Sepsis etwas Anderes als was HUNTER und zahllose andere Autoren mit „Oralsepsis“ ausdrücken wollen.

Wir halten es für notwendig, neben PRECHT mit Nachdruck zu fordern, das Wort „*orale Sepsis*“ gänzlich fallen zu lassen. Die ganz seltenen Fälle von wirklicher Sepsis, deren Sepsisherd in der Mundhöhle gelegen ist, sollten, wenn man unbedingt eine besondere Nomenklatur haben will, als stomatogene Sepsis, wie WEBER und PESCH vorschlagen, bezeichnet werden. Im übrigen ist aber nur von *fokaler Infektion* und ihren Unterabteilungen, je nachdem der Focus tonsillär, dental oder paradental gelegen ist, zu sprechen.

2. Beziehungen zwischen Infektionsprozessen an den Zähnen und Organerkrankungen oder Allgemeinerkrankungen kommen vor, so daß mit Sicherheit angenommen werden kann, daß es eine dentale Infektion gibt.

3. In welchem Umfang sie vorkommt, ist unbekannt. Die Häufigkeit ist aber fraglos in Amerika weit überschätzt worden. Die Annahme, daß alle von ROSENOW, BILLINGS u. a. angeführten Erkrankungen, die nicht das geringste mit Streptokokkeninfektionen zu tun haben, genetisch auf fokalen Infektionen beruhen, ist irrig. Immerhin muß in manchen Fällen die *Möglichkeit* einer dentalen fokalen Infektion anerkannt werden; dentale fokale Herde sind daher bei der Klärung der Ätiologie unklarer Erkrankungen nicht außer acht zu lassen.

4. Der experimentelle Beweis für die Art und den Ablauf der gegenseitigen Beziehungen ist schwer zu erbringen. Ob es sich nur um eine bakterielle Metastasenbildung oder um eine Toxinwirkung handelt, oder ob eine Umstimmung des Körpers eintreten bzw. eine Bereitschaft vorhanden sein muß, damit die Metastasenbildung und die Wirksamkeit der Toxine ermöglicht wird, ist unentschieden.

5. Zur weiteren Lösung mancher bisher ungeklärten Fragen ist die verständnisvolle Zusammenarbeit von Ärzten, Zahnärzten und Bakteriologen notwendig, unter Befolgung bestimmter Richtlinien und eines Arbeitsprogrammes, wie es kürzlich von GINS aufgestellt worden ist.

6. Die *radikalen therapeutischen Forderungen* ROSENOWS sind unbedingt abzulehnen. Die Indikation zur Vornahme therapeutischer Eingriffe an den Zähnen bei Patienten mit ätiologisch unklaren Erkrankungen soll nur auf Grund einer eingehenden Anamnese, sorgfältigster klinischer Untersuchung, unter sachgemäßer Auswertung der Röntgenbefunde und mit der allergrößten Kritik gestellt werden. Nur auf diese Weise wird es sich vermeiden lassen, daß das Problem der fokalen Infektion zu einer *Massenpsychose* führt, wie es in Amerika der Fall gewesen ist.

VIII. Die Beziehungen der Milz zum Eisenstoffwechsel¹.

Von

E. LAUDA und **E. HAAM**-Wien.

Inhalt.

	Seite
Literatur	751
I. Einleitung	757
II. Die eisenretinierende Funktion der Milz	758
1. Der Eisengehalt der Milz unter physiologischen Verhältnissen	758
2. Der Eisengehalt der Milz unter pathologischen Verhältnissen	768
3. Die Eisenablagerung in der Milz im Experiment	774
III. Die eisenassimilierende Funktion der Milz für den Hämoglobinaufbau	779
IV. Die eisenstoffwechselregulierende Funktion der Milz	790
1. Die nach Splenektomie auftretende Vermehrung des Eisens in anderen Organen, speziell in der Leber	791
A. Histologische Untersuchungen	791
B. Chemisch-quantitative Untersuchungen	799
2. Die angeblich nach der Splenektomie vermehrte Eisenausscheidung durch den Kot	807
V. Zusammenfassung	811

Literatur.

- ABDERHALDEN, E.: Die Resorption des Eisens, sein Verhalten im Organismus und seine Ausscheidung. *Z. Biol.* **39**, 113 (1900).
— Assimilation des Eisens. *Z. Biol.* **39**, 195 (1900).
— Die Beziehung des Eisens zur Blutbildung. *Z. Biol.* **39**, 487.
— Lehrbuch der physiologischen Chemie. Berlin-Wien: Urban u. Schwarzenberg 1923.
— Lehrbuch der Physiologie. Berlin-Wien: Urban u. Schwarzenberg 1925.
AMATSU: *Arch. internat. Pharmacodynamie* **23**, 325 (1919).
ANSCHÜTZ: Über den Diabetes mit Bronzefärbung der Haut usw. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **62**, 411 (1899).
ARNOLD: Über Siderosis der sideroferen Zellen. *Virchows Arch.* **161** (1900).
ASCHOFF: *Zbl. Path.* **23** (1902).
— u. KOCH: *Skorbut*. Jena: Gustav Fischer 1919.
ASCOLI: Über die Plasminsäure. *Z. physik. Chem.* **28**, 426 (1899).
ASHER: Die Funktion der Milz. *Dtsch. med. Wschr.* **1911**, Nr 27, 1252.
— KOJIMA: Die Beseitigung von Überkompensation des Milzverlustes nach Milzexstirpation durch Blockade des reticuloendothelialen Systems. *Biochem. Z.* **197**, 84 (1918).
— u. GROSSENBACHER: Untersuchungen über die Funktion der Milz. *Biochem. Z.* **17**, 78 (1909).
— u. NAKAJAMA: Erneute Untersuchungen über die Milz als ein Organ des Eisenstoffwechsels. *Biochem. Z.* **151**, 119 (1924).

¹ Aus der II. med. Univ.-Klinik in Wien (Vorstand Prof. N. JAGIE).

- ASHER u. NEUENSCHWANDER: *Biochem. Z.* **190**, 465 (1927).
- u. SCHEINFINKEL: Fortgesetzte Untersuchungen über die Funktion der Milz als eines Organes des Eisenstoffwechsels. *Biochem. Z.* **176**, 341, 327.
- u. SOLLBERGER: Fortgesetzte Beiträge zur Lehre von der Funktion der Milz als Organ des Eisenstoffwechsels. Über die Kompensationsvorgänge nach Milzexstirpation.
- u. TOMINAGA: Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel in seiner Abhängigkeit von Milz und Ovarien. *Biochem. Z.* **156**, 418 (1925).
- u. VOGEL: Fortgesetzte Beiträge zur Funktion der Milz als Organ des Eisenstoffwechsels. *Biochem. Z.* **43**, 386 (1912).
- u. ZIMMERMANN: Fortgesetzte Beiträge zur Funktion der Milz als Organ des Eisenstoffwechsels. *Biochem. Z.* **17**, 297 (1909).
- ASKANAZY: Knochenmark. Henke-Lubarsch: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie* Bd. 1, 2. Teil, 1927.
- u. BAMATTER: Wirkliche und scheinbare Sideromykose. *Zbl. Path.* **43**, 337 (1928).
- AUBERTIN: *Maladies de la rate. Cours et conférence de la faculté de médecine et des hôpitaux de Paris* 1927.
- AUSTIN and PEARSE: The influence of the spleen on iron-metabolism. *J. of exper. Med.* **20**, 122 (1914).
- BABES: Untersuchungen über den Leprabacillus und der Histologie der Lepra. Berlin: S. Karger 1898.
- Die Lepra. Nothnagels *Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie*, 1901.
- BARCROFT: Die Bedeutung der Milz im Kreislaufsystem. *Erg. Physiol.* **25** 818 (1926).
- BARKAN: Eisen und Resorption. *Verslg pharm. Ges.* **1925**. *Hoppe-Seylers Z.* **148**, 124 (1925); **171**, 179, 194 (1927).
- u. BAYER: Differenzierung des leicht abspaltbaren Bluteisens auf Grund seiner Reaktion mit CO und O. *Arch. f. exper. Path.* **136**, 278 (1928).
- BAYER: Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel nach Splenektomie. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **21**, 335 (1910).
- Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel bei myeloischer Leukämie und Splenektomie usw. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **22**, 111 (1910).
- Weitere Untersuchungen über die Funktion der Milz vornehmlich in der Rolle des Eisenstoffwechsels mit besonderer Berücksichtigung des Morbus Banti. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **27**, 311 (1913).
- BÉLAK u. SÁGHY: Milz und erythropretische Eisenwirkung. *Arch. f. exper. Path.* **99**, 365 (1923).
- BIONDI: Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung von eisenhaltigem Pigment in den Organen infolge von Hämatolyse. *Beitr. path. Anat.* **18**, 174, (1895).
- BIZZOZERO: Beitrag zur pathologischen Anatomie der Diphtherie. *Med. Jb. Ges. Ärzte Wien*, **1876**, S. 207.
- *Crup e difterite*. Turin 1875.
- BOECKER, P.: Untersuchungen über das Vorhandensein darstellbaren Eisens in der Leber und Milz von Feten und Neugeborenen. *Zbl. Path.* **41**, 193 (1928).
- BOERNER-PATZELT: Zur Kenntnis der intravitalen Speichervorgänge im reticulo-endothelialen Apparat. *Z. exper. Med.* **34**, 336 (1923).
- BORSON: Zit. nach O. LUBARSCH.
- BOYCOTT u. MACDONALD: Zit. nach LUBARSCH.
- BRASS: Über physiologische Pigmentablagerungen in den Capillarendothelien des Knochenmarkes. *Arch. mikrosk. Anat.* **82**, 61 (1913).
- BUNGE: Über die Aufnahme des Eisens in dem Organismus des Säuglings. *Z. physiol. Chem.* **13**, 399 (1889).
- Weitere Untersuchungen über die Aufnahme des Eisens im Säugling. *Z. physiol. Chem.* **16**, 173 (1892).
- *Lehrbuch der physiologischen Chemie des Menschen*. Bd. 2, S. 477. 1901.
- BÜNGELER u. SCHWARTZ: Die Geburtskrise des Blutbildes bei Neugeborenen. *Frankf. Z. Path.* **35**, 165 (1927).
- CHEVALLIER: La rate, organe de l'assimilation du fer. Thèse de Paris. Bd. 2. **1913**.
- Die Milz als Organ der Assimilation des Eisens. *Virchows Arch.* **217**, 358 (1914).

- CHRISTELLER, ERWIN u. MAX PUSKEPELIES: Die periarteriellen Eisen- und Kalkinkrustationen in der Milz. *Virchows Arch.* **250**, 107 (1924).
- DUBOIS: Die Hämosiderosis bei den Ernährungsstörungen des Säuglings. *Virchows Arch.* **236**, 481 (1922).
- EPPINGER, JEAN: Eisen und reticuloendotheliales System. *Klin. Wschr.* **1922**, 21.
— Die hepatolienalen Erkrankungen. Berlin 1920.
- FILIA: Sulla distribuzione del ferro nel fegato dei bambino: *Gazz. Osp.* **32**, 1310 (1912).
- FINZI: Contribution à l'étude anatomo-pathologique et experiments de l'anémie pernicieuse de cheval. *Rev. gén. Méd. vét.* **681** (1911).
- FONTÈS-THIVOLLE: Sur la teneur du serum en fer non hémoglobinique etc. *C. r. Soc. Biol. Paris* **933**, 687 (1925).
- FOWELL: Iron in the blood. *Quart. J. Med.* **6**, 179 (1913).
- FROMMEHERZ u. GUGHERT: *Jb. Chem. u. Physik.* **20** (1827).
- GABBI: Über die normale Hämolyse mit besonderer Berücksichtigung der Milz. *Beitr. path. Anat.* **14**.
- GAMBARATTI: Il ferro nella rane smilzati. *Arch. Farmacol. sper.* **1**, 186 (1902).
- GAMNA: Über die Splenomegalien mit sklerosiderotischen Veränderungen. *Arch. Pat. e Clin. med.* **8**, 231 (1929).
- GANDY u. BRULÉ: L'ictère hemolyt. congénit. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1909**, Nr 8, 369.
- GAULE: Über den Modus der Resorption des Eisens und das Schicksal einiger Eisenverbindungen im Verdauungskanal. *Dtsch. med. Wschr.* **1896**, Nr 19, 289.
— Der Nachweis des resorbierten Eisens in der Lymphe des Ductus thoracicus. *Dtsch. med. Wschr.* **1896**, 373.
- GRAAMBOOM: Quantitatief Scheikundige Onderzoekingen van menschelyke Organen usw. Amsterdam 1881.
- GUILLEMONTAT u. LAPIEQUE: Dosage du fer dans les tissus. *C. r. Soc. Biol. Paris* **3**, 647 (1896).
— — Teneur en fer du foie et de la rate chez l'homme. Variations pathologiques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **1896**, 651.
— — Le fer dans la foie et dans la rate. Comparaison de l'homme avec diverses espèces animals. *C. r. Soc. Biol. Paris* **1896**, 760.
- GUIZZETTI: Hämolytischer kongenitaler Ikterus. *Beitr. path. Anat.* **52**, 15 (1912).
- HAAM: Zur Frage des Einflusses der Milz auf den Eisenstoffwechsel. V. Mitteilung. *Z. exper. Med.* **73**, 83 (1930).
- HALL: Über das Verhalten des Eisens im Tierorganismus. *Arch. f. Physiol.* **1896**, 49.
— Über das Verhalten des Eisens im tierischen Organismus. *Arch. f. Physiol.* **1894**, 455; **1896**, 49, 62.
— Über die Resorption des Carniforius. *Arch. f. Physiol.* **1899**, 455.
- HARTMANN, A.: Über den feineren Bau der Milz bei urodelen Amphibien (Oxolotl.). *Z. Anat.* **80**, 455, 492 (1926).
— Die Milz. *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen* von MOLLENDORF, Bd. 6, I. Teil, Berlin: Julius Springer 1930.
- HELLY, K.: Die Milz als Stoffwechselorgan. *Verh. dtsch. path. Ges.* **1921**, 18.
- HENNINGS: Ein Beitrag zur periarteriellen Kalk-Eiseninkrustation der Milz. *Virchows Arch.* **259**, 244 (1926).
- HENRIQUEZ u. OKKEL: *Z. Zellforsch.* **2**.
— u. ROCHE: Anorganisches Körpereisen. *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **9**, 501 (1927).
— — La teneur en fer du lait peut-elle augmenter sous l'influence d'injection ou d'injection de sel de fer. *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **11**, 679 (1929).
— u. ROLAND: Zur Frage des Eisenstoffwechsels. *Biochem. Z.* **201**, 479 (1928).
- HERZENBERG: Über Hämochromatose. *Virchows Arch.* **260**, 116 (1926).
- HERXHEIMER, G.: Über die Leprazellen. *Virchows Arch.* **245**, 403 (1923).
- HINTZE: Über Hämochromatose. *Virchows Arch.* **139**, 459 (1895).
- HIRSCHFELD: Die Erkrankungen der Milz. Berlin 1920.
— u. WEINERTZ: Zur Frage der Blutveränderungen nach Milzexstirpation. *Berl. klin. Wschr.* **27** (1917).
- HOFFMANN, C. F.: Untersuchungen über die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Organe bei Abdominaltyphus. Leipzig 1869.

- HOGENAUER: Zur Frage der ausgedehnten Eiseninkrustationen in der Milz. *Virchows Arch.* **269**, 685 (1928).
- HUECK: Pigmentstudien. *Beitr. path. Anat.* **54**, 68 (1912).
- Die pathologische Pigmentierung. *Handbuch der allgemeinen Pathologie von Krehl-Marchand*, Bd. 3, 2. Hirsch 1921.
- HUGUENIN, B.: *Arch. Tierheilk.* **60**, 293 (1918).
- HUNTER: The pathology of pernicious anaemia. *Lancet* **1888**, 555.
- Lectures on the physiology and pathology of blood distribution. *Lancet* **1892**, 3614.
- IRGER: Zur Frage des Eisenstoffwechsels im tierischen Organismus nach der Milzexstirpation. *Biochem. Z.* **169**, 417 (1926).
- JAFFÉ, R. H.: Zur Frage der mykotischen Natur der gestrüppförmigen Eisenablagerungen in der Milz. *Zbl. Path.* **42**, 384 (1928).
- Beitrag zur pathologischen Histologie der ansteckenden Blutarmut der Pferde. *Virchows Arch.* **233**, 334 (1921).
- JAWEIN: Ursachen der Milzvergrößerung bei Vergiftungen und Infektionen. *Virchows Arch.* **161**, 461.
- JEANSELME, BLOCH, BLUM u. HUTINEL: Remarques anatomo-pathologiques sur sujet de deux autopsies de lépreux. 3. Conf. internat. Lèpre Straßburg **1923**.
- KLEINMANN: *Zit. bei LUBARSCH*.
- KLEINSCHMIDT: Über alimentäre Anämie usw. *Jb. Kinderheilk.* **83**, 97 und 221 (1916).
- KLINGE: Über die Entstehung der periarteriellen Eisen- und Kalkinkrustationen in der Milz. *Virchows Arch.* **255**, 99 (1925).
- KRAUS: Über ein bisher unbekanntes eisenhaltiges Pigment in der menschlichen Milz. *Beitr. path. Anat.* **70**, 234 (1922).
- KRÜGER: Über den Eisengehalt der Leber und Milzzellen in verschiedenen Lebensaltern. *Z. Biol.* **9**, 439 (1890).
- KUCZYNSKY, MAX: EDWIN GOLDMANS Untersuchungen über celluläre Vorgänge usw. *Virchows Arch.* **239**, 185 (1922).
- u. L. SCHWARZ: Experimentelle Untersuchungen über gewebliche Konstitution und Leistung. *Krkh.forschg* **2**, 116 (1926).
- KUNDRAT: *Wien. klin. Wschr.* **1890**, 887.
- KUNKEL: Blutbildung aus anorganischem Eisen. *Pflügers Arch.* **61**, 595 (1895).
- LAPICQUE: Recherches sur la repartition du fer chez les nouveau-nés. *C. r. Soc. Biol. Paris* **1889**, 435.
- Recherches sur la Quantité de fer contenu dans la rate et le foie de jeunes animaux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **1889**, 510.
- Quantité de fer contenu dans le foie et la rate d'un fœtus humaine normal à terme. *C. r. Soc. Biol. Paris* **1895**.
- Observations et experiences sur les mutations du fer etc. *C. r. Soc. Biol. Paris* **1897**, 873.
- LASPEYRES: Über die Umwandlung des subcutan injizierten Hämoglobins bei Vögeln. *Arch. f. exper. Path.* **43**, 311 (1900).
- LAUDA: Über schwere anämische Zustände bei splenektomierten Ratten. „Perniziöse Anämie der Ratten.“ *Klin. Wschr.* **4**, Nr 33 (1925).
- Über die bei Ratten nach Entmilzung auftretenden schweren anämischen Zustände usw. *Virchows Arch.* **258**, 529 (1925).
- Weitere Beiträge zur infektiösen Anämie der Ratte. *Zbl. Bakter.* **98**, 522 (1926).
- Über Einschlüsse der Erythrocyten bei experimenteller Anämie der Ratten usw. *Klin. Wschr.* **5**, Nr 30.
- Die Bartonelleninfektionen. *Wien. med. Wschr.* **1927**, Nr 23.
- Die Bartonellen usw. *Seuchenbekämpfung* **6**, H. 1 (1929).
- Ein Beitrag zur Frage der Milzhämolyse. *Z. exper. Med.* **55**, 505 (1927).
- Bemerkungen zu „Beiträge zur Physiologie der Drüsen“ von LEON ASHER, Nr. 75. „Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel und seine Abhängigkeit von Milz und Ovarien“ von YUZURU TOMINAGA. *Biochem. Z.* **156**, 418 (1925); *Wien. Arch. inn. Med.* **13**, 189 (1926).
- Das Problem der Milzhämolyse. *Erg. inn. Med.* **34**, 1 (1918).
- Bartonella. *Handbuch der pathologischen Mikroorganismen von KOLLE-KRAUS-UHLENHUT*, Bd. 8. 1930.

- LAUDA u. FLAUM: Zur Frage der innersekretorischen funktionellen Milz. Wien. klin. Wschr. **1930**, Nr 36.
- — Studien über die Beziehungen der Milz zur Resistenz der Ratten gegen die infektiöse Anämie. Z. exper. Med. **73**, 293 (1930).
- u. HAAM: Zur Frage des Einflusses der Milz auf den Eisenstoffwechsel. Wien. Arch. inn. Med. **11**, 293 (1925).
- — Histochemisch nachweisbares Eisen im Zellkern. Beitr. path. Anat. **74**, 316 (1925).
- — Zur Frage des Einflusses der Milz auf den Eisenstoffwechsel. III. Mitt. Z. exper. Med. **58**, 322 (1927).
- — Zur Frage des Einflusses der Milz auf den Eisenstoffwechsel IV. Mitt. Z. exper. Med. **62**, H. 1/2.
- u. REZEK: Die Milz. Handbuch der normalen und pathologischen Anatomie der Laboratoriumstiere. Herausgeg. von JAFFÉ. Berlin: Julius Springer 1930.
- LEHNERT: Tödliche Vergiftung mit chlorsaurem Kali. Beitr. path. Anat.
- LEPEHNE: Milz und Leber. Ein Beitrag zur Frage des hämatogenen Ikterus usw. Beitr. path. Anat. **64**, 55 (1918).
- Untersuchungen über den Gallenfarbstoff im Blutserum des Menschen. Dtsch. Arch. klin. Med. **132**, 96 (1920).
- Pathogenese des Ikterus. Erg. inn. Med. **20**, 221 (1921).
- Über den heutigen Stand der Pathologie und Physiologie der Milzfunktion. Dtsch. med. Wschr. **1922**, 1606.
- LEWIN, J. E.: Zellenbestand und Eisengehalt der Milz von Feten und Neugeborenen. Virchows Arch. **273**, 168 (1929).
- LIPSKY: Über die Ablagerung und Ausscheidung des Eisens aus dem tierischen Organismus. Arb. pharmak. Inst. Dorpat **9**.
- LUBARSCHE: Zur Kenntnis des makrophagischen (reticuloendothelialen) Systems. Verh. dtsch. path. Ges. **1921**.
- Diskussionsbemerkung zu HELLY. Verh. dtsch. path. Ges. **1922**.
- Milz. Henke-Lubarschs Handbuch, Bd. **1**, 2. Teil (1927).
- LUCAS: Über die Größenverhältnisse der Milz bei croupöser Pneumonie. Inaug.-Diss. München 1892.
- LÜHRS: Zit bei ZIEGLER u. WOLF.
- MACALLUM: Die Methoden und Ergebnisse der Mikrochemie in der biologischen Forschung. Erg. Physiol. **7**, 552 (1908).
- Mc NEE: Gibt es einen echten hämatogenen Ikterus? Med. Klin. **1913**, 28.
- MAGGIORANI: Zit. bei TADESCO.
- MALASSEZ u. PICARD: Recherches sur la fonction de la rate. C. r. **82**, 855.
- — Sur la fonction de la rate. C. r. Soc. Biol. Paris **79**, 1511 (1876).
- MEYER: Über die Resorption und Ausscheidung des Eisens. Erg. Physiol. **5**, 698 (1906).
- MIGAY, F. J., u. J. R. PETROFF: Über experimentell erzeugte Eisenablagerung und vitale Carminfärbung beim Kaninchen. Arch. mikrosk. Anat. **97**, 54 (1923).
- MINKOWSKI: Über eine hereditäre, unter dem Bilde eines chronischen Ikterus mit Urobilinurie, Splenomegalie und Nierensiderosis verlaufende Affektion. Kongr. inn. Med. **1900**, 316.
- MROWKA: Die normale Milz des Pferdes und ihre pathologischen Veränderungen. Z. Vet.kde **31**, 49 (1919); **32**, 207 (1920).
- MÜLLER: Die Förderung der Blutbildung durch Eisen und Arsen. Dtsch. med. Wschr. **48**, 836 (1922).
- MUSSER, JOHN: The influence of inorganic iron on the regeneration of blood after hemorrhagia anemia. Arch. int. Med. **28**, 638 (1921).
- NAKAJIMA, A.: Beiträge zur Histologie der Amphioxismilz. Fol. anat. jap. **6**, 497 (1928).
- NANTE: Splenite mycosique etc. Presse méd. **1928**, 1600.
- NASSE: Über den Eisengehalt der Milz. Sitzgsber. Ges. Naturwiss. Marburg **2**, 9 (1873).
- NAUNYN u. MINKOWSKY: Über den Ikterus durch Polycholie und die Vorgänge in der Leber bei demselben. Arch. f. exper. Path. **21**, 1 (1886).
- NAUTES: Zit. bei HOGENAUER.
- NEISSER: Histologische und bakteriologische Leprauntersuchungen. Virchows Arch. **103**, 355 (1886).

- NEUMANN u. MAYER A.: Über die Eisenmengen im menschlichen Harn unter normalen und pathologischen Verhältnissen. *Z. physiol. Chem.* **37**, 143 (1902).
- NISHIKAWA: Zur vergleichenden pathologischen Morphologie der verschiedenen chronischen Milztumoren usw. *Mitt. med. Fak. Tokyo* **21**, 1 (1919).
- NOODT: Zum Vorkommen von proteinogem Pigment im Eingeweidesystem des Menschen. *Virchows Arch.* **258**, 176 (1925).
- NOORDEN: Die Bleisucht. *Nothnagels Pathologie und Therapie.* VIII. — *Berl. klin. Wschr.* **1895**, 181.
- OBERLING: *Presse méd.* **2** (1928).
- OCCHIONI: Il sistema organico dei manofazi. *Haematologica (Palermo)* **8**, 517 (1927).
- OIDTMANN: Die anorganischen Bestandteile der Leber und Milz. *Gekrönte Preisschrift*, 1858. Zit. nach KRÜGER.
- OKAMOTO: Über die Leber- und Milzpigmente der Kröte. *Frankf. Z. Path.* **31**, 16 (1925).
- OPPENHEIM: Über die Milzinfarkte bei Typhus abdominalis und ihre Pathogenese. *Zbl. Path.* **31**, 313 (1921).
- PANA: Zit. bei LAUDA: *Erg. inn. Med.* **34** (1918).
- PEARCE, KRUMBHAAR and FRAZIN: *The spleen and anemia.* Philadelphia and London 1917.
- PICK: Zur Frage der Eisen- und Kalkablagerung in der Milz. *Klin. Wschr.* **1925**, Nr 11.
- PINOY: Zit. bei HOGENAUER.
- PRÈGLIERE: Note critique sur: La rate comme organe de l'échange du fer. *Arch. di Biol.* **57**, 86; *Zbl. Physiol.* **25**, 1011.
- QUINCKE: Über perniziöse Anämie. *Slg klin. Vortr.* **1876**, Nr 100.
— Über Siderosis. *Festschrift für Al. v. HALLER*, Bern 1877.
— Weitere Beobachtungen über perniziöse Anämie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **20**, 1 (1877).
— Zur Pathologie des Blutes. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **25**, 567 (1880); **27**, 183 (1880).
— Zur Physiologie und Pathologie des Blutes. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **33**, 22.
- REICH: Über die Entstehung des Milzpigmentes. *Virchows Arch.* **160**, 378 (1900).
- RIKLI: Beitrag zur pathologischen Anatomie der Lepra. *Virchows Arch.* **129**, 110 (1892).
- ROTTER, F.: Über seltenere Milzkrankungen. *Virchows Arch.* **159**, 631 (1926).
- SAITO, HIDEO: Beiträge zur pathologischen Anatomie und Histologie der Ernährungsstörungen der Säuglinge. *Virchows Arch.* **250**, 69 (1924).
- SALKOWSKI: Über das Ferratin SCHMIEDEBERGS. *Z. physik. Chem.* **58**, 282 (1909).
- SCAFFIDI: Über die Verteilung des Eisens in der Leber. *Z. physik. Chem.* **54**, 448 (1907).
- SCHAUMANN u. SALTMANN: Die perniziöse Anämie. *Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbereitenden Organe von A. SCHITTENHELM*, Bd. 2, S. 100. Berlin: Julius Springer 1925.
- SCHELBLE: *Bakteriologische und pathologisch-anatomische Studien bei Säuglingen.* Leipzig: Georg Thieme 1910.
- SCHILLING: Zur Morphologie, Physiologie und Pathologie der KUPFFERSchen Sternzellen. *Virchows Arch.* **196** (1909).
- SCHITTENHELM: Die Physiologie des reticulo-endothelialen Systems. *Handbuch der Krankheiten des Blutes von A. SCHITTENHELM*, Bd. 2, S. 289. 1925.
- SCHLEUSSING: Ein Beitrag zu den sog. Anämien der Neugeborenen. *Verh. dtsch. path. Ges.* **1926**, Kap. 49.
- SCHMIDT, M. B.: Über die Verwandtschaft der hämatogenen und autochthonen Pigmente und deren Stellung zum sog. Hämosiderin. *Virchows Arch.* **115**, 397 (1889).
— Eisenausscheidung. 11. Tagg dtsch. path. Ges. **1907**; *Zbl. Path.* **18**, 593 (1907).
— Über die Organe des Eisenstoffwechsels und die Blutbildung bei Eisenmangel. *Verh. dtsch. path. Ges.* **1912**, 91.
— Organe des Eisenstoffwechsels bei Eisenmangel. 17. Tagg dtsch. path. Ges. **1914**.
— Der Einfluß eisenreicher und eisenarmer Nahrung auf Blut und Körper. Jena: Gustav Fischer 1928.
— Eisenstoffwechsel. In BETHE-EMBDEN: *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 16, 2. Teil, S. 1644. 1931.
- SCHMIEDEBERG: Zit. bei BOECHER: *Zbl. Path.* **41**, 193 (1927).
- SCHMINKE: Über die normale und pathologische Physiologie der Milz. *Münch. med. Wschr.* **1916**, 1005, 1047, 1083, 1118.

- SCHMORL: Diskussionsbemerkung zum Vortrag von HELLY. Tagg. dtsh. path. Ges. **18** (1921).
- SCHNEIDER, R.: Eisennachweis beim Tier. Sitzgsber. Ges. naturforsch. Freunde Berl. **1923**, 1/10, 58.
- SCHRIDDE: Die embryonale Blutbildung. Zbl. Path. **20**, 433 (1909).
- SCHULTZE, W. H.: Über großzellige Hyperplasie der Milz usw. Verh. dtsh. path. Ges. **1912**, 47.
- SCHURIG: Über die Schicksale des Hämoglobins im Organismus. Arch. f. exper. Path. **41**, 29 (1898).
- SCHWARTZ u. BÜNGELER: Die Geburtskrise des Blutbildes bei Neugeborenen. Frankf. Z. Path. **35**, H. 2.
- SCHWARTZ, PH., R. BAER u. J. WEISER: Histologische Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel im frühen Säuglingsalter. Z. Kinderheilk. **37**, 167 (1924).
- SCHWARZ: Vergleichend histochemische und chemisch quantitative Untersuchungen über den Eisengehalt von Leber und Galle. Virchows Arch. **275**, 76 (1929).
- Einfluß der Ernährung auf Eisenspeicherung in Leber und Milz der weißen Maus. Beitrag zum Eisenstoffwechsel. Virchows Arch. **269**, 638 (1928).
- Zur Frage der natürlichen Resistenz und erworbenen Immunität im Fragenkreis der Bartonellenanämie. Virchows Arch. **276**, 756 (1930).
- Zur Frage der Eisenspeicherung und des Eisenstoffwechsels. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1928**, 604.
- Experimenteller morphologischer und chemischer Beitrag zum Eisenstoffwechsel. Virchows Arch. **279**, 334 (1930).
- SHIMURA: Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung, Ausscheidung und Rückresorption des Hämoglobins im Organismus und dessen Beziehung zur Eisenpigmentablagerung. Virchows Arch. **251**, 465 (1924).
- SOBotta: Anatomie der Milz. Bardelebens Handbuch der Anatomie. Jena: Gustav Fischer 1914.
- SOKOLOWSKY: Beitrag zur pathologischen Anatomie der Lepra. Virchows Arch. **159**, 521 (1900).
- STADELMANN: Zit. nach SHIMURA.
- STARCKENSTEIN: Neue pharmakologische Richtlinien für die Eisentherapie. Verh. dtsh. pharmak. Ges. **1922**.
- Beitrag zur Pharmakologie des Eisens. Arch. f. exper. Path. **118**, 131 (1926).
- Demonstration der Resorption von Eisensalzen vom Magendarmkanal aus. Verh. dtsh. pharmak. Ges. **1927**.
- Über die Resorbierbarkeit der Eisenverbindungen aus dem Verdauungskanal. Arch. f. exper. Path. **127**, 101 (1927).
- Die biologische Aktivität des Eisens — lediglich eine Funktion der Ferro-Ionen. Klin. Wschr. **7**, 846 (1928).
- Therapeutischer Wert und chemische Wertigkeit der Eisenpräparate. Ther. Gegenw. **1928**, 451.
- Die derzeitige pharmakologische Grundlage einer rationellen Eisentherapie. Klin. Wschr. **7**, 217 u. 267 (1928).
- Über den intermediären Eisenstoffwechsel. Z. exper. Med. **68**, 425 (1929).
- u. WEDEN: Über das Schicksal des anorganischen Eisens im überlebenden Organ. Arch. f. exper. Path. **134**, 274 (1928).
- TARLINGER: Fortgeführte Untersuchungen über die sog. Reversion der Hämolyse. Z. exper. Med. **54**, 464 (1927).
- STERNBERG: Blut. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von HENKE-LUBARSCH, Bd. 1. 1926. Berlin: Julius Springer.
- Perniziöse Anämie. Verh. dtsh. path. Ges. **119** (1906).
- Diskussionsbemerkung zum Vortrag von HELLY. Tagg. dtsh. path. Ges. **18** (1921).
- Sphäroide und Eiseninkrustationen in der Milz. Virchows Arch. **275**, 50 (1929).
- Blutkrankheiten. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von HENKE-LUBARSCH, Bd. 1. Berlin: Julius Springer.
- STOCKMANN: Remarks on the analysis of iron in the liver and spleen etc. Brit. med. J. **1896**, 1077.
- STORCH: Über einen für Deutschland endogenen Fall von Lepra tuberosa. Virchows Arch. **148**.

- STRASSER: Zur Häm siderosefrage nebst Beiträgen zur Ortho- und Pathohistologie der Milz. Beitr. path. Anat. **70**, 248 (1922).
- STÜHLEN: Über den Eisengehalt verschiedener Organe bei anämischen Zuständen. Dtsch. Arch. klin. Med. **54**, 248 (1895).
- TARTAKOWSKY: Über die Resorptionswege des Eisens beim Kaninchen. Pflügers Arch. **100**, 586 (1903).
- Über die Resorption und Assimilation des Eisens. Pflügers Arch. **101**, 423 (1904).
- TEDESCHI: Das Eisen in den Organen normaler und entmilzter Meerschweinchen und Kaninchen. Beitr. path. Anat. **24**, 544 (1898).
- Variations du fer dans les organes des animaux dératés. J. Physiol. et Path. gén. **1899**, 3.
- TIRMANN: Über Eisenablagerung. Inaug.-Diss. Dorpat 1896.
- UNGEHEUER: Ein Fall von Bronzediabetes mit besonderer Berücksichtigung des Pigments. Virchows Arch. **216**, 86 (1914).
- VAQUEZ et GIROUX: Sur l'anat.-path. de l'ictéro hemolitique. Arch. Mal. Coeur 4. Okt. **1908**.
- VILLA, LUIGI: Über den Ursprung des Hämoglobins. Virchows Arch. **277**, 380, (1930).
- VILLINGER: Über primären Darmmilzbrand. Virchows Arch. **260**, 484 (1926).
- WADDELL, STEENBOCK, ELVEHJEM and HART: Iron in nutrition IX. J. of biol. Chem. **83**, 251 (1929).
- STEENBOCK and HART: Iron in nutrition X. J. of biol. Chem. **84**, 115 (1929).
- WALLBACH, S.: Studien über die Zellaktivität. IV. Z. exper. Med. **63**, 426 (1928).
- WASSILJEFF: Über die Ablagerung von Fettsubstanzen und Eisenverbindungen in der Milzkapsel und den Trabekeln. Virchows Arch. **247**, 640 (1923).
- WEIDENREICH: Die roten Blutkörperchen. II. Erg. Anat. **14**, 345 (1904).
- WEGELIN: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. 8.
- WICKLEIN: Untersuchungen über den Pigmentgehalt der Milz bei verschiedenen physiologischen und pathologischen Zuständen. Virchows Arch. **124**, 1 (1891).
- YLLPÖ: Icterus monatorum und Gallenfarbstoffsekretion beim Neugeborenen usw. Z. Kinderheilk. **9**, 208 (1913).
- ZALESKI: Studien über die Leber. Z. physiol. Chem. **10**, 453 (1886).
- Zur Pathologie der Zuckerharnruhr (Diabetes mellitus) und zur Eisenfrage. Virchows Arch. **104**, 91 (1886).
- ZIEGLER u. WOLF: Histochemische Untersuchungen über das Vorkommen eisenhaltigen Pigments (Häm siderins) in Milz und Leber der Haussäugetiere unter normalen und einigen pathologischen Verhältnissen. Virchows Arch. **249**, 374 (1924).
- ZYPKIN: Über die Pathogenese der Erythrämie. Virchows Arch. **239**, 152 (1922).

I. Einleitung.

Die moderne Physiologie lehrt, daß die Milz im Eisenstoffwechsel eine Zentralstellung einnimmt. Eine große Zahl von histologischen, klinischen und experimentellen Befunden unter normalen und pathologischen Verhältnissen bildet die Stütze dieser Lehre. Eine kritische Betrachtung läßt nun erkennen, daß die einzelnen Beweisstücke dieser Theorie die Beziehungen der Milz zum Eisenstoffwechsel in sehr verschiedener Weise beleuchten und daß es außerordentlich schwierig ist, aus ihnen eine wohl definierte Milzfunktion abzuleiten. Wenn nämlich mit gewissen Experimenten gezeigt werden soll, daß die Aufnahme des Eisens in das Hämoglobinmolekül unter der Führung der Milz erfolgt, oder wenn andere Autoren zu beweisen glauben, daß die Entmilzung zu einer vermehrten Eisenablagerung in der Leber oder zu einer vermehrten Eisenausscheidung durch den Darm führt oder daß bei gesteigerter Hämolyse Eisen in großer Menge in der Milz zurückgehalten wird, so sind hier vermutete

Leistungen der Milz im Eisenstoffwechsel berührt, welche offenbar nichts mit einander gemein haben. Diese von den verschiedenen Autoren behauptete Vielseitigkeit und Verschiedenartigkeit der Milzfunktion in bezug auf das Eisen, die sich aus den einzelnen Versuchen oder aus klinischen und histologischen Befunden ergeben sollen, sind es vor allem, welche das Problem kompliziert gestalten und eine exakte Fassung desselben so sehr erschweren.

Der Versuch, den gegenwärtigen Stand der Frage darzustellen und an ihm Kritik zu üben, scheint erleichtert, wenn einleitend voraussetzungslos die Modalitäten erörtert werden, unter welchen der Eisenstoffwechsel durch die Milz beeinflußt werden könnte. Wir hätten hierbei vor allem damit zu rechnen, daß die Milz das im Eisenstoffwechsel freiwerdende Eisen oder auch exogenes Eisen in ihrem Gewebe ablagert, deponiert, retiniert — *eisenretinierende Funktion der Milz*. Für die Anerkennung dieser Milztätigkeit als Organfunktion im physiologischen Sinne müßte man annehmen, daß diese Eisenretention eine zweckmäßige ist, derart, daß dieses Eisen wieder gewissen Bestimmungen zugeführt wird; ein einfaches Abfangen von im Organismus nicht mehr brauchbaren Schlackeneisen, welches der Eliminierung von im Blut kreisenden Fremdkörpern gleichkäme, ohne Einflußnahme auf den intermediären Eisenumlauf, dürfte nicht als Funktion im engeren Sinn des Wortes aufgefaßt werden; die Autoren, welche in der Milz ein Organ erblicken, das als Eisendepot in Betracht kommt, hatten denn auch einen derartigen Sachverhalt im Auge. Von einer Milzfunktion hinsichtlich des Eisenstoffwechsel könnte weiterhin gesprochen werden, wenn der Beweis gelänge, daß die Milz den Aufbau des Hämoglobinemoleküls und des eisenhaltigen Protoplasmas beeinflußt oder erst ermöglicht — *eisenassimilierende Funktion der Milz*. Schließlich könnte die Milz Aufnahme, Umsatz und Ausscheidung des Eisens entscheidend regulierend beeinflussen — *eisenstoffwechselregulierende Funktion der Milz*.

Im folgenden soll der Fragenkomplex vom Standpunkt dieser drei Möglichkeiten diskutiert werden.

II. Die eisenretinierende Funktion der Milz.

Der von den meisten Autoren angenommene große Eisenreichtum der Milz unter physiologischen und bestimmten pathologischen Bedingungen ist danach angetan, eine Eisenretention der Milz bzw. eine eisenretinierende Funktion der Milz wahrscheinlich zu machen; das gleiche gilt für eine Reihe von experimentellen Untersuchungen, welche eine besondere Speicherfähigkeit der Milz für Eisen darzutun scheinen. Wir wollen nun untersuchen, ob die in der Literatur niedergelegten Beobachtungen und Behauptungen den Tatsachen entsprechen und ob aus denselben eine besondere Fähigkeit der Eisenretention der Milz im Sinne der oben definierten Funktion erschlossen werden darf.

1. Der Eisengehalt der Milz unter physiologischen Verhältnissen.

Vorausgeschickt sei, daß das Eisen in der Milz in zwei verschiedenen Formen vorkommt, als Hämosiderinpigment, welches durch histochemische Methoden sichtbar gemacht werden kann, und als unsichtbar gebundenes Eisen.

Obwohl eine Trennung dieser beiden Arten des Eisenvorkommens in der Milz weder hinsichtlich seiner Genese noch seiner chemischen Natur Aufschluß gibt, wird doch von der Literatur an dieser Unterteilung allgemein festgehalten. Vergleichende Untersuchungen HUECKs lehren, daß zwischen beiden Arten des Eisenvorkommens ein Parallelismus besteht, indem das chemisch nachweisbare Eisen von einem gewissen Schwellenwert an histochemisch darstellbar wird. Die Ansicht, daß das mikrochemisch nicht nachweisbare Eisen „organisch fest gebunden“ sei (MACALLUM u. a.), ist nach HUECK nicht bewiesen, da viele Organe trotz negativer mikrochemischer Eisenreaktion eine makroskopische Reaktion an der Organoberfläche zeigen und da auch anorganische Eisensalze im Reagensglas unter gewissen Bedingungen nicht auf Eisenreagenzien reagieren. Nach seiner Anschauung ist der vorwiegende Teil des in den Organen vorhandenen Eisen nicht fest, d. h. hämoglobinartig, sondern locker an Eiweiß- und Fettsubstanzen gebunden. Während BUNGE, SCHMIDEBERG und SALKOWSKY sich dieser Ansicht HUECKs anschließen, halten ZALESKY, SCAFEIDI, GAULE und NEUMEISTER u. a. an der älteren Anschauung fest. ABDERAHLDEN diskutiert die Möglichkeit, daß das anorganische Eisen sich in den Zellen in kolloidaler Lösung befindet und von Stoffen begleitet ist, die den Eintritt der Eisenreaktion verhindern. Als Stütze für diese Anschauung führt BOECKER die Untersuchungen ASCOLIS über die Plasminsäure an; dieser Autor zeigte, daß die aus der Plasminsäure zu gewinnende Phosphorverbindung, wie auch die künstlich dargestellten Phosphorsäuren das Eisen in der Weise zu binden vermögen, daß es sich wie „organisches“ oder „maskiertes“ Eisen verhält. Endlich führt HUECK für den negativen Ausfall der histochemischen Reaktion bei vorhandenem Organeisen auch noch die Möglichkeit an, daß dieses in einer solchen Verdünnung in den Zellen gelöst sei, daß es im mikroskopischen Schnitt nicht wahrgenommen werden kann. Für solche Fälle ist die „makroskopische Reaktion“ von ausschlaggebender Bedeutung. Die von HUECK gefundene gesetzmäßige Parallelität des sichtbaren und nicht sichtbaren Eisengehaltes erfolgt allerdings erst von einem gewissen niederen, für jedes einzelne Organ verschiedenen Schwellenwert. Auch ist dieses Gesetz nur bei gleichmäßiger Verteilung des Eisens gültig. BOECKER, der in jüngster Zeit sich mit dieser Frage beschäftigt hat, wählt, ohne auf die chemische Natur der beiden Eisenvorkommnisse näher einzugehen, für das histochemisch nicht sichtbare Eisen den Ausdruck „blockiertes Eisen“.

Das von HUECK aufgestellte Gesetz konnte in den späteren Nachprüfungen im allgemeinen bestätigt werden (s. insbesondere SCHWARZ). Trotzdem finden sich hier und da Beobachtungen, die dafür zu sprechen scheinen, daß trotz der von HUECK angegebenen Einschränkungen Ausnahmen dieser Regel bestehen können. So wies LUBARSCH bei seinen Milzuntersuchungen auf starke Widersprüche zwischen chemisch und histochemisch nachweisbarem Eisengehalt hin. O. WEBER fand in den Milzen von drei Kindern mit hämolytischem Ikterus chemisch einen sehr hohen Eisengehalt (4,3—4,6%), während mikroskopisch kaum ein Pigment nachzuweisen war. Auch LAUDA und HAAM fanden in ihren Untersuchungen an splenektomierten Ratten, daß 2 Tiere bei gleichem chemisch nachgewiesenem Eisengehalt der Leber im mikroskopischen Bilde auffallende Differenzen des Eisenpigmentes zeigten. LAUDA und HAAM glauben in den Versuchen diese Diskrepanz gegenüber der HUECKschen Regel in dem Sinne erklären zu können, daß „bei akuten hämolytischen Prozessen das frei werdende figurierte Eisen trotz geringer absoluter Menge eine starke Siderose im histologischen Bilde bedingt“. Im übrigen konnten auch sie die Angaben HUECKs im wesentlichen bestätigen.

Die Eisenablagerung in der Milz findet vorwiegend in der Pulpa statt (HUECK, SOBOTTA, BRAUSS, HARTMANN, WEIDENREICH u. v. a.). Das Eisen findet sich intracellulär in Form kleinster gelbbrauner Körner und Schollen in den Zellen des Milzreticulums und den großen Pulpazellen. Besonders in letzteren wird es am häufigsten gefunden (HARTMANN). Dabei kommen manchmal nur vereinzelt zellige Einschlüsse vor, dann wieder finden sich die Zellen vollgepfropft mit körnigem Pigment. Bei geringer Siderose finden sich die pigmenthaltigen Zellen mit besonderer Vorliebe in der Nachbarschaft der Trabekeln und kleinen Gefäße (HARTMANN). Auch das freie Vorkommen des Pigmentes in den intercellulären Maschen der Milzpulpa ist bekannt. Gelegentlich findet sich auch eine diffuse Blaufärbung einzelner Zellen, besonders in den Reticulumabschnitten nahe den Trabekeln (HARTMANN, LEPEHNE, EPPINGER u. v. a.). Manchmal findet sich auch eine Blaufärbung der Milzkapsel oder einzelner Trabekel. ARNOLD und BOECKER haben auch eine Eisenablagerung im Zellkern beschrieben (s. auch LAUDA und HAAM).

Wenn die Menge des histochemisch und chemisch-analytisch nachweisbaren Eisens im Prinzip also mehr minder parallel geht, so sollen im folgenden die Beobachtungen über das nach den beiden Methoden dargestellte Milzeisen doch getrennt besprochen werden.

Untersuchen wir vorerst den *histochemisch nachweisbaren Eisengehalt der Milz* in verschiedenem Alter, so machen wir die bemerkenswerte Feststellung, daß sich hier, wenn auch nicht regelmäßige, so doch bemerkenswerte Unterschiede zwischen Feten, Säuglingen und Erwachsenen im jüngeren und höheren Alter ergeben, ein Umstand, der vielleicht für die Deutung des Eisengehaltes der Milz nicht ohne Interesse ist.

Über das physiologische Vorkommen des histologisch nachweisbaren Hämosiderinpigmentes in der Milz Erwachsener, gehen die Ansichten weit auseinander (LUBARSCH). Während z. B. LEPEHNE sagt: „Beim gesunden Menschen zeigt sich in der Regel weder in der Milz noch in der Leber mikrochemisch nachweisbares Eisen“, beschreibt EPPINGER das Vorkommen von Hämosiderin in der Milz als einen normalen Befund. HUECK gibt an, daß „sich für die Menge des Pigmentes nur schwer Mittelwerte angeben lassen, da dieses sehr schwankend ist“. HARTMANN vermißt in normalen Milzen das Pigment oft ganz. M.B.SCHMIDT erwähnt als Ort des relativ konstantesten Eisenbefundes bei Normaltieren in erster Linie das Knochenmark und erst an zweiter Stelle Milz und Leber. Es scheint u. E. festzustehen, daß ein geringer Hämosideringehalt in der Milz des Erwachsenen gesunden Menschen zu den physiologischen Vorkommnissen gehört. Es muß hierbei jedoch unterstrichen werden, daß jede augenscheinliche Vermehrung dieses Pigmentes als krankhaft zu bezeichnen ist, wie vor allem LUBARSCH in ausgedehnten Untersuchungen feststellte.

Ebensowenig wie beim Erwachsenen kann beim Neugeborenen oder beim Foetus von einer Konstanz des Befundes, bzw. von einem konstanten reichlichen Eisenvorkommen gesprochen werden. Die Arbeiten von BOECKER, LEWIN und LUBARSCH beschäftigen sich mit dieser Frage. Letzterer findet in seinen Untersuchungen an 325 Fällen von Feten und Neugeborenen bis zum siebenten Tag Eisenpigment nur in 31 Milzen, während die übrigen 294 pigmentfrei waren. Die Zahl der positiven Fälle wird noch durch Wegfall von Früchten kranker Mütter erheblich verringert. So zeigen die Früchte syphilitischer Eltern eine starke Hämosiderose der Milz; auch chronische Tuberkulose und Nephritis der Mutter läßt die Milz des Kindes eisenreicher werden. Diesem überzeugend großen Material von LUBARSCH widersprechen die Befunde von LEWIN, der festzustellen glaubte, daß in den Milzen reifer Früchte, die meist an Asphyxie gestorben waren, Eisenpigment in der Mehrzahl der Fälle zu finden ist, während sich die Milzen toter Frühgeburten aus dem 6.—7. Monate fast eisenfrei verhielten. LEWIN lehnt die Möglichkeit ab, daß die Asphyxie die Ursache der Eisenspeicherung bilden könnte, da starke venöse Hyperämie auch bei Frühgeburten gefunden wurde, deren Milzen eisenfrei waren und da die Dauer des Geburtsaktes keinen wesentlichen Einfluß auf den Eisengehalt der Milz zu haben scheint, und betrachtet den hohen Eisengehalt der Milz in seinen Fällen für physiologisch, eine Anschauung, die uns nicht genügend Stützen zu haben scheint, um die gegensätzlichen Befunde von LUBARSCH zu wiederlegen. Im übrigen stehen die Untersuchungen LEWINs im Widerspruch zu den Angaben BOECKERS. Dieser untersuchte Milz und Leber von menschlichen Feten auf

ihren Pigmentgehalt und glaubte eine Art Wellenbewegung des Pigmentreichtums beider Organe feststellen zu können. Leider fehlen in der Arbeit BOECKERS die Widergabe genauer histologischer Protokolle der einzelnen untersuchten Fälle, so daß das Zustandekommen seiner Kurve nicht klar ersichtlich ist. Auch sind die einzelnen Gruppen der verschiedenen Altersklassen ungleich stark vertreten, so wurde nur ein Fetus aus dem 3. Monat, 13 aus dem 6. Monat und 2 aus dem 10. Monat untersucht. Es scheint uns daher fraglich, ob aus diesen Untersuchungen die Gesetzmäßigkeit periodischer Schwankungen des Hämosiderinreichtums von Leber und Milz zur Zeit des Fetallebens mit Sicherheit angenommen werden und auf eine Blutkrise im Embryonalleben bezogen werden darf, wie es BOECKER unter Hinweis auf SCHRIDDE tut. Auffällig ist, daß LEWIN seine pigmentfreien Milzen gerade in dem Stadium findet (6.—7. Monat), in welchem nach BOECKER ein Pigmentreichtum zu erwarten wäre. SCHLEUSSING spricht von einem „sehr wechselnden Eisengehalt der Organe während der letzten Schwangerschaftsmonate“.

BOECKERS Untersuchungen lassen schließlich mit ziemlicher Sicherheit erkennen, daß in allen untersuchten 60 Fällen die Leber das pigmentreichere Organ war und daß der Pigmentgehalt der Milz dem der Leber parallel ging. Wir wollen diesen Befund festhalten ohne auf die Frage des wellenförmigen Pigmentgehaltes im Zusammenhang mit der fetalen Blutkrise (SCHRIDDE, BÜNGELER und SCHWARTZ), näher eingehen zu wollen; dieser scheint uns durch die Arbeit BOECKERS nicht genügend bewiesen und die Frage des physiologischen Pigmentgehaltes fetaler Milzen ist weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Über das Verhalten der Milz während der ersten Zeit nach der Geburt liegen umfassende Studien von SCHWARTZ, BAER und WEISER vor. Ihre Untersuchungen gehen von der Angabe von LUBARSCH aus, der bei Säuglingen wiederholt Eisenpigment im Thymus, in den perivaskulären Zellen des Hodengewebes, der Umbauschichte der Nebenniere und der Grenzschichte der Niere sowie im Reticulum des Pankreas und im peribronchialen und perivaskulären Bindegewebe gefunden hatte. ASCHOFF weist in der Diskussion der Befunde von LUBARSCH auf den möglichen Zusammenhang dieses Eisenpigmentes mit den Blutungen nach der Geburt hin, die dem Säuglingspathologen als überaus häufiges Vorkommnis bekannt sind (SCHWARTZ, YLLPÖ, KUNDRAT u. a.). SCHWARTZ und seine Mitarbeiter fanden nun, daß die Milzen von frühreifen und reifen Totgeburten und Säuglingen, die nur bis zum 3. Tage gelebt haben, meist ganz eisenfrei waren. Höchstens bei den Fällen, die noch 3 Tage nach der Geburt lebten, fanden sich ganz vereinzelt in den Leberzellen, den KUPFFERSchen Sternzellen und den Pulpazellen der Milz einzelne Hämosiderinkörner. In der zweiten Gruppe ihrer Untersuchungen (Säuglinge von 4—10 Tagen) zeigte sich bereits eine beginnende Speicherung von Eisenpigment. Die Leberzellen und die KUPFFERSchen Sternzellen wiesen ziemlich reichlich feinkörniges Pigment auf und auch die Pulpazellen der Milz zeigten, allerdings in etwas schwächerem Grade, positive Eisenreaktion. Diese Speicherung erreichte ihren Höhepunkt bei Säuglingen von 4—10 Wochen, wo Leber und Milz ein äußerst charakteristisches Bild boten. Sowohl die Leberzellen wie besonders die KUPFFERSchen Sternzellen und die Pulpazellen der Milz zeigten sich vollgepfropft mit fein bis grobkörnigem Eisenpigment, das auch die Lebercapillaren und Reticulummaschen der Milz erfüllte. Nach 11 Wochen (Gruppe 5) nahm der

Pigmentgehalt beider Organe deutlich ab und nach 22 Wochen (Gruppe 6) erwiesen sich Leber und Milz als vollkommen pigmentfrei. Für diese vorübergehende Eisenspeicherung in Leber und Milz, für diese „Störung des Eisenstoffwechsels“ beim Säugling (BÜNGELER) sind nach SCHWARTZ und seinen Mitarbeitern Blutungen verantwortlich zu machen, die in allen Organen des Neugeborenen bei und nach der Geburt so häufig vorkommen. Die Mobilisierung des Eisenstoffwechsels geschieht ganz unabhängig vom erreichten intrauterinen Entwicklungsgrad, sie beginnt immer mit dem Zeitpunkt der Geburt und hört nach einem immer fast gleichem Verlauf und in typischem Zeitabstand wieder auf. Für die Richtigkeit einer derartigen Deutung sprechen die Gallenfarbstoffuntersuchungen YLLPÖS (u. a.), da seine Farbstoffkurven mit den Eisenschwankungen von SCHWARTZ parallel gehen. Auch der positive Eisenbefund asphyktisch gestorbener reifer Früchte im Gegensatz zum Pigmentmangel der Milz von toten Frühgeburten in den Untersuchungen LEWINS muß unserer Überzeugung nach eine gleiche Auslegung erfahren, so daß auch diese Untersuchungen eine Bestätigung der Befunde von SCHWARTZ und seinen Mitarbeitern darstellen. Es ist somit nicht notwendig, eine innere Umregulierung des Eisenstoffwechsels in der Säuglingsperiode anzunehmen, um das wechselnde Verhalten des Eisengehaltes der Leber und der Milz (und auch anderer Organe) zu erklären, die vorübergehende Eisenspeicherung in diesen Organen ist vielmehr als Folge der Blutungen durch den Geburtsakt zu deuten. Auch FILIA und SCHELBLE erhielten in Untersuchungen an Kälbern ähnliche Resultate; wenn sie ihre Befunde auch anders zu deuten geneigt sind, so sei hier doch auf diese Arbeiten hingewiesen.

Was schließlich den Eisengehalt der Milz in höherem Alter anlangt, so wird von vielen Autoren (HARTMANN, HUECK, EPPINGER u. a.) angegeben, daß sich hier mehr Pigment findet als bei jüngeren Individuen. Demgegenüber konnte allerdings LUBARSCH zeigen, daß diese Zunahme des Hämosiderins in der Altersmilz keine obligatorische ist, denn er sah wiederholt Milzen alter Personen ohne Pigmentgehalt. Er weist darauf hin, daß die im Schrifttum verbreiteten Angaben über den mit dem Alter zunehmenden Eisenpigmentgehalt nicht ohne weiteres annehmbar sind und dringend einer Nachprüfung bedürfen. Auch LAPICQUE ist derselben Ansicht und HARTMANN äußert seine Bedenken, die Eisenzunahme unbedingt als physiologische Alterserscheinung aufzufassen. NOODT warnt vor einer Verwechslung des Hämosiderinpigments mit dem braunen Abnutzungspigment, das sich nach dem 40. Lebensjahre sehr oft mit Hämosiderinpigment gepaart vorfindet, wenn auch selten an ein und derselben Stelle. Die Befunde von WASSILJEFF an Milzen älterer Leute führen uns in das Gebiet der Pathologie.

Finden sich über den Eisengehalt der menschlichen Milz unter physiologischen Verhältnissen also recht verschiedene Angaben, so trifft dies für die tierische Milz in noch erhöhtem Maße zu; im folgenden sei kurz eine Reihe von diesbezüglichen Mitteilungen wiedergegeben, ohne daß diese Zusammenstellung Anspruch auf Vollständigkeit erheben könnte.

WICKLEIN findet den Pigmentgehalt der Milz beim normalen Hund sehr wechselnd, wengleich er auch an sich einen regelmäßigen Befund zu bilden scheint. Beim Pferd wird übereinstimmend ein relativ großer Pigmentreichtum der Milz angegeben (MROWKA, ZIEGLER und WOLF, NASSE). NASSE beschuldigt für den Eisenreichtum den stärkeren

Erythrocytenzerfall. ZIEGLER und WOLF heben hervor, daß schon Fohlen sehr pigmentreiche Milzen haben. In der Milz von Ferkeln wird fast kein Pigment gefunden, obwohl Schweine wieder pigmentreiche Milzen besitzen sollen (HARTMANN, ZIEGLER und WOLF). Derselbe Unterschied zwischen alten und jungen Tieren wurde auch für das Rind angegeben. SCHWARTZ, BAER und WEISER sowie ZIEGLER und WOLF finden die Milzen von Kälbern eisenfrei, HARTMANN und andere Autoren finden reichen Pigmentgehalt in der Milz erwachsener Tiere. Auch beim Schaf scheinen die Verhältnisse ähnlich zu liegen. Die Katze hat nach BIONDI, GABBI u. a. eine sehr pigmentarme Milz. Auch beim Kaninchen beobachtet man nach HUECK, BIONDI u. a. fast keine Hämosiderose. Beim Meerschweinchen findet HUECK unter physiologischen Verhältnissen mehr Pigment in der Milz, ein Befund, den LUBARSCHE nicht bestätigen konnte. Nach HUNTER haben ältere Ratten viel Eisenpigment. Der Pigmentgehalt der weißen Maus ist nach HALL sehr von der Nahrung abhängig und unter normalen Verhältnissen ist die Milz hämosiderinfrei. Bei Vögeln lauten die Angaben verschieden. Im allgemeinen gilt die Milz als pigmentreich. Bei Reptilien, Fröschen und Amphibien finden sich in der Milz neben echten autochtonen Pigmentzellen ein hellbraunes bis gelbes Pigment, das nach REICH als eisenhaltiges Derivat des Blutfarbstoffes anzusehen ist. Es konnte in der Milz des Salamanders (HARTMANN), verschiedener Froscharten (REICH) und der Kröte (OKAMOTO) gefunden werden und scheint im Sommer reichlicher zu sein als im Winter, was NAKAJIMA auf die verschiedenen Funktionsstadien der Milz bezieht. Auf Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden (s. besonders OKAMOTO). Für die Fische verhält sich das Pigment in der Milz bezüglich Menge, Verteilung und Aussehen sehr wechselnd (HARTMANN).

Suchen wir aus dem gegebenen menschlichen und tierischen Tatsachenmaterial einen Schluß hinsichtlich der Funktion der Milz als eisenretinierendes Organ abzuleiten, so können wir vorerst zugeben, daß in der Milz relativ häufig eine beträchtliche Siderose erhoben werden kann, daß die Milz also scheinbar unter bestimmten physiologischen Bedingungen Eisen in größerer Menge retiniert. Diese eisenretinierende Kraft ist allerdings weder für die Milz spezifisch, noch eine obligate, denn manchmal speichert die Leber reichlicher als die Milz; es speichert, wenn auch in geringem Maße auch das gesamte übrige sog. reticulo-endotheliale System und oft wird die Milz sogar histochemisch eisenfrei befunden. Die alte, fast allgemein anerkannte Lehre vom regelmäßigen hohen Eisengehalt der Milz muß nach den jüngsten Erfahrungen mit Nachdruck abgelehnt werden. LUBARSCHE, wohl der beste Kenner der Milzhistologie, war sogar geneigt anzunehmen, daß jede augenscheinliche Vermehrung des Milzeisens als pathologisch zu bezeichnen ist. Normalen jugendlichen Individuen fehlt Eisenpigment in der Milz fast vollständig oder vollständig, wie LUBARSCHE und LAUDA gezeigt haben. LAUDA und REZEK haben vor kurzem neuerlich betont, daß normale junge Versuchstiere, und zwar Mäuse, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen, histologisch nachweisbares Eisen so gut wie vermissen lassen. Es muß wohl zugegeben werden, daß in bestimmtem Alter (HARTMANN, HUNTER, WOLF, ZIEGLER), bei bestimmter Nahrung (HALL, POULSON, SCHWARZ), bestimmten äußeren Bedingungen (KUCZINSKY und SCHWARZ, WALLBACH) die Milz eine Ablagerungsstätte für Eisen darstellen kann. In vielen Fällen, in welchen dieses Eisen-vorkommen eine Aufklärung erfahren hat, handelt es sich allerdings nicht mehr um physiologische Verhältnisse. Es sei hier nochmals auf die Eisenspeicherung der Säuglinge hingewiesen, die SCHWARTZ und seine Mitarbeiter mit Recht als Folge der Geburtshämatome gedeutet haben, und auf den relativ hohen Eisengehalt der Milz unserer Laboratoriumsratte aufmerksam gemacht, die deshalb die Ausnahme von der Regel macht, weil die Tiere mit Bartonellen infiziert sind und weil die dadurch bedingte gesteigerte Blutmauserung zu einer pathologisch gesteigerten Ablagerung von Blutpigment führt (LAUDA und REZEK u. a.). Welch große

Bedeutung der Ernährung zukommt, hat SCHWARZ dargelegt. Es handelt sich hierbei nicht um die Frage, ob die Nahrung mehr oder weniger eisenhaltig ist, sondern um die Zusammensetzung der Nahrung als solcher. Eine Ei-Milch-Semmelfütterung und bei Mäusen z. B. auch Zufütterung von Hämoglobin, also von Nahrungseisen, läßt in der Leber und auch in der Milz eine Eisenablagerung nicht aufkommen, während eine Wasser-Semmel-Fütterung unter im übrigen gleichen Bedingungen in den Leberzellen die Eisenablagerung verursacht. Mangel an B-Vitamin in der Nahrung soll nach PLAUT zu einer sehr mächtigen Eisenablagerung in der Milz führen. Die Vielheit der Ursachen für das Auftreten großer Eisenmengen in der Milz ist wohl auch die Ursache für die in der Literatur niedergelegten, oben angeführten, recht widersprechenden Angaben. Da das Bild der Milzsiderose durch nicht faßbare äußere Faktoren der Lebensweise so wesentlich und in unkontrollierbarer Weise beeinflußt werden kann, ist eine scharfe Trennung zwischen pathologischen und physiologischen Verhältnissen oft nicht möglich. Es muß vor allem betont werden, daß sich der intermediäre Eisenstoffwechsel beim normalen Individuum sehr häufig, vielleicht sogar in der Regel ohne jegliche sichtbare Eisenstapelung in der Milz abspielt, daß von einer obligaten Speicherung weder beim Menschen noch beim Tier gesprochen werden kann und daß somit der gelegentliche Eisenbefund in der Milz kaum Anspruch erheben dürfte, als Ausdruck einer besonderen Milzfunktion gewertet zu werden. Wir müssen KUCZINSKY beipflichten, wenn er sagt: „Unsere Vorstellung über die Siderose bedarf einer grundlegenden Durchsicht. Speicherungserscheinungen jeglicher Art können ein unspezifischer Ausdruck einer örtlichen und vorübergehenden Änderung der stoffwechselfähigen Beziehungen der Zellen zu den Säften sein und Prozesse widerspiegeln, die zu der gespeicherten Substanz keineswegs in notwendiger Beziehung stehen müssen.“

Angaben über *chemische Eisenanalysen in der Milz* finden sich in der Literatur in spärlicherer Zahl; es mag dies darin liegen, daß die Mehrzahl der Untersucher die einfachere histochemische Methode vorgezogen hat, seit durch die Untersuchungen HUECKs der parallele Verlauf des sichtbaren und unsichtbaren Eisens in den Organen von einem bestimmten Schwellenwerte an sichergestellt schien. Wir verweisen diesbezüglich auf die eingangs diskutierte Gültigkeit der HUECKschen Regel und ihre Ausnahmen.

Die ältesten chemischen Untersuchungen stammen von FROMMEHERZ und GUGGERT aus dem Jahre 1827. Ihnen folgen die Untersuchungen von OIDTMANN, NASSE und GRAAMBOOM. Nach STAEL schwankt der Eisengehalt der Milz des Menschen zwischen 0,06 und 0,5% des Trockengewichtes, nach STOCKMANN zwischen 0,14 und 0,4%. OIDTMANN findet für die Milz von Frauen einen höheren Eisengehalt wie für die von Männern. Nach KKÜGER verhält es sich gerade umgekehrt, doch ist das Material beider Autoren recht gering. In Verbindung mit GUILLEMONAT hat LAPICQUE 43 menschliche Milzen auf ihren Eisengehalt analysiert und ein Minimum von 0 ein Maximum von 3,79% und einen Durchschnitt von 0,41%, berechnet auf das Milzgewicht, gefunden. Nehmen wir nach LAPICQUES Vorschlag etwa 80% des Milzgewichtes als Wasser, so ergibt sich, berechnet auf das Trockengewicht der Milz ein Maximum von 1,9% und ein Mittelwert von 0,2%. Genauere vergleichende histologische und chemische Untersuchungen von Milzen wurden in der letzten Zeit von LUBARSCH unter

Mitarbeit von KLEINMANN ausgeführt. In Übereinstimmung mit den Ausführungen von LAPICQUE zeigen auch seine Untersuchungen, daß weder das Alter noch besondere Krankheiten einen gesetzmäßigen Einfluß auf den chemischen Eisengehalt der Milz besitzen. Seine Werte schwanken zwischen 0,06 und 1,3% des Trockengewichtes und halten sich meist um 0,5%. Es bewegen sich also die Zahlen aller hier angeführten Autoren ungefähr in demselben Rahmen. Erwähnt sei noch die Bemerkung von LAPICQUE und GUILLEMMAT, daß alle pathologischen Zustände und Abnormitäten, die das Blut beeinflussen, im allgemeinen, aber nicht obligatorisch, eine Zunahme des Eisens in der Milz bewirken. Interessant sind die Untersuchungen von LUBARSCH, die an die Arbeit von MALASSEZ und PICARD anknüpfen. Beide Autoren behaupten nämlich, daß der hohe chemische Eisengehalt der Milz zum Großteil auf das in ihr enthaltene Hämoglobin zu beziehen sei und daß der Milz kein eigener Eisengehalt zukomme. Auch STOCKMANN hat schon früher ähnliches behauptet und damit seine hohen Analysenwerte zu erklären versucht. Die vergleichenden Untersuchungen von LUBARSCH mit ausgelaugten Milzen zeigen, daß tatsächlich beträchtliche Unterschiede bestehen können.

Untersuchungen über die fetale Milz sind nur spärlich angestellt worden. So fand LAPICQUE in 8 menschlichen Feten einen Gehalt von 0,14; 0,05; 0,25; 0,20; 0,04; 0,20; 0,26; 0,12%₀₀ des Milzgewichtes als Eisen. Auf das Trockengewicht berechnet schwanken die Zahlen zwischen 0,025 und 0,12%. Bei einer reifen Frucht fand sich ein Eisengehalt von 0,16%. Es sind dies also im Vergleich mit den bei den Erwachsenen gefundenen Werten außerordentlich niedere Zahlen. Trotzdem vertritt LAPICQUE für die Milz die Ansicht BUNGES, daß auch dieses Organ ein wichtiges Eisendepot für den wachsenden Organismus sei. Auch KRÜGER nimmt an, daß der Eisengehalt der fetalen Milz ein außerordentlich geringer sei und kurz nach der Geburt vorübergehend zunehme, ein Befund, der sich mit den histologischen Untersuchungen von SCHWARZ und seinen Mitarbeitern deckt.

Umfangreiche Untersuchungen über den Eisengehalt der Milz verschiedener Tiere haben TEDESCHI, KRÜGER und LAPICQUE ausgeführt. LAPICQUE fand in seinen Untersuchungen an jungen Hunden, Katzen und Schweinchen einen sehr geringen Eisengehalt, der zwischen 0,04 und 0,12% des Trockengewichtes schwankt. Bei älteren Tieren (Katze, Hund und Kaninchen) nimmt der Eisengehalt der Milz zu und den höchsten Wert findet er bei einem alten Pferd mit 2,51% des Trockengewichtes. (NASSE gibt Werte bis zu 5% des Trockengewichts an.) KRÜGER versucht an Rinderfeten, Kälbern und ausgewachsenen Rindern eine Lebenskurve für den Eisengehalt der Milz zu konstruieren. Er kommt zu dem Schluß, daß die Milzzellen der Feten im Vergleich zu denen der erwachsenen Tiere sehr eisenarm sind. Nach seinen Durchschnittsberechnungen nimmt der Eisengehalt in der Fetalzeit vom Beginn bis zur ersten Hälfte der Schwangerschaft ab, um dann wieder im zweiten Drittel der Gravidität ein zweites Maximum zu erreichen. Kurz vor der Geburt werden die Milzen wieder eisenärmer. Eine nähere Betrachtung der Protokolle KRÜGERS läßt aber erkennen, daß diese Durchschnittswerte, aus denen die Kurve gebildet wurde, durch einige extrem hohe Analysenwerte beeinflusst wurden. Solche aus unbekannter Ursache aus der Reihe fallende Werte finden sich bei einer größeren Anzahl von Untersuchungen und, da vom Materiale KRÜGERS die meisten

untersuchten Fälle aus dem zweiten Drittel der Gravidität stammen, sind die so erhaltenen Durchschnittswerte wohl mit Vorsicht zu bewerten. Jedenfalls finden sich auch in den Gruppen mit hohen Durchschnittswerten zahlreiche Analysen, die dieselben niederen Zahlen ergeben wie in den übrigen Gruppen. Nach der Geburt hält sich dann nach KRÜGERS Untersuchungen der Eisengehalt der Milz von Kälbern längere Zeit auf einer gewissen niederen Höhe, um dann langsam zuzunehmen. Zwischen tragenden und nicht tragenden Kühen besteht diesbezüglich kein Unterschied. Der Eisengehalt der Milz alter Tiere ist somit im allgemeinen größer wie bei jungen Tieren, schwankt jedoch in viel weiteren Grenzen und erweist sich als viel unregelmäßiger als bei diesen. Die Beziehungen zwischen Leber und Milz hinsichtlich ihres Eisengehaltes gestalten sich nach KRÜGERS Untersuchungen so, daß in der ersten Lebenszeit die Leber das bedeutend eisenreichere Organ ist. KRÜGER findet in der Leber des Fetus 10 mal so viel Eisen wie in der des erwachsenen Tieres. Seine Untersuchungen bilden eine Hauptstütze der Ansicht BUNGES von der Bedeutung der Leber als Eisendepot. Nach der Geburt nimmt der Eisengehalt der Leber rapid ab und ungefähr 2—3 Monate später enthalten Milz und Leber gleichviel. Während nun das Lebereisen weiter sinkt, beginnt der Gehalt an Milzeisen zu steigen, so daß beim alten Tier die Milz wirklich das eisenreichste Organ darstellt.

Ein ähnliches Verhalten konnte TEDESCHI auch für die Milz des Kaninchens zeigen. Er findet in Übereinstimmung mit der älteren Literatur die Leber junger Kaninchen bedeutend eisenreicher wie die von Erwachsenen, während das Eisen in der Milz in der ersten Lebenszeit nur spärlich vorhanden ist, um dann allmählich zuzunehmen und schließlich im hohen Alter wieder geringer zu werden. Dasselbe Verhalten von Milz und Leber konnte TEDESCHI auch beim Meer-schweinchen nachweisen; die Milz dieses Tieres ist viel eisenreicher wie die des Kaninchens, was auch mit den histochemischen Untersuchungen (HUECK) übereinstimmt.

Überblicken wir die mit chemischen Methoden gewonnenen Resultate, so scheint festzustehen, daß die Milz bei der Geburt ein eisenarmes Organ ist, welches später an Eisen im allgemeinen zunimmt. Die an Tieren gemachten Beobachtungen stehen im allgemeinen in Übereinstimmung mit den Befunden an menschlichen Milzen. Zwischen den einzelnen Tierklassen bestehen hinsichtlich des chemisch nachweisbaren Eisengehaltes quantitative Unterschiede.

Fragen wir uns hier neuerdings nach der Bedeutung, welche diese Untersuchungsergebnisse für eine etwaige Milzeisenfunktion haben, so müssen wir hier vor allem wieder feststellen, daß die Eisenarmut bei jugendlichen Individuen die Bedeutungslosigkeit der Milz für den normalen Eisenhaushalt deutlich aufzeigt. Daß man insbesondere nicht berechtigt ist, aus erhöhten Eisenwerten in der Milz Schlußfolgerungen hinsichtlich einer funktionellen Bedeutung dieser Eisendepots zu ziehen, dafür scheint uns vor allem die Überlegung maßgebend, daß sich die Milz gerade zu einer Zeit, wo der wachsende Körper Eisen am dringendsten benötigt, als eisenarm erweist. Wenn somit auch durch die chemischen Untersuchungen eine Eisenpigmentvermehrung mit zunehmendem Alter und damit für diese Zeit eine Eisenretention im weitesten Sinne des Wortes aufgedeckt erscheint, so ist damit noch keineswegs gezeigt, daß die Milz den intermediären Eisenstoffwechsel in irgendeiner Weise beeinflußt oder daß der

Milz eine physiologische Funktion in dem Sinne zukommt, daß sie etwa den Organismus wertvolles Eisen erhält oder zum Wiederaufbau von Protoplasma und Hämoglobin zur Verfügung stellt. Das Fehlen von Eisen beim jugendlichen Individuum scheint vielmehr zu beweisen, daß das im höheren Alter abgelagerte Eisen ein nicht oder derzeit nicht brauchbares Eisen, vielleicht ein Schlackenmaterial darstellt, welches in der Milz wie ein Fremdkörper abgefangen wird. Wollte man das Fehlen des Eisens beim jugendlichen wachsenden Organismus damit erklären, daß die Milz das Eisen zu dieser Zeit dem Organismus für seinen Aufbau abgibt und seine Depots zweckmäßig entleert, so braucht diese Deutung wohl andere Beweise. Die Eisenspeicherung im höheren Alter ließe diese Deutung zwar zu, sie liefert für diese Annahme aber keinerlei eindeutige Grundlage. Waren die meisten Autoren bisher geneigt, in einer Siderose der Milz den Ausdruck einer bedeutungsvollen Funktion im Sinne der Eisenerhaltung zu erblicken, so könnten wir demgegenüber mit oder ohne ebenso viel Recht die These verteidigen, daß die Eisenablagerung in der Milz im höheren Alter ein Zeichen des Unvermögens der Eisenabgabe oder Eisenverarbeitung, also ein Zeichen einer Dysfunktion ist und daß diese Eisenspeicherung „als Eisenphanerose“ (HELLY) mit dem Eisenstoffwechsel nichts mehr zu tun hat. Wir müssen allerdings zugeben, daß nicht nur keine Beweise, sondern auch keine Gegenbeweise für die Annahme vorliegen, daß in der Milz histologisch oder chemisch nachweisbares Eisen dem Eisenstoffwechsel wieder zugeführt wird und beim Aufbau von Organsubstanz oder von Hämoglobin Wiederverwendung findet. Daß einer derartigen Anschauung allerdings neuere Befunde zu widersprechen scheinen (STARKENSTEIN), wird später erörtert werden.

An dieser Stelle sei auch auf die eingangs festgestellte Tatsache eingegangen, daß orale Zufuhr von Eisen zur Milzsiderose führen kann.

Aus den Untersuchungen von M. B. SCHMIDT und SCHWARZ geht zwar hervor, daß das in der Milz sichtbare Eisen fast immer Zerfalleisen darstellt; nur unter bestimmten Bedingungen aber speichert das Organ auch Nahrungseisen. Auf die gegensätzliche Meinung von CHEVALLIER kommen wir später zurück. SCHWARZ, der sich vor allem mit der ernährungsbedingten Abhängigkeit der Eisenspeicherung in der Leberzelle eingehend befaßte, stellte vorerst fest, daß eine unmittelbare Vermehrung des Milzeisens bei verschiedener Ernährung und Zulage verschiedener Eisenpräparate zwar nicht eintritt, daß die Menge des Pulpaeisens aber im Verlaufe längerdauernder Eisenfütterung beträchtlich zunehmen kann, wobei auch hier wieder die Qualität der Grundkost eine wesentliche Rolle spielt. Früher haben schon andere Autoren die Abhängigkeit des Milzeisens vom Nahrungseisen behauptet, so KUNKEL beim Hund, TARTAKOWSKY beim Kaninchen.

SCHWARZ berichtet, daß bei einer Vollei-Milch-Semmelnahrung ohne Zulage von Eisen — mit seltenen Ausnahmen — nicht die geringsten Spuren des Metalles in der Pulpa und in den Knötchen gefunden werden, daß aber bei ausschließlicher Brot- bzw. Haferernährung eine Eisenablagerung stattfinden kann. Die ausschließliche Haferernährung hat geringe, bis mäßige Eisenablagerung in der Pulpa und etwas deutlichere in den Knötchen zur Folge; unregelmäßiger ist diese bei ausschließlicher Semmelkost, was die Pulpa anlangt, regelmäßig, was die Knötchen betrifft. Verhalten sich so Pulpa und Knötchen verschieden, so tritt dieser Unterschied bei Eisenzulage zur Nahrung noch deutlicher zutage, zumindest bei Zulage bestimmter Eisenpräparate.

Während Hämoglobinfütterung weder in der Pulpa noch in den Follikeln Eisen auftreten läßt — einerlei, ob die Tiere mit Ei-Milch-Semmel- oder mit Wasser-Semmel-Nahrung gefüttert wurden —, finden sich bei Zulage von Ferrum oxydatum saccharatum schon gelegentlich Eisenablagerungen in der Pulpa bei wasser-semmel-gefütterten Tieren und bei Zulage von Ferrum reductum zeigen die Wasser-Semmel-Gefütterten zumeist eine starke Pulpasiderose. Das Knötchen-eisen scheint diesen Gesetzen nicht zu folgen. Bei Zulage von Ferrum reductum zur Nahrung durch längere Zeit kann sowohl bei Semmel-Wasser-Fütterung als auch bei Vollei-Milch-Semmel-Nahrung sehr viel Eisen in der Pulpa auftreten. SCHWARZ ist der Ansicht, daß wir die Eisenvermehrung in der Milzpulpa erst dann finden, wenn die Leber das Hauptspeicherorgan nicht mehr in der Lage ist, die dargebotenen Mengen an Nahrungseisen zu beherbergen.

Wir möchten für unsere folgenden Darlegungen besonders unterstreichen, daß Nahrungseisen in der Milz nur bei höherem Eisenangebot auftritt, daß das Milzeisen im übrigen ein endogenes Zerfalleisen darstellt. Vom Standpunkte der Milz als Zentralorgan des Eisenstoffwechsels erscheint es uns bis zu einem gewissen Grade befremdend, daß Nahrungseisen von der Leber leicht, von der Milz fast nicht aufgenommen wird. Die Abhängigkeit der Milzsiderose von Ernährungsfaktoren bei gleichbleibendem Eisenwert der Nahrung legt es uns nahe, anzunehmen, daß Schlüsse hinsichtlich einer eisenspeichernden Funktion der Milz aus ihrer Siderose als solcher kaum erlaubt sind. Außerhalb der Milz gelegene Momente bestimmen die Milz-Eisenspeicherung, ein Umstand, der eine primäre Eisenmilzfunktion unseres Erachtens wohl wenig glaubhaft macht.

2. Der Eisengehalt der Milz unter pathologischen Verhältnissen.

Haben wir im voranstehenden Kapitel gesehen, daß die Milz unter bestimmten, in den Rahmen des Physiologischen zu zählenden Umständen Eisen in größerer Menge zurückhält, daß sich aber hierbei Anhaltspunkte für eine Eisenspeicherung oder Verarbeitung im Sinne einer Milzfunktion mit Sicherheit nicht haben gewinnen lassen, so wenden wir uns nun der Besprechung pathologischer Verhältnisse zu. Es soll hierbei untersucht werden, ob die unter krankhaften Bedingungen gelegentlich zu beobachtende starke Milzsiderose eine Schlußfolgerung hinsichtlich der in Rede stehenden Funktion der Milz erlaubt, ob die besonderen Umstände, unter welchen die Siderose auftritt, es vielleicht nahelegen, anzunehmen, daß die Milz Eisen in zweckentsprechender Weise zurückhält.

Im Vordergrund des Interesses stehen hier die Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe, da bei Störungen der Blutneubildung und -zerstörung, bei krankhaften Zuständen im Hämoglobinstoffwechsel am ehesten Beweise oder wenigstens Anhaltspunkte für eine Eisenfunktion der Milz erwartet werden können. Bei erhöhtem Blutumsatz, bei vermehrtem Zugrundegehen von Erythrocyten werden in der Milz häufig große Eisenlager aufgedeckt und es liegt die Vermutung nahe, daß bei dem überstürzten Freiwerden von Eisen der Milz eine eisenerhaltende Rolle zufällt. Daß die Milzsiderose in diesen Fällen keinen Beweis für eine erythrocytenzerstörende Funktion des Organes darstellt, daß es nicht erlaubt ist, aus der Siderose des Organs auf eine sich in diesem abspielende Hämolyse zu schließen, daß das Eisen vielleicht anderen Ortes frei wird, hat LAUDA in einem zusammenhängenden Referat über die

Milzhämolyse diskutiert und wir verweisen auf die dortigen Ausführungen. Hier interessiert lediglich die Frage, ob die Pathologie der Milzsiderose Grundlagen für die Annahme gibt, daß das hier abgelagerte Eisen bestimmten Zwecken dient und im Eisenstoffwechsel Bedeutung hat. Eine eisenretinierende Funktion im weitesten Sinne des Wortes, d. h. die Eisenablagerung in der Milz, ist durch die Tatsache des gelegentlichen Vorkommens beträchtlicher Siderose bei manchen Blutkrankheiten gewiß a priori zuzugeben, eine eisenretinierende Funktion im Sinne der Zweckmäßigkeit und Notwendigkeit dieser Ablagerung im Sinne der Depotbildung zur Erhaltung des Eisenbestandes oder zur Bereitstellung des Eisens für den Hämoglobinaufbau soll aber erst bewiesen werden.

Die perniziöse Anämie und der hämolytische Ikterus lassen entgegen aller Erwartung eine konstante Siderose nicht erkennen. Was die perniziöse Anämie anlangt, so hat zwar EPPINGER in einigen Fällen einen enormen Eisenreichtum gefunden, doch HIRSCHFELD und insbesondere LUBARSCH, welcher letzterer über die Untersuchung von 102 zum Teil auch operativ entfernten Milzen berichtet, konnten den konstanten Eisenbefund nicht nur nicht bestätigen, sondern sogar erheben, daß der mikroskopisch sichtbare Eisengehalt der Milz durchschnittlich ein auffallend geringer ist. SCHMORL und STERNBERG haben dem beigestimmt. Auch mit chemisch quantitativen Methoden konnte ein höherer Eisengehalt der Milz nicht festgestellt werden (SCHAUMANN und SALTZMANN und APPELBERG). HUECK betont, daß der Pigmentbefund sehr wechselnd ist und daß neben Fällen mit starker Siderose solche mit kaum sichtbarem Pigmentgehalt vorkommen. Machen die schwankenden Befunde die Annahme schon unwahrscheinlich, daß der Milz bei der perniziösen Anämie eine Eisenspeicherung im Sinne einer Organfunktion in der besprochenen Form zukommt, so muß die Tatsache, daß bei Eisenvermehrung in der Milz nicht nur diese, sondern fast immer auch die Leber, die Niere und das Pankreas einen erhöhten Eisengehalt zeigen (STÜHLEN u. a.), daß ferner gelegentlich die Leber viel mehr Hämosiderin pigment aufweist als die Milz (LUBARSCH, SCHMORL), die These der eisenspeichernden Milzfunktion bei dieser Krankheit noch mehr erschüttern. Studien, die gelegentlich therapeutischer Milzexstirpationen (EPPINGER, HUECK) an herausgenommenen Organen gemacht wurden, lehren ferner, daß der Pigmentreichtum der Milz von der Krankheitsdauer unabhängig ist, ein Umstand, der nach LUBARSCH ebenfalls für eine vom Hämoglobinstoffwechsel unabhängige Eisenretention spricht. Der letztere Autor glaubte zeigen zu können, daß die gelegentliche Eisenablagerung in der Milz bei perniziöser Anämie offenbar nicht vom Eisenangebot, sondern von akzidentellen Faktoren, interkurrenten Krankheiten (Pneumonie, Pyelonephrose, septischer Decubitus) abhängig ist, die an sich für die Eisenablagerung verantwortlich gemacht werden können. LUBARSCH stützt sich bei dieser Deutung der Sachlage auch auf experimentelle Arbeiten der letzten Zeit (WALLBACH, KUCZINSKY), über die an anderer Stelle referiert wird. Die Besserung des Blutbildes nach der Milzexstirpation bei perniziöser Anämie, also nach Wegnahme des „Eisendepots“, macht es, wie auch LUBARSCH hervorhebt, jedenfalls eher wahrscheinlicher, daß das etwa in der Milz retinierte Eisen für den Organismus nicht notwendig ist; es müßte denn sein, daß der Verlust des wertvollen Eisendepots durch andere Regulationsmechanismen überkompensiert wird.

Ähnlich liegen die Verhältnisse beim hämolytischen Ikterus; auch hier sind die Angaben von dem Pigmentreichtum der Milz nicht übereinstimmend. Der Eisenreichtum der Pulpa wird von einigen Autoren sowohl bei der familiären, wie bei der sogenannten erworbenen Form betont (AUBERTIN, EPPINGER, VAQUEZ und GIROUX, AUBERTIN, GUIZETTI), MINKOWSKI aber fand die Milz eisenfrei, LUBARSCH eisenarm, GANDY und BRULÉ stellten einen normalen Eisengehalt fest. Es gelten hier im übrigen ähnliche Überlegungen wie bei der perniziösen Anämie (s. oben).

Den konstantesten Eisenbefund in der Milz weisen die alimentären Anämien des Kindesalters auf. Hier bietet die Milz ein äußerst imponierendes Bild von gewaltigen gleichmäßigen Hämosiderinablagerungen in der Pulpa, während die Lymphknötchen wie Inseln aus der Pigmentmasse herausragen. Eine Reihe von Publikationen über diesen Gegenstand liegen vor (LUBARSCH, DUBOIS, KLEINSCHMIDT, SAITO). Es konnte gezeigt werden, daß bei dieser Form von Anämie nicht nur die Milz, sondern auch der Thymus, die Niere, der Hoden, die Nebenniere, das Ovar und das Pankreas, sowie die Leber mehr oder minder starke Hämosiderineinlagerungen erkennen ließen. Dabei erwies sich, daß keineswegs immer die Milz das am stärksten befallene Organ war. In einem der Fälle SAITOS war die Milz im Gegensatz zu Leber, Nebennieren, Thymus und Niere sogar pigmentfrei. Bei diesen Anämien liegt sicherlich eine Störung des Eisenstoffwechsels vor, die an die Hämochromatose erinnert. Es geht dies vor allem auch SAITOS Untersuchungen hervor, die zeigen, daß die Milz nur im Rahmen des gesamten speichernden Zellapparates an der Eisenablagerung beteiligt ist, ein Befund, der kaum geeignet ist, der Milz die Bedeutung eines wertvollen Eisenspeichers zuzuerkennen.

Unter den Blutkrankheiten ist schließlich noch die Erythramie zu erwähnen, bei welcher gelegentlich eine starke Siderose (ZYPKIN, LUBARSCH), manchmal Eisenarmut (EPPINGER, SCHULTZE) beobachtet werden kann. Schon dieses wechselvolle Verhalten läßt eine kausale Beziehung zwischen Erythramie und Milzveränderung kaum annehmen, LUBARSCH hält die letztere für einen mehr oder weniger zufälligen Befund.

Bei Blutgiften kommt es bei längerer Dauer der Erkrankung regelmäßig zu einer Hämosiderose der Milz und auch anderer Organe (JAWEIN); LEHNERT konnte bei einem Falle von Kali chloricum-Vergiftung allerdings kein Pigment finden, während LUBARSCH bei längerdauernden Fällen dies stets nachweisen konnte.

Überblicken wir die besprochenen bei verschiedenen Erkrankungen des Blutes und des blutbildenden Apparates gefundenen Eisenspeicherungen der Milz, so lassen sich irgendwelche sichere Zusammenhänge zwischen Eisen-Milzfunktion, bzw. Siderose und diesen Zuständen nicht aufdecken. Abgesehen davon, daß die Milzbefunde bei einer und derselben Krankheit anscheinend sehr wechseln können und daß sich daher in der Literatur große Widersprüche zwischen den einzelnen Angaben finden, lassen sich prinzipielle Beziehungen zwischen dem Eisenreichtum der Milz und dem Hämoglobinstoffwechsel nicht erbringen. Der Eisenreichtum der Milz ist oft nur der Ausdruck einer allgemeinen Eisenspeicherung im ganzen reticuloendothelialen System, wie dies vergleichende Untersuchungen in Leber, Nebenniere, Niere und anderen Organen zeigen. Es wird wohl Eisen gelegentlich in nennenswerter Weise retiniert; diese Befunde genügen

aber nicht, um in der Milz ein Organ mit einer besonderen Speicherfunktion zu erblicken.

Ist es uns schon bei den Blutkrankheiten somit nicht möglich, die Beziehung zwischen gelegentlicher Milzsiderose und Grundkrankheit näher zu fassen, so finden wir bei einer Reihe anderer Krankheiten mächtige Eisenablagerungen der Milz, ohne nach irgendeiner Richtung hin die Zweckmäßigkeit dieser Einrichtung zu erkennen. Wir nennen die Siderose bei den Cirrhosen, bei der Ödemkrankheit, bei welcher die Siderose sogar konstant ist (LUBARSCH), bei den experimentell erzeugten Avitaminosen im Sinne des Skorbut (ASCHOFF und KOCH, HOVER), beim Morbus Gaucher, bei der Kachexia thyreopriva (BORSON), beim Kretinismus (WEGELIN), beim Morbus Addison (LUBARSCH) und bei den meisten Infektionskrankheiten.

Bei Kokkeninfektionen (Erysipel, Osteomyelitis) kommt es gewöhnlich zu wechselnden Hämosiderinablagerungen, die von den Veränderungen des roten Blutbildes unabhängig sind. LUBARSCH beschreibt sie bei Erwachsenen häufiger wie bei Kindern, besonders stark pflegt sie bei phlegmonösen Erkrankungen oder septischen Lungenmetastasen zu sein (FRIEDREICH). Bei Pneumonien fand LUCAS sehr häufig starke, mitunter sehr starke Pulpasiderose, die in vergrößerten, aber auch in normalen und atrophischen Milzen vorkam, woraus LUCAS schließt, daß keine Zusammenhänge zwischen der Infektion und dem Eisenreichtum des Organs bestünden. Bei Milzbrand findet sich ebenfalls vermehrtes Pigment. EPPINGER beschreibt es als freies und in den Zellen eingeschlossenes Fremdkörperpigment, nach LUBARSCH erweist es sich als eisenhaltig. Es findet sich besonders um die Gefäße, „teils frei, teils in großen Bindegewebszellen eingeschlossen“, auch VILLINGER beschreibt es in der Milz als „gespeicherten Blutfarbstoff“. LUBARSCH fand in seinen Fällen „typische, gleichmäßig ausgebreitete Pulpahämosiderose unter fast völligem Freibleiben der Lymphknötchen“; wo diese fehlte, beobachtet man perivascularäre Pigmentablagerung, sowie hämosiderinhaltige Spindelzellen in der Kapsel. LUBARSCH schließt aus diesem Befund auf einen starken Reizzustand der Milz. Auch beim Typhus und bei der Ruhr findet sich gelegentlich eine starke Pigmentvermehrung der Milz (BOYCOTT und MAC DONALD, HOFFMANN, OPPENHEIM, LUBARSCH). Bei Diphtherie beschreibt BIZZOZERO eisenreiche Milzen, während LUBARSCH Eisen in seinen 15 Fällen regelmäßig vermißt. MÜLLER berichtet über Hämosiderinanreicherung des Organs bei der WEILSchen Krankheit. Dasselbe findet NISHIKAWA bei Trypanosomiasis und Schistosomiasis japonica. Wechselnd lauten die Befunde bei Scharlach, wo besonders beim Erwachsenen starke Hämosiderose auftreten kann. Beim Flecktyphus behaupten neuere Untersuchungen (PROWAZEK, ASCHOFF, SCHMINKE) den Reichtum des Organs an erythrophagocytierten Zellen, während LUBARSCH und KUCZYNSKI diesen vermissen. Übereinstimmend jedoch finden alle Autoren eine starke Pulpasiderose, die meist in der zweiten Woche beginnt. Beim akuten Gelenkrheumatismus beschreibt LUBARSCH Eisenablagerungen besonders beim Erwachsenen. Bei chronischen Sepsisfällen (Endocarditis lenta) kann die Milz ebenfalls in wechselndem Grade Eisenpigment aufweisen. Genauer studiert sind die Pigmentverhältnisse bei der Tuberkulose. LUBARSCH fand bei chronisch örtlich beschränkter, fortschreitender Organtuberkulose 75%, bei chronischer allgemeiner Tuberkulose 93,8%, bei akuter und subakuter Allgemeyntuberkulose 66,6% der untersuchten 452 Fälle Hämosiderinablagerungen in der Milz. Es handelt sich dabei fast immer um ziemlich starke Pigmentablagerungen, die vorwiegend die Pulporeticulumzellen, seltener die Sinusdeckzellen und Trabekeln betreffen. Ein gerades Verhältnis zwischen der Ausdehnung und Mächtigkeit der Pigmentablagerung und dem Vorkommen blutkörperhaltiger Zellen besteht im allgemeinen nicht. Doch konnte LUBARSCH andererseits häufiger als bei anderen Krankheiten eine gewisse Übereinstimmung zwischen dem Grade der Zerstörung der roten Blutkörperchen und dem Pigmentgehalte der Milz feststellen. Allerdings findet sich dieses auch in den KUPFFERSchen Sternzellen der Leber und den Reticulumzellen des Knochenmarkes. Sehr häufig kommen auch Hämosiderinablagerungen bei der Syphilis vor, und zwar finden sich hier alle Grade der Pulpasiderose. Bei Lepra ist Blutpigment in der Milz von BABES und NEISSER gefunden worden, während RICKLI und SOKOLOWSKI es ausdrücklich vermissen,

STORCH und HERXHEIMER es nicht erwähnen. JEANSELME, BLOCH, BLUM und HUTINEL finden in ihren zwei Fällen die Milzsinus sehr eisenreich und auch LUBARSCH konnte diesen Befund bestätigen, allerdings in verschieden starker Lokalisation und Ausdehnung. Übereinstimmend jedoch zeigten sich die Leprazellen mit diffusem und körnigem Eisen beladen.

Zu diesen Befunden muß betont werden, daß Erythrophagocytose und Siderose nicht Hand in Hand gehen und daß bei den meisten Infektionskrankheiten Anhaltspunkte für die gesteigerte Blutmauserung fehlen. Von einem aktiven zweckmäßigen Eingreifen der Milz in den Eisenstoffwechsel kann hier kaum die Rede sein. Gerade die Siderose bei den Infektionskrankheiten legt die Annahme viel mehr nahe, in der Siderose den Ausdruck einer Dysfunktion der eisenspeichernden Zellen zu erblicken, den Ausdruck einer durch die Infektion verursachten Stoffwechselstörung, bei welcher die Milzzellen nicht imstande sind, das Eisen weiter zu verarbeiten, bzw. abzugeben. Nicht Funktion, sondern Dysfunktion scheint uns hier die wahrscheinliche Erklärung zu sein — eine Auffassung, die für die Siderose bei anderen Zuständen von anderer Seite bereits vertreten wurde. So sieht LUBARSCH in der Siderose bei Morbus Addison eine Folge des durch die Krankheit bedingten allgemeinen Darniederliegens der Zellleistungen. Im gleichen Sinne sprechen die Befunde bei der Hämochromatose.

Nach der Auffassung von LUBARSCH handelt es sich bei dieser Erkrankung nicht bloß um eine Störung des Eisenstoffwechsels allein, sondern um eine komplizierte Schädigung des Gesamtstoffwechsels. Nach seinen, sowie nach den Untersuchungen von ANSCHÜTZ, EPPINGER u. a. kommt es bei dieser Erkrankung zu einer Speicherung von großen Mengen von Eisenpigment ohne wesentlich erhöhtem Eisenangebot. Über den Pigmentreichtum gerade der Milz gehen die Meinungen in der Literatur übrigens auseinander. UNGEHEUER beschreibt die Milz als sehr pigmentarm. „Mit Pigment ist die Milz also spärlich bedacht, nur wenig pigmentbeladene Zellen liegen in der Pulpa, etwas mehr Pigment enthalten die Balken, sie sich gelegentlich bei Anwendung der Eisenreaktion stark diffus färben, was jedoch nicht verhindert festzustellen, daß das Eisen intracellulär liegt.“ Auch HINTZE und STRASSER sprechen in ihren Fällen von geringer Milzsiderose und HERZENBERG findet ebenfalls in einem ihrer Fälle die Milz eisenfrei. Diesem Befund widerspricht LUBARSCH, der die negativen Resultate der Autoren damit erklärt, daß nicht die TURNBULL-Blaureaktion angestellt worden war. Nach seinen Befunden ist die Milz schon makroskopisch durch eine starke Braunfärbung des Organs und der Kapsel charakterisiert. Mikroskopisch findet sich eine ungewöhnlich große Hämosiderinablagerung in allen einzelnen Bestandteilen der Milz, am stärksten in den Pulpa-Reticulumzellen, aber auch in den Lymphknötchen oft derartig stark, daß fast alle Zellen das Pigment enthalten; ferner in den Bindegewebszellen der Bälkchen und in den Gefäßwänden, selten auch in den Sinusdeckzellen. LUBARSCH unterscheidet bei seinen 26 Fällen zwei Gruppen, solche, wo für die Entstehung der Krankheit eine sog. Blutmetastase in Betracht kommt, d. h. wo große hämorrhagische Ergüsse als Quelle der Pigmentbildung herangezogen werden können und Fälle, bei denen es infolge einer allgemeinen Stoffwechselstörung zu einer vermehrten Hämosiderinbildung kommt. EPPINGERS Beobachtungen stehen zu den Ausführungen von LUBARSCH im scharfen Gegensatz. Nach ihm ist die Pigmentarmut der Milz schon makroskopisch deutlich zu erkennen. Mikroskopisch zeigt sich Pigmentanhäufung fast nur in der Nähe der Trabekel, bzw. der von ihnen

ausgehenden Bindegewebszüge. Die Pulpapartien sind ganz pigmentfrei. Auch mit der TURNBULL-Blaumethode angefertigte Schnitte lassen die Pigmentarmut der Milz im Gegensatz zu den anderen Organen deutlich erkennen. Auch bei dieser Erkrankung liegen somit keine eindeutigen Milzbefunde vor. Die große Zahl der Beobachtungen von LUBARSCH ist allerdings recht überzeugend. Das von den anderen Organen abweichende Verhalten der Milz bedarf weiterer Untersuchungen.

Die lokalisierten Eisenablagerungen in der Milz beim Milzinfarkt, bei den periarteriellen Eiseninkrustationen (CRISTELLER und PUSKEPELIES, GAMMA, KLINGE, PICK, ROTTER, HOGENAUER, HENNINGS, PINOY, NAUTES, OBERLING, JAFFÉ, ASKANAZY und BAMATTER, STERNBERG) und bei der Siderose in Kapsel und Bälkchen der Milz können aus der Diskussion ausscheiden. Sie sind hier nicht von Interesse, weil in diesen umschriebenen Eisenablagerungen a priori kein Beweisstück für eine besondere Eisenfunktion der Milz erblickt werden kann. Auch auf das von KRAUS neu beschriebene eisenhaltige Milzpigment sei nur kurz hingewiesen.

Ebensowenig wie in der Humanpathologie können in der Tierpathologie aus dem Eisenbefund in der Milz Schlüsse auf eine Eisenfunktion des Organes gezogen werden. Als Beispiel sei die infektiöse Anämie der Pferde genannt. LÜHRS hebt bei Besprechung der histologischen Befunde die Zunahme des Hämosiderins in Leber und Milz hervor. Auch FINZI beobachtet bei der Typhoanaemie infectieuse des Pferdes zahlreiche Pigmentzellen, vorwiegend in den Lebercapillaren. Dasselbe bestätigt HUGUENIN für die in der Schweiz beobachteten Fälle, während MROWKA bei dieser Erkrankung einen mehr oder weniger hochgradigen Pigmentschwund in der Milz feststellt. Die Differenzen in den Befunden erklären ZIEGLER und WOLF damit, daß den meisten Autoren die normalen Pigmentverhältnisse des Pferdes nicht genügend bekannt waren. Im akuten Stadium der Krankheit zeigte sich die Milz von roten Blutkörperchen überschwemmt, doch konnte man nur wenige hämosiderinhaltige Makrophagen in der Pulpa bemerken. Im chronischen Stadium der Anämie kommt es bei der Form des Wechselfiebers nach LÜHRS zu einer starken Verarmung des Eisens, bisweilen allerdings kann der normale Hämosideringehalt der Milz erhalten bleiben. Von einer Vermehrung des Eisens (JAFFÉ) kann nach ZIEGLER und WOLF hierbei keine Rede sein. Einen noch hochgradigeren Pigmentschwund bis zu vollständiger Pigmentfreiheit des Organs beschreiben ZIEGLER und WOLF bei der stationären Anämie der Pferde. Es kommt zu einer Umwandlung der Pulpazellen, die eine lymphoide Hyperplasie aufweisen. An Hand dieses Beispiels soll gezeigt werden, wie verschieden die Beurteilung eines Pigmentbefundes aufgefaßt werden kann.

Abschließend können wir also sagen:

Unter den verschiedensten pathologischen Umständen kommt es relativ häufig zu einer Vermehrung des Pigmentgehaltes der Milz. Eine eisenspeichernde Funktion des Organes im weitesten Sinne des Wortes muß zugegeben werden. Diese Eisenspeicherung steht in keiner durchsichtigen Parallele zum Eisenstoffwechsel, weder zum Eisenangebot noch zum Eisenbedarf des Gesamtorganismus. Es müssen daher andere Faktoren eine Rolle spielen, die die Eisenspeicherung in der Milz beeinflussen. Eine Entscheidung, ob die Hämosiderinablagerung eine gute oder schlechte Milzfunktion bedeutet, können wir auf

Grund der so verschiedenen Befunde nicht treffen. Doch gewinnt die Ansicht: Eisenspeicherung könne Zeichen einer Milzschädigung sein, durch manche Tatsachen eine Stütze.

3. Die Eisenablagerung in der Milz im Experiment.

Im Experiment gelingt es relativ leicht, Eisen in größerer Menge in der Milz zu speichern. Erhöhung des Blutzerfalles durch chemische Agenzien, durch Injektion von Hämolyisin oder durch bestimmte Infektionen führen ebenso zu mächtiger Siderose des Organs wie die Injektion von Hämoglobinslösungen in die Blutbahn, die Verabreichung bestimmter Gifte oder die Zufuhr von Eisen in verschiedenster Form, peroral oder parenteral. Man könnte somit mit anderen Worten sagen, daß man in verschiedenster Versuchsanordnung die Fähigkeit der Milz aufzeigen kann, Eisen in ihrem Gewebe zurückzuhalten, Eisen zu retinieren. Es liegt auf der Hand, auf Grund dieser Experimente von einer eisenretinierenden Funktion der Milz zu sprechen. Aus der großen Zahl derartiger Versuche sollen hier nur einige Beispiele Platz finden.

Eine intravasale Hämolyse durch Injektion von Hämolyisin führt beim Tier zu einer starken Siderose im sog. reticuloendothelialen System, vor allem auch in den Reticulumzellen der Milz. Dieselben sind, wie wir uns vielfach überzeugt haben, mit Eisenpigment dicht aufgeladen. Die Bartonelleninfektion der Ratte, die unter besonderen Versuchsbedingungen auch bei milzhaltigem Tier gelingt (LAUDA) und welche zur Hämoglobinämie führt, hat eine mächtige Siderose in Leber, Knochenmark, Lymphdrüsen und auch Milz zur Folge. Nach den übereinstimmenden Angaben von STADELMANN, NAUNYN und MINKOWSKI, LEPEHNE u. a. findet sich in der Milzpulpa bei Toluyldiaminvergiftung eine starke Hämosiderose, die bald mit, bald ohne Erythrophagocytose beschrieben wird. Das Problem der Siderinbildung und Siderinspeicherung nach Zufuhr von freiem Hämoglobin wurde von STADELMANN, SCHURIG, LASPEYRES u. v. a. bearbeitet. Im allgemeinen konnte gezeigt werden, daß es nach Injektion von Hämoglobin in der Leber, Niere und Milz zur Eisenanreicherung kommt. Nach SEEMANN macht die Injektion von Blut in die Peritonealhöhle eine besonders starke Milzsiderose. Wir selbst haben gelegentlich unserer Eisen-Milzuntersuchungen mit dieser Frage vorübergehend beschäftigt und konnten nach Einspritzung hämolysierten Taubenblutes in die Bauchhöhle der Tiere die beträchtliche Eisenvermehrung in der Leber beobachten. SHIMURA hat diese Frage unter genauen Versuchsbedingungen studiert, indem er besonders auf Kontrolluntersuchung der Organe vor Verabreichung des Hämoglobins Wert legte; auch wurde in seinen Versuchen eine eventuelle Beeinflussung des roten Blutbildes der Tiere durch die Eisenzufuhr berücksichtigt. Seine auf Grund dieser Kautelen angestellten Experimente führten zu folgendem Resultate: Nach Hämoglobineinspritzung konnte in den verschiedensten Organen, besonders aber in der Milz, Leber und im Knochenmark in den reticuloendothelialen Zellen, endlich aber auch in den Epithelzellen von Niere, Magen, Darm und Pankreas Hämosiderinablagerungen beobachtet werden. Die Zunahme des Pigmentgehaltes begann in der Milz schon 6 Stunden nach Injektion des Hämoglobins. Das Pigment fand sich vorwiegend in Reticulum und Pulpazellen abgelagert, während die Lymphknötchen der Milz genau so wie beim Menschen

pigmentfrei blieben. Die Eisenanreicherung der Milz nach peroraler und parenteraler Zufuhr ist schließlich eine bekannte Tatsache (QUINCKE, TIRMANN, BRASS, SCHILLING, MAC NEE, LEPEHNE, EPPINGER u. v. a.). Wir halten es für überflüssig, die Befunde der einzelnen Autoren einzeln aufzuzählen, da sie im wesentlichen übereinstimmen.

Unter den verschiedensten Versuchsbedingungen kann also gezeigt werden, daß in der Milz große Mengen von Eisen zurückgehalten werden können. Es muß hierbei allerdings festgestellt werden, daß diese Eisenstapelung nicht der Milz allein zukommt, sondern daß in allen aufgezählten Versuchen eine Anreicherung des gesamten sog. reticuloendothelialen Systems nachgewiesen werden kann, daß eine etwaige Eisenfunktion, die aus diesen Versuchen herausgelesen werden könnte, daher keine milzspezifische ist und daß die Milz an der Speicherung scheinbar nur insofern teil hat, als gewisse Zellen derselben reticuloendotheliale Elemente darstellen. Es muß hier weiters neuerdings ausdrücklich betont werden, daß die Eisenretention, die sich in diesen Versuchen ja zweifelsohne manifestiert, nur dann als Eisenfunktion in Betracht kommt, wenn gleichzeitig auch Anhaltspunkte für ein für den Organismus eisenerhaltendes Vermögen der Milz gewonnen werden können. Das Eisen müßte zweckdienlich eingespart werden. Lediglich die Ablagerung von unbrauchbarem Schlackeneisen käme hier nicht in Betracht. Für die Annahme einer Wiederverwendung des abgelagerten Eisens können wir aus den obigen Versuchen nun allerdings keine Anhaltspunkte gewinnen, im Gegenteil die moderne Literatur, die sich mit den verschiedenen ursächlichen Teilfaktoren für die Eisenablagerung in den verschiedenen Organen beschäftigt, hat Verhältnisse aufgedeckt, die einer derartigen Auffassung sogar zu widersprechen scheinen. Es sind nämlich eine Reihe von außerhalb der Milz gelegenen Faktoren entdeckt worden, die die Eisenspeicherung ermöglichen oder bedingen, so daß vermutet werden darf, daß die Milz als solche für ihre Eisenspeicherung erst in letzter Linie von Bedeutung ist.

Die Eisenspeicherung in der Milz erweist sich von der quantitativen Menge des dargebotenen Eisens, von den physikalischen und chemischen Eigenschaften des dem Körper einverleibten Metalles, schließlich auch von dem Funktionszustand der Milzzellen abhängig.

In umfangreichen Untersuchungen hat BOERNER-PAZELT gezeigt, daß die Eisenablagerung nach Injektion von Ferrum oxydatum saccharatum bei Meerschweinchen und Maus einerseits von der Stabilität und Flockbarkeit der Lösung, von der Menge der unter gleichen Bedingungen dargestellten Lösungen bei gleichbleibendem Gehalt an Eisenperzent, vom Weg, den die Lösung nimmt, und schließlich von der Tierart abhängig ist. Unter gewissen Versuchsbedingungen nehmen Meerschweinchen gewisse, leicht flockbare Eisenpräparate ganz anders auf als Mäuse. Da die Eisenlösung in einem Falle unter denselben Bedingungen wie bei der Kontrollmaus hergestellt worden war, kommt nur ein verschiedenes Verhalten dieser Speicherzellen bei den beiden Tierarten als Erklärung in Frage. Sehr interessant erscheint schließlich die vermerkte Tatsache, daß sich bei Mäusen nach Injektion einer 4%igen Lösung von Ferrum oxydatum saccharatum eine maximale Stapelung der Speicherzellen in Leber, Milz und Omentum bzw. Mesenterium fand und daß bei anderen Versuchen mit einer gleichen Eisenlösung, die 60 Minuten gekocht war, eine starke Stapelung

in den Speicherzellen der Lunge und ein schwacher Eisengehalt in Leber und Milz fanden. Dieser letztere Versuch zeigt, daß unter Umständen nicht das Organ als solches die stärkere oder schwächere Eisenretention bestimmt, sondern daß die Lokalisation der Eisenablagerung, die Auswahl, welche eisenspeichernden Zellen aufgefüllt werden, von der Art der eingebrachten Eisenlösung abhängt.

Zu vergleichbaren Resultaten kamen auch HENRIQUEZ und OKKELS bei Überprüfung der noch zu besprechenden Befunde von STARKENSTEIN. Diese Autoren haben nach wiederholter intravenöser Injektion von Eisenverbindungen an Kaninchen bei Turnbullreaktion gezeigt: 1. daß die Ferrosalze in nur verhältnismäßig geringfügiger Menge in den Leberzellen, in etwas höherer Menge in den Kupfferzellen und in den Makrophagen der Milz (nicht in der Niere) abgelagert werden, 2. daß die kolloidalen Eisenverbindungen in den reticuloendothelialen Zellen gespeichert werden, d. h. niemals in den Leberzellen, sondern hochgradig in den Kupfferzellen und in den Makrophagen der Milz und des Knochenmarkes, 3. daß die komplexen Eisensalze reichlich in den Leberzellen, nur in ganz geringfügigen Mengen in den Kupfferzellen abgelagert werden; in der Milz und im Knochenmark ist hierbei keine sichere Speicherung erkennbar. Die Autoren kommen zu der Überzeugung, daß mit Bezug auf die Aufnahme eines injizierten Stoffes im reticuloendothelialen System als Regel gilt, daß die Art des betreffenden Stoffes, soweit ersichtlich, für die Aufnahme belanglos ist, daß es vielmehr die physikalisch-chemischen Verhältnisse, insbesondere der kolloidale Zustand des Stoffes ist, welcher für dessen Aufnahme die ausschlaggebende Rolle spielt. Wenn die vitalen Eigenschaften der Zelle zwar auch nicht übersehen werden, so wird von den Autoren die physikalisch-chemische Struktur der betreffenden Eisenverbindung in den Vordergrund gestellt.

Besonderes Interesse verdienen in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von STARKENSTEIN und seines Mitarbeiters WEDEN, die sich folgendermaßen kurz zusammenfassen lassen, wobei speziell auf den Anteil der Milz im Eisenstoffwechsel Rücksicht genommen werden soll, soweit dieser in den genannten Arbeiten tangiert wird.

STARKENSTEIN studierte die pharmakologische Wirkung sämtlicher Eisenverbindungen und teilte sie in vier chemische Gruppen ein: 1. Ferro-, 2. Ferrisalze, 3. komplexe Eisensalze und 4. organische Eisenverbindungen. Alle Eisenverbindungen werden vom Magen-Darm aus resorbiert. Bei jeder Applikationsart zeigen aber nur die Ferro- und die komplexen Eisensalze eine pharmakologische Wirkung (im Experiment als toxische Wirkung erkennbar). Die pharmakologische Aktivität des Eisens ist lediglich eine Funktion der Ferroionen. Die Untersuchung der einzelnen Organe hinsichtlich der Oxydationsstufe, in der sich das anorganische Eisen vorfindet, ergab, daß sowohl die parenchymatösen Organe als auch der Magen-Darminhalt und der Harn Eisen vorzugsweise in Ferroform enthielten, bloß in der Milz und gelegentlich auch im Blutplasma fanden sich geringe Menge dreiwertigen (also inaktiven) Eisens. Soweit die Milz in Frage kommt, ist nun die Feststellung von besonderem Interesse, daß sich in Untersuchungen über die Verteilung des Eisens in den verschiedenen Organen nach Zufuhr verschiedener Eisensalze nachweisen ließ, daß der Eisengehalt der Milz im Gegensatz zu anderen Organen nach Ferrochloridinjektionen in nur geringem Maße erhöht ist und daß die Milz dagegen nach Ferrisaccharadinjektion eine hochgradige Steigerung ihres Eisengehaltes aufweist. Die Milz

verschließt sich also gegen das aktive Ferroeisen, ähnlich wie gegen Kohlenoxyd (BARCROFT), nimmt dagegen vom inaktiven Ferrieisen eine bedeutende Menge auf und speichert es. Dieses Eisen behält auch in der Milz die Ferriform. Die Milz ist nicht imstande, das Ferrieisen zu Ferroeisen zu reduzieren, was mit den Befunden von AMATSU in Übereinstimmung steht, die ergeben hatten, daß am lebenden Tier Lunge, Leber, Magen, Darm und Ovar die Reduktionsfähigkeit in hohem Grade besitzen, während Niere, Gehirn und Pankreas eine Reduktion erst nach langer Einwirkungszeit erkennen lassen. Bei Milz und Lymphdrüsen ist erst nach 12 Stunden eine schwache Reduktionsfähigkeit nachzuweisen. STARKENSTEIN und WEDEN ergänzten diese Untersuchungen und aus ihrer Tabelle ersehen wir, daß Blut, Lunge, Muskeln und Niere Eisenverbindungen sowohl oxydieren als auch reduzieren können, daß Magen-Darm nur reduzierende Eigenschaften besitzen und daß die Milz aber ein chemisch inaktives Organ ist. Nebenbei sei erwähnt, daß außerhalb der Milz Ferrieisen vollständig zu Ferroeisen reduziert und Ferroeisen vollständig zu Ferrieisen oxydiert wird, eine paradoxe Erscheinung, für die wir vorläufig nur hypothetische Erklärungen erhalten, die wir hier übergangen. Das in der Milz abgelagerte dreiwertige Eisen bleibt hier nur vorübergehend liegen. STARKENSTEIN und WEDEN kommen auf Grund ihrer Experimente zu folgenden Schlüssen: Je schneller und in je größerem Umfange das dem Organismus zugeführte Eisen in Milz und Leber abgelagert wird, um so unbrauchbarer ist dieses für pharmakologische und daher wahrscheinlich auch therapeutische und schließlich biologische Eisenfunktionen. Aktives Eisen bleibt lange im Organismus und wird vom Blut allen Organen, mit Ausnahme der Milz zugeführt. Die Milz nimmt primär nur inaktives Ferrieisen auf, das sie alsbald wieder abgibt. Während die Autoren für das in der Leber deponierte zweiwertige Eisen es für wahrscheinlich halten, daß es für den Hämoglobinaufbau als Baustein dienen kann, können sie sich vorläufig über das weitere Schicksal des erst in der Milz abgelagerten und dann wieder abgegebenen inaktiven Ferrieisens nicht äußern. Wenn wir also heute auch noch nicht wissen, ob das in der Milz nachweisbare Eisen vollständig oder nur zum Teil als unbrauchbares Abfallprodukt ausgeschieden wird, oder ob es im Organismus zum Teil wieder Verwendung findet, so scheint die Tatsache des Unvermögens der Milz, Eisen zu reduzieren und zu oxydieren, jedenfalls nicht dafür zu sprechen, daß die Milz im intermediären Eisenstoffwechsel eine bedeutende Rolle spielt. Die Resultate von STARKENSTEIN und WEDEN zeigen einerseits, daß nur bestimmte Eisenverbindungen in der Milz abgelagert werden können, daß andere Verbindungen, welche in anderen Organen wie in der Leber gespeichert werden, in der Milz nicht zurückgehalten werden, und sie scheinen andererseits dafür zu sprechen, daß das in der Milz abgelagerte Eisen pharmakologisch, vielleicht auch biologisch unwirksames Eisen darstellt, daß der Milz somit eher die Rolle einer Ablagerungsstätte für nicht brauchbares Eisen und nicht die eines Umsatzorganes im Eisenstoffwechsel zufällt.

MIGAI und PETROFF untersuchten in jüngster Zeit das Verhalten von Carmin- und Eisenspeicherung im reticulo endothelialen Apparat. Es kam dabei zu einer voneinander unabhängigen Speicherung beider Substanzen in Milz, Leber und Knochenmark; nach Milzexstirpation fanden die Autoren, daß der Eisengehalt der Leber „erhöht zu sein scheint“. Auf Grund dieser Befunde sprechen sie der Milz „die Hauptrolle bei der Aufnahme und vielleicht auch bei der weiteren

Verarbeitung des Eisens zu“. Zu dieser Arbeit möchten wir bemerken, daß das Tiermaterial beider Autoren außerordentlich gering ist. Die Befunde, auf die sie ihre Annahme von der „Hauptrolle“ der Milz in der Verarbeitung von Eisensalzen gründet, stützen sich auf zwei Tiere. Auch erscheint uns die Zeit nach der Splenektomie (4 Tage) viel zu kurz zu sein, um beim Kaninchen wieder normale Verhältnisse voraussetzen zu dürfen. Wir selbst beschäftigten uns gelegentlich unserer Eisenuntersuchungen mit der Frage der Eisenspeicherung bei entmilzten Ratten und konnten eine Vermehrung des Lebereisens nicht feststellen. Auch SCHWARZ kommt auf Grund der experimentellen und postoperativen Befunde zu dem kritischen Schluß, daß eine Vermehrung des Eisens durch die Splenektomie bis jetzt nicht nachgewiesen worden ist (s. u.).

Außerordentlich interessante Befunde, welche in diesen Fragenkomplex einschlagen, hat vor kurzem WALLBACH veröffentlicht, die — sollten sie Bestätigung finden — eine primäre Eisenfunktion der Milz sehr in Frage stellen, es zumindest nicht zugänglich erscheinen lassen, aus Eisenablagerungen irgendwelche Schlußfolgerungen hinsichtlich der originären Eisenfunktion der Milz zu ziehen. Auf Grund seiner Untersuchungen kam er unter anderem zu folgenden Schlußfolgerungen:

„1. Nach den Untersuchungen von NEUMANN, LUBARSCH u. a. ist eine direkte Einwirkung von Zellen auf den Blutfarbstoff erforderlich, um eine Umwandlung desselben zu Eisenpigment zu bewirken. Dieser celluläre Einfluß erfolgt aber entgegen den Untersuchungen von NEUMANN nicht auf einen direkten Kontakt hin, sondern gewöhnlicherweise verhält sich die Zelle des Unterhautbindegewebes der Maus bei lokalem Angebot ebenso wie die Pulpazellen der Milz des Kaninchens bei allgemeinem Angebot indifferent gegenüber angebotenenem freiem Blutfarbstoff. Selbst ein Überangebot an freiem Blutfarbstoff vermag an sich nicht zu einer allgemeinen oder auch überhaupt nur zu einer Hämosiderinablagerung beizutragen.

2. Durch bestimmte Zellstimulationen gelingt es, ohne daß überhaupt eine Verminderung der Erythrocytenzahl beim Kaninchen eintritt, neben Phagocytosen von sonstigen Zelltrümmern auch Eisenpigmentablagerungen in den Pulpazellen zu erreichen. Derartige Zellstimulationen können durch Streptokokken, Proteus OX—19, durch artfremdes Serum und andere Substanzen ausgeführt werden. Keineswegs konnten wir mit Hilfe einiger hämolytischer Gifte eine Hämosiderinablagerung in der Kaninchenmilz erreichen, obwohl die Erythrocytenzahl stark heruntergegangen war.

3. Dieselben Ergebnisse bezüglich der Eisenpigmentspeicherung ließen sich an der Kultur der Kaninchenmilz erheben. Hier zeigte es sich, daß die unbeeinflusste Milzkultur nach etwa 4 Tagen eine ganz geringfügige Hämosiderinablagerung erkennen läßt, daß dagegen ein Überangebot an Blutfarbstoff allein oder auch an arteigenen Erythrocyten in noch geringerem Maße eine Hämosiderinablagerung zeigt, die erst nach sehr langer Bebrütungsdauer auftritt. Dagegen konnte durch bloßen Zusatz von artfremdem Serum zu der Gewebeskultur bereits nach zweitägiger Bebrütungsdauer eine hochgradige Hämosiderinablagerung in fast allen gut erhaltenen Zellen erkannt werden, wobei als hämoglobinhaltiges Material das in dem Gewebstückchen befindliche Blut in Frage kommt.

Diese Versuchsergebnisse WALLBACHs sprechen unserer Überzeugung sehr gegen eine unmittelbare Beziehung zwischen Milz- und Eisenstoffwechsel. Die

Eisenablagerung der Milz oder in der Milzkultur ist nach diesen Versuchen augenscheinlich nicht oder zum wenigsten eine Funktion der Milzzellen, denn unter normalen Verhältnissen vermag die Milz trotz Überangebotes von Hämoglobin Eisen nicht abzulagern. Die Eisenspeicherung hängt vielmehr von Zellstimulantien ab. Der nicht gereizten Milzzelle geht die Fähigkeit der Eisenretention aus dem Hämoglobinabbau vollständig ab. Wir wollen gewiß nicht verkennen, daß diese Versuche eine Eisenfunktion der Milzzellen nicht definitiv ablehnen lassen, denn die eisenspeichernde Funktion unter Einwirkung bestimmter Reizwirkungen muß zugegeben werden, aber mit gleichem Rechte, mit dem WALLBACH auf Grund seiner Versuchsergebnisse die Annahme ablehnt, daß die Milz unter normalen Verhältnissen ein Blutzerstörungsorgan darstellt, kann auf Grund seiner Befunde der These entgegengetreten werden, daß den Milzzellen eine primäre Eisenfunktion innewohnt. Die Befunde von WALLBACH bilden u. E. eine scharfe Ablehnung der Theorie von der Rolle der Milz als Blutzerstörungs- und in diesem Sinne auch als Eisenstoffwechselorgan. Die Ursache für die Eisenablagerung scheint letzten Endes nicht in der Milz, sondern in den assidentiellen Faktoren, den Zellstimulantien zu liegen.

III. Die eisenassimilierende Funktion der Milz für den Hämoglobinaufbau.

Hatten wir im vorangehenden Kapitel gesehen, daß die Milz unter bestimmten Verhältnissen Eisen retinieren, daß sie insbesondere bei erhöhtem Blutzerfall in beträchtlichem Ausmaße Eisen stapeln kann, ohne daß auf Grund der Klinik und Histologie irgendwelche Anhaltspunkte hätten gewonnen werden können, daß dieses Eisen im Organismus auch wieder Verwendung finden kann, so sei nun die spezielle Frage näher untersucht, ob das in der Milz abgelagerte Eisen für den Hämoglobinaufbau in Frage kommt und ob die Milz an der Assimilation des Eisens für den Blutaufbau aktiven Anteil hat. Die bekannten Versuche von ASHER und VOGEL scheinen diese Frage, wenigstens zum Teil, in bejahendem Sinne zu beantworten; denn die diesbezüglichen Mitteilungen lassen offenbar den Schluß berechtigt erscheinen, daß die Milz einen für den Wiederaufbau des Hämoglobins wertvollen Eisenspeicher, ja unter bestimmten Bedingungen ein Eisendepot darstellt, welches die Blutregeneration entscheidend beeinflusst. Die im folgenden zu beschreibenden Versuche der genannten Autoren sind auf den ersten Blick recht überzeugend.

An zwei 9 Wochen alten kräftigen normal entwickelten Bernhardinerhunden aus dem gleichen Wurf, das eine ein Männchen, das andere ein Weibchen, wurden erst bei eisenfreier bzw. eisenarmer Nahrung Hämoglobinwerte und Erythrocytenzahlen fortlaufend kontrolliert und es wurde hierbei gefunden, daß eisenarme Nahrung bemerkenswerterweise als Reiz auf die Gewebe wirke und „die an der Blutbildung beteiligten Organe, Milz und Knochenmark, zu einer erhöhten Tätigkeit veranlaßt, wahrscheinlich um das dem Körper mangelnde Eisen, dessen Bedürfnis durch den, wenn auch geringen Eisengehalt der gewöhnlichen Nahrung gedeckt wurde, zu ersetzen. Hierdurch kommt es zur Überproduktion von Erythrocyten“. Nach der Splenektomie bei einem dieser Hunde fallen nun unter weiterer Einhaltung der eisenarmen Nahrung die Hämoglobinwerte und Erythrocytenzahlen beträchtlich ab, eine Tatsache, die auf Grund der

vorgefaßten Annahme, daß die Milz ein Eisenstoffwechselorgan sei, erwartet wurde. „Denn, wenn die Milz ein Organ des Eisenstoffwechsels ist, bestimmt Eisen, welches im Stoffwechsel frei wird, dem Organismus zu erhalten, so daß das Eisen wieder verwertet werden kann, so muß ein milzloses Tier, welches in der Nahrung kein oder zu wenig Eisen erhält, besonders ungünstig gestellt sein. Dann wird eine Funktion, an welcher das Eisen beteiligt ist, die Regeneration der Blutkörperchen darniederliegen, weil täglich viel Eisen dem Körper unbenutzt verloren geht, für Ersatz aber nicht genügend gesorgt ist.“ Ein angeblich sicherer Beweis für die richtige Deutung dieses Versuches wird damit geliefert, daß eine spätere Verfütterung von eisenreicher Kost, Kalbfleisch und sehr eisenreichem Hundekuchen, innerhalb kurzer Zeit zum normalen Anstieg der Erythrocytenzahlen und der Hämoglobinwerte führt. Das Versuchsergebnis, daß nämlich die Entmilzung bei eisenarmer Nahrung zur Blutarmut führt und die letztere durch Eisenzufuhr zum Schwinden gebracht wird, drückt sich in den mitgeteilten Zahlenreihen scheinbar eindeutig und klar aus.

Nichtsdestoweniger findet eine objektive Kritik eine Reihe von Anhaltspunkten, welche die Überzeugungskraft der Experimente von ASHER und VOGEL ganz wesentlich beeinträchtigen. Vor allem lassen sich an den mitgeteilten Erythrocytenzahlen und Hämoglobinwerten Zweifel nicht ganz unterdrücken. Der An- bzw. Abstieg in den Zahlenreihen ist ein derart ausnahmslos gesetzmäßiger im Sinne der später gezogenen Schlußfolgerungen, daß wohl jeder, der sich mit fortlaufenden Blutzählungen am Tier beschäftigt hat, ein Staunen über die Gleichmäßigkeit der Kurven nicht wird unterdrücken können. Wir sind weit davon entfernt, an der Korrektheit des Untersuchers zu zweifeln, wir wissen aber, daß wir bei derartigen Untersuchungen allzu leicht geneigt sind, für nicht passende Resultate technische Mängel zu beschuldigen. Nach allem, was heute über zirkulierendes und Depotblut im Sinne von BARCROFT bekannt ist, beweisen uns derartige geradlinige Zahlenreihen bei Erythrocytenzählungen Fehlbefunde, da bei noch so großer Übung und eben durch genaues Zählen Sprünge und unregelmäßige Kurven sich werden ergeben müssen, da die Erythrocytenzahlen des Tieres vom Erregungszustand, der Bewegung usw. weitgehend abhängig sind und man nicht annehmen kann, daß alle diese kaum faßbaren Momente zu jeder Zeit ganz die gleichen waren. Die Tatsache, daß in den Versuchen von ASHER und VOGEL bei der Blutentnahme „eine Beihilfe nicht mehr notwendig“ war, die Hunde sich beim Eingriff ruhig verhielten, ändert unsere Überzeugung nicht. Die Bestimmung der Hämoglobinmenge nach SAHLI ist übrigens eine, wenn auch klinisch ausreichende, für derartige Experimente aber doch nicht genügend verlässliche und einen persönlichen Fehler zu sehr untertane Methode. Das gleiche gilt ja bis zu einem gewissen Grade auch für die Erythrocytenzählung in der THOMA-ZEISSschen Zählkammer. Das Absinken der Erythrocytenzahl beim splenektomierten Tier unter eisenarmer Kost innerhalb von 7 Tagen von 7,8 auf 3,2 Millionen bedeutet weiterhin eine Differenz, die wahrscheinlich einer anderen Erklärung bedarf, als wie sie von den Autoren gegeben wurde. Angenommen, es würde unter dem Einflusse des Eisenmangels, speziell dem Fehlen des Eisendepots in der Milz eine Regeneration des Blutes im Sinne der genannten Autoren vollständig ausbleiben, so wäre ein derartig rapider Abfall der Erythrocyten, wie er im ASHER-VOGELschen Experiment gezeigt wird, doch nicht verständlich. Diesen kann eine mangelhafte

Regeneration nicht erklären. Ein Teil des Erythrocytensturzes muß hier wohl auf eine gesteigerte Destruktion der roten Blutkörperchen im weitesten Sinne des Wortes zurückgeführt werden. Wir glauben wohl auch, daß der Blutverlust hierbei nur eine geringe Rolle spielt und müssen neben der allerdings nur oberflächlichen Hauteiterung auf andere nicht näher faßbare Ursachen rekurren, auch wenn angegeben wird, daß das Allgemeinbefinden des Hundes nicht gestört war. Vor allem muß darauf hingewiesen werden, daß sich unter den zahlreichen divergenten Angaben über die Erythrocytenzahl nach Splenektomie (s. LAUDA) auch solche finden, welche ein beträchtliches Absinken der Erythrocyten ohne Rücksicht auf die Ernährung der Tiere aufzeigen, ein Punkt, auf welchen PEARCE und seine Mitarbeiter bei kritischer Besprechung der Arbeiten ASHERS und VOGELS mit Nachdruck hingewiesen haben (s. unten). Auch in dem raschen Verschwinden der Anämie nach möglichst eisenreicher Kost vermögen wir ein zwingendes Argument nicht zu erblicken, weil die sehr große Menge von Fleisch und Hundekuchen, auf die sich die Hunde als die nicht mehr gewohnte Kost „mit wahrer Wut“ stürzten und die sie in sehr großen Mengen verschlangen, nicht nur eine sehr eisenreiche Kost, sondern eben auch viel Fleisch und viel Hundekuchen bedeuten. Warum für die starke, gleichzeitig beobachtete Gewichtszunahme in erster Linie daran zu denken wäre, „daß. . . Fleisch eine zusagendere und bekömmlichere Nahrung war“, das gleiche Moment nicht aber auch für die Besserung der Anämie angeführt wird, ist nicht zu ergründen. Wir kennen weiters aus eigenen Erfahrungen die Schwierigkeit, die sich der eisenfreien Haltung von Hunden entgegenstellen und begreifen daher die Beschränkung der Versuche auf nur ganz wenige Tiere, müssen aber denn doch betonen, daß Schlußfolgerungen aus einem einzigen Experiment mit einem Versuchstier und einer Kontrolle niemals verallgemeinert werden dürfen, zumal der aufzuzeigende Mechanismus ein Problem der Blutmauserung darstellt, der durch fast unübersehbare Faktoren beeinflußt wird. Wenn wir oben darauf hingewiesen haben, daß die in den Versuchen von ASHER und VOGEL demonstrierte Verminderung der Erythrocyten und Hämoglobinzahlen nach Splenektomie bei eisenarmer Kost auch einer anderen Erklärungsmöglichkeit zugänglich ist, ja daß uns andere Erklärungen wahrscheinlicher dünken, so möchten wir schließlich betonen, daß auch die Zufuhr eisenreicher Kost, insbesondere von Fleisch keinerlei Beweis dafür darstellt, daß hiermit ein Ersatz für das fehlende Eisendepot geleistet wird. Es fehlt vor allem jegliche sichere Grundlage für die Annahme, daß es gerade das Eisen und kein anderer Bestandteil des Fleisches ist, welcher für die Besserung des Blutbefundes verantwortlich gemacht werden sollte. Wie schwierig die Entscheidung ist, welcher Faktor einer bestimmten Nahrung als wirkendes Prinzip hinsichtlich der Blutmauserung zu betrachten ist, hat uns in neuester Zeit ja das Problem der Lebertherapie bei der perniziösen Anämie bewiesen, worauf hier nicht näher eingegangen werden soll.

Es sei hier nebenbei auch das Folgende erwähnt: Wenn wir annehmen wollen, daß das Eisen der wirksame Faktor in der Fleischdiät in den ASHER-VOGELSchen Experimenten war, und wenn wir in anderen Versuchen tatsächlich nachweisen könnten, daß die Zufuhr reinen Eisens oder bestimmter Eisenverbindungen, die nach Splenektomie auftretende Anämie, wie sie von diesen Autoren beschrieben wurde, zum Schwinden bringt, so erscheint uns hiermit

noch keineswegs der Beweis geglückt, daß dieses zugeführte Eisen unmittelbar in den Hämoglobinstoffwechsel eingreift und daß es das durch den Milzmangel fehlende Hämoglobineisen substituiert. Wir brauchen uns nur an die Diskussion der Frage der Eisentherapie in der Humanpathologie zu erinnern, um uns der Schwierigkeiten bewußt zu werden, welchen wir hier begegnen. Die günstige Beeinflussung der Chlorose mit medikamentösem Eisen könnte den Erfolgen der Fleischdiät in ASHERS Versuchen parallel gesetzt werden, nur daß hier reines Eisen verwendet wird und andere sich aus der Nahrung ergebende Komponenten ausgeschlossen erscheinen. Der naheliegende Schluß, das medikamentöse Eisen würde unmittelbar zum Hämoglobinaufbau verwendet, wie er ja bei der Chlorose vielfach gezogen wurde (TARTAKOWSKY u. a.), hat aber keineswegs allgemein überzeugt und es ließen sich gewichtige Gründe gegen die Richtigkeit eines derartigen Kurzschlusses vorbringen (HOFFMANN, NOORDEN u. a.). Wenn wir diese Überlegung auf die Versuche von ASHER und VOGEL Anwendung finden lassen und also Zweifel hegen, daß das mit der Fleischnahrung gegebene Eisen am Hämoglobinstoffwechsel unmittelbar teilnimmt, so können wir in diesen Versuchen auch keinen Beweis für die Annahme erblicken, daß die Milz in diesen Versuchen einen Eisenspeicher darstellt, welcher das Metall für die Hämoglobinsynthese liefert.

PEARCE, AUSTIN und PEPPER haben schließlich die Versuche von ASHER und VOGEL einer Nachuntersuchung unterzogen und sind geneigt, die Besserung der Anämie nach Eisenzufuhr auf die unabhängig von dieser ausnahmslos einige Zeit nach der Splenektomie sich einstellende Erholung des Blutbefundes zu beziehen. Die genannten Autoren überprüften das Problem unter Einhaltung der notwendigen Kontrollen in der Art, daß sie die Eisenfütterung sofort nach der Entmilzung einsetzten, nicht erst in der 3. Woche, wie dies ASHER und VOGEL getan hatten, und sie fanden hierbei, daß es beim Hunde sowohl bei eisenreicher wie bei eisenarmer Nahrung zu einem Abfall der Hämoglobin- und Erythrocytenzahlen kommt, wobei allerdings gelegentlich nur sehr geringe Schwankungen verzeichnet werden. Es sei besonders hervorgehoben, daß in diesen Versuchen gerade Tiere, welche mit sehr eisenreicher Nahrung, mit Rindermilz gefüttert waren, die stärkste Verminderung der Erythrocytenzahlen nach Splenektomie aufwiesen. Es ist hier von nebensächlichem Interesse, daß die englischen Autoren glauben zeigen zu können, daß die Anämie nur nach Splenektomie und nicht nach anderen operativen Eingriffen einsetzt und daß sie allerdings an einem sehr kleinen Versuchsmaterial zur Überzeugung gelangten, daß gekochte Nahrung das Auftreten der Anämie besonders begünstigt. Die Resultate ihrer Untersuchungen über die Beeinflussung der Anämie durch eisenreiche Kost scheinen die Annahme jedenfalls nicht zu rechtfertigen, daß die Blutarmut auf Eisenmangel beruhe. Die Frage der Anämie nach Splenektomie an sich soll hier nicht diskutiert werden. Während also ASHER und VOGEL dartun wollten, daß es nach Splenektomie nur bei eisenarmer Nahrung zur Anämie käme, womit der Beweis geliefert sein sollte, daß diese Tiere das zur Blutregeneration notwendige Eisendepot in der Milz nicht besitzen und sie daher glaubten, damit die Unstimmigkeit in den Blutbefunden nach Splenektomie, wie sie bis dahin bekannt waren, zu erklären, haben PEARCE und seine Mitarbeiter gezeigt, daß man nach Splenektomie bei eisenreicher und eisenarmer Nahrung eine Anämie beobachten kann. Aus Unterschieden, die sich

bei Verwendung gekochter und nicht gekochter Nahrung ergab, schlossen sie, daß die Hitze gewisse Substanzen in der Nahrung verändert, welche bei Fehlen der Milz vom Körper nicht ausgenützt werden können.

Auch in den Versuchen von MUSSER können wir ein Gegenargument gegen ASHER und VOGEL finden. Bei Untersuchungen über den Einfluß von anorganischem Eisen auf die Regeneration des Blutes nach Blutungsanämie diente ihm nämlich unter anderem auch zwei lange Zeit vorher splenektomierte Hunde als Versuchsobjekt. Die Hunde waren durch wöchentliche Blutentnahmen durch je 100 ccm durch 2 bzw. 1½ Monate anämisch gemacht. Beiden Hunden wurde ungefähr die gleiche Blutmenge entzogen. Der eine wurde mit, der andere ohne Eisen ernährt. Die Hämoglobinzahlen wurden fortlaufend kontrolliert. Es ergab sich, daß irgend eine Beeinflussung der Blutregeneration durch die Eisenfütterung nicht zu beobachten war. Wir können in diesen Experimenten bis zu einem gewissen Grade eine Wiederholung der Experimente von ASHER und VOGEL erblicken, wenigstens insofern, als die Wirkung von Eisenzulagen auf die Blutregeneration bei splenektomierten Hunden untersucht wird. Die Blutregeneration setzt hier nicht schneller und ausgiebiger ein als bei eisenarm gehaltenen Tieren. In diesen Versuchen konnte das „Eisenreservoir“ Milz durch Eisenfütterung im Sinne von ASHER nicht ersetzt werden. Bei beiden Tieren steigt der Hämoglobinwert annähernd gleich schnell an. Wir möchten zugeben, daß diese Versuche mit denen von ASHER und VOGEL nicht ganz vergleichbar sind, da eine eisenfreie Vorperiode vor der Splenektomie nicht eingeschaltet wurde. Es wäre denkbar, daß die Eisenaushungerung notwendig ist, um die Bedeutung der Milz als Eisendepot manifest werden zu lassen. Es bleibt aber immerhin auffällig, daß sich zwischen milzhaltigen und milzlosen Tieren keinerlei diesbezügliche Unterschiede ergaben.

Die Frage der eisenassimilierenden Milzfunktion betreffen schließlich die Untersuchungen von M. B. SCHMIDT über Blutveränderungen und über den Eisengehalt der Organe bei Eisenmangel in der Nahrung und nachfolgender Fütterung mit Eisen, wenn diese unser Problem auch nur in zweiter Linie treffen. Eine kurze Diskussion dieser Versuche ist vor allem deshalb notwendig, weil der genannte Autor im Hämosideringehalt der Milz und des Knochenmarkes unter bestimmten Versuchsbedingungen „eine Zwischenstufe im Umsatz des fertigen Blutes und einen Gleichgewichtszustand“ erblicken will, eine Anschauung also, die eine retinierende und assimilierende Eisenfunktion der Milz bedeuten würde.

In Untersuchungen über den Gang des Nahrungs-, Zerfalls- und Hämoglobineisens durch den Körper sucht M. B. SCHMIDT die „Eisendepots in Milz und Leber“ zu entleeren, weil diese Organe bei eisenreicher und eisenarmer Ernährung die Blutbildung in unberechenbarer Weise beeinflussen könnten. Er experimentierte an Mäusen und stellte hier vorerst fest, daß eine eisenfreie oder eisenarme Nahrung (Milch und Reis) beim erwachsenen Tier eine Anämie nicht auszulösen imstande ist, was schon HALL gefunden hatte. Von der Vorstellung BUNGES von der intrauterinen Eisenübertragung von der Mutter auf den Fetus und von der Überlegung ausgehend, daß eine über längere Zeit fortgesetzte eisenarme Ernährung der Muttertiere, durch welche ihre Vorräte erschöpft werden, diese intrauterine Mitgift einschränken würde und die Jungen daher anämisch werden müßten, wenn sie über die Säuglingsperiode hinaus ebenfalls

nur mit Milch und Reis ernährt würden, „setzte er die eisenarme Ernährung durch mehrere Generationen fort und bekam tatsächlich bei den Jungen die Anämie, deren Schwere mit den Generationen zunahm, bis die Tiere ihr und der damit verbundenen Entwicklungshemmung und anderen Krankheiten erlagen. Hierdurch wird ein Objekt geschaffen, an welchem Versuche bezüglich der Aufnahme und Verwertung des Eisens in reinerer und von manchen Bedenken freierer Form vorgenommen werden können, als an den eisenreich geborenen und durch Blutentziehung anämisch gemachten oder erst zur Zeit des physiologischen Eisenminimums am Ende der Lactationsperiode auf eisenarme Kost gesetzten Tiere.“ Das Ergebnis der Untersuchungen führte zu dem erwarteten Resultat. Die Tiere der zweiten, dritten und vierten Generation zeigten eine mangelhafte Hämoglobinbildung, welche hinter der Stromabildung zurücktritt, wobei weder für vermehrten Untergang noch beschleunigte Ausschwemmung aus dem Knochenmark Zeichen vorhanden waren. Wenn auch hyperchrome Formen, besonders hyperchrome Megaloblasten auftraten, so stand doch die quantitative Störung der Hämoglobinproduktion im Vordergrund. Daß es bei diesen Tieren der Eisenmangel war, welcher zur Hämoglobinverarmung führte, daß das Eisen als Material zum Blutaufbau in Betracht kam, wurde schließlich damit bewiesen, daß das Hinzufügen von Eisenpräparaten zur eisenarmen Nahrung bei diesen hämoglobinarmlen Tieren die Anämie zum Schwinden brachte.

Die Schlußfolgerungen von M. B. SCHMIDT aus diesen auf breiter Grundlage mit allen Kontrollen angestellten Versuchen sind unseres Erachtens einwandfrei, soweit sie die Bedeutung des Nahrungseisens für den Hämoglobinaufbau betreffen. Leider kann das gleiche mit gleicher Sicherheit für die weiteren Beobachtungen und Überlegungen, welche sich auf die Milz beziehen, nicht gesagt werden. M. B. SCHMIDT untersucht nämlich den Eisengehalt von Milz, Leber und Knochenmark und fand folgendes: Bei den Mäusen der ersten Generation, also jenen, welche als Erwachsene und bis dahin normal ernährte Tiere durch Monate hindurch auf eisenarme Kost gesetzt wurden, zeigten von den inneren Organen Milz und Knochenmark dauernd reagierendes Eisen, welches sich in keiner Weise von dem beim normal gefütterten Tier gefundenen unterschied. Das Eisen war in Form von braunen Hämosiderinkörnern vorhanden, und zwar in mäßiger Menge und lag in Pulpazellen eingeschlossen. Ob die Eisenmenge infolge der eisenarmen Nahrung abgenommen hat, ließ sich schwer sagen, weil es darin keine Norm gibt und Mäuse mit natürlicher Ernährung in diesem Punkte große Schwankungen zeigen. Die Eisenmenge entspricht bei den eisenarmen Tieren dem Durchschnittsgehalt normal gefütterter Mäuse. Anders bei den Tieren der zweiten, dritten und vierten Generation, bei welchen das reagierende Eisen in Milz, Leber und Knochenmark vollkommen verschwunden ist. M. B. SCHMIDT glaubt annehmen zu dürfen, daß der Gegensatz im Verhalten der Tiere der späteren und ersten Generation zeigt, „daß der Hämosideringehalt der Milz und des Knochenmarkes bei letzterer eine Zwischenstufe im Umsatz des fertigen Blutes und einen Gleichgewichtszustand darstellt; der Mangel an reagierendem Eisen in den Organen der eisenarmen zweiten oder folgenden Generation bedeutet Eisenmangel bei unvollkommenem Blutzustand“. Wir können diese Auslegung akzeptieren, müssen aber betonen, daß sie in keiner Weise zwingend ist. Normal ernährte Tiere haben einen bestimmten Gehalt von reagierendem Eisen in der Milz oder können ihn wenigstens haben (s. oben).

Daran ändert sich nichts, wenn die Tiere eisenarm ernährt werden. Ebenso wenig wie der Eisengehalt der Milz bei normal ernährtem Tier als Depot oder als Zwischenstufe in der Blutmauserung betrachtet werden muß, ebensowenig darf dies a priori bei den eisenarm ernährten Tieren angenommen werden. Es wäre ebensogut vorstellbar, daß wir es in beiden Fällen mit einem unbrauchbaren Schlackeneisen zu tun haben, und daß sich die Bluterneuerung mit einem in der Blutmauserung dauernd zirkulierenden, nirgends histologisch sichtbar werdenden Eisen vollzieht und daß die Blutmauserung in allen ihren Phasen über eine gegebene Eisenmenge verfügt und diese festhält und die eisenarme Ernährung bei den Tieren der ersten Generation daran nichts ändert. Wenn bei der zweiten, dritten und vierten Generation dieser „eiserne Bestand“ des Blutes, seiner Zerfalls- und Regenerationsprodukte a priori zu niedrig bemessen ist, wenn das Junge der zweiten oder dritten Generation in der Anlage des Blutsystems zu wenig Eisen erhält, dann wird das Tier anämisch. Wollte man im Sinne von M. B. SCHMIDT im Milzeisen eine Zwischenstufe im Umsatz des fertigen Blutes erblicken, so wäre zu erwarten, daß diese Zwischenstufe, wenn auch in geringerem Maße, entsprechend dem geringen Blutgehalt oder der geringeren Hämoglobinnmenge auftritt; das Fehlen wäre nicht gut verständlich. Der Gegensatz im Verhalten der Milz in der ersten und in den späteren Generationen ist gewiß auffallend und SCHMIDT'S Schlußfolgerung hat auch eine gewisse Berechtigung. Es muß aber denn doch auch erwogen werden, daß das Fehlen von Hämosiderin in der Milz bei mangelhafter Blutbildung verschiedene, uns nicht näher bekannte Ursachen haben kann, wir verweisen auf die merkwürdige Tatsache, daß gerade bei der perniziösen Anämie mit dem erhöhten Blutumsatz das Eisen gegen die Norm zumeist vermindert ist, was mit der auch rascheren Neubildung allein kaum eine Erklärung findet. Wir haben in den früheren Kapiteln Gelegenheit gehabt, darauf hinzuweisen, welch große Zahl von Faktoren das Auftreten von Hämosiderin in der Milz zu bestimmen vermögen, so daß uns die obigen Befunde von SCHMIDT nicht überzeugen können, daß das Eisen-vorkommen in der Milz bei der ersten Generation, der Eisenmangel bei den anämischen Tieren der folgenden Generationen die gegebene Erklärung finden müssen. Der Hämosiderinreichtum bei den ersteren hat mit der Blutbildung vielleicht überhaupt nichts zu tun, sondern bedeutet einen Überschuß an Eisen, vielleicht unbrauchbares Schlackeneisen. Warum die Schlacken das eine Mal retiniert, das andere Mal nicht nachweisbar sind, ist mit Sicherheit nicht bekannt. Daß dieses Eisen ein Eisendepot für die Blutbildung darstellt, ist möglich, ist aber nicht bewiesen. Wäre die Milz tatsächlich ein Depot für Reserveeisen, bestimmt bei Eisenmangel dem Hämoglobinaufbau zu dienen, so wäre weiterhin zu erwarten, daß das Milzeisen auch in der ersten Generation verschwindet. Dies geschieht nicht, weil das Blutsystem offenbar über genügend Eisen verfügt und daran festhält, auch wenn dem System durch die Nahrung Eisen nicht weiter zugeführt wird. In den späteren Generationen, in welchen der Fetus mit einer nur geringen Eisenmenge ausgestattet wird, steht dem System eine nur geringe Eisenmenge zur Verfügung, die Hämoglobinbildung leidet und der Mangel an sichtbarem Eisen in der Milz ist nur Ausdruck der geringeren Menge des von der Mutter auf das Junge überkommenen Eisens. Wenn sich nach Einsetzen der Eisenfütterung bei den anämischen Tieren der späteren Generation in Milz und Leber wieder Eisen findet und wenn auch die Anämie verschwindet, so müssen

wir bei diesen beiden Phänomenen keineswegs eine wechselseitige Abhängigkeit erblicken, sondern haben in beiden eine voneinander unabhängige Eisenanreicherung zu erkennen. Daß ein System für das andere einspringt, daß Eisenreichtum in der Milz gute Versorgung des Blutsystems mit Eisen, Eisenarmut das Gegenteil bedeutet, daß das Milzeisen also ein im Hämoglobinaufbau verwertbares Metall darstellt, ist durch diese Versuche nicht sichergestellt. Wir wollen gerne zugeben, daß zu Zeiten der Not an Eisen das Milzeisen zum Wiederaufbau des Hämoglobins Verwendung finden könnte — obwohl gerade M. B. SCHMIDTS Experimente, soweit sie die erste Generation betreffen, vielleicht dagegen sprechen — glauben aber, ganz abgesehen von dem Ausstehen eines diesbezüglichen Beweises, daß hierbei nicht nur das sichtbare Milzeisen, sondern auch das sichtbare Lebereisen, vielleicht auch das „maskierte“ Eisen dieser und anderer Organe in Frage kommt, daß somit eine Zentralstellung der Milz als Eisenstoffwechselorgan bei der Blutbildung auch aus diesen Experimenten gewiß nicht abgeleitet werden kann.

Ist man aber schließlich doch geneigt, auf Grund der Untersuchungen von ASHER und VOGEL und von M. B. SCHMIDT in der Milz einem für den Hämoglobinaufbau wertvollen Eisenspeicher zu erblicken, so muß es nachdenklich machen, daß sich in der Literatur eine ganze Reihe von allem Anscheine nach ebenso verlässlichen Arbeiten finden, welche insofern zu gegenteiligen Resultaten gelangt sind, als die Autoren auch bei milzhaltigen Tieren verschiedener Art bei eisenarmer Kost allein das Auftreten einer Anämie beobachteten. Es sind dies also Versuche, die zeigen, daß das angebliche Eisenlager in der Milz in diesen Fällen zum Blutaufbau nicht herangezogen wird, bzw. der Milz bei anderen Tieren die Funktion der Eisenretention und der Zufuhr des Eisens zu den Hämoglobinbaustätten nicht zukommt. Derartige Publikationen drängen zu der Annahme, daß das Auftreten der Anämie bei eisenarmer Nahrung nicht von der Milz, sondern von anderen bisher nicht bekannten Ursachen abhängt.

Während HAPP, SCOTT und MITCHELL bei eisenarmer Ernährung von Ratten eine Anämie nicht beobachten konnten, haben WADDELL, STEENBOCK, ELVEHJEM und HART eine solche gesehen. Es muß allerdings hervorgehoben werden, daß die Ratten der letztgenannten Autoren als sehr junge Tiere in den eisenfreien Versuch gestellt wurden, es handelt sich um 3—4 Wochen alte Ratten mit einem Gewicht von 50—60 g. Die Ernährung bestand in reiner Kuhmilch. Nach 4—6 Wochen kam es unter gleichzeitigem Aufhören des Wachstums und Störungen im Allgemeinbefinden zu einem starken Abfall der Hämoglobinwerte; wurde die Diät nicht geändert, so gingen die Tiere ein. In einer weiteren Mitteilung stellten die Autoren fest, daß anorganische Eisensalze (Chlorid, Sulfat, Acetat, Phosphat usw.) den Hämoglobingehalt der anämischen Tiere nicht zu erhöhen vermögen, während Asche von getrockneter Leber, getrockneter Lattich und gelbem Mais in bestimmter Dosierung ausgezeichnete Erfolge zeitigte. Diese Versuche scheinen dafür zu sprechen, daß Asche und Aschenextrakte neben dem Eisen noch andere organische Substanzen enthalten, welche beim Hämoglobinaufbau notwendig sind. Es gelang den Autoren schließlich noch der Nachweis, daß es sich bei diesen anorganischen Stoffen um Kupfer handle. Schließlich beobachteten ELVEHJEM und HART bei einer aus Reis und Milch bestehenden Nahrung bei neu ausgeschlüpften Hühnchen innerhalb von 15 Tagen

eine beträchtliche Abnahme des Hämoglobins, welche durch Zulage von Ferrosulfat und Ferrichlorid, nicht aber von dem in den Verdauungssäften unlöslichen Ferrioxyd behoben werden kann. In dieser Reis-Milch-Eisennahrung ist Kupfer vorhanden. Wird der Reis durch Maisstärke und Hefeextrakte ersetzt und das Eisenchlorid gereinigt, so enthält die Nahrung nur mehr sehr wenig Kupfer und die Anämie stellt sich ein, deren Auftreten durch alleinigen Zusatz von 0,01—0,02 mg Kupfer pro Tag und Tier verhindert werden kann.

Wir führen diese Versuche nicht nur an, um zu zeigen, daß „eisenarme“ Nahrung auch in der ersten Generation zu Anämie führen kann — wir haben früher betont und wollen nicht verkennen, daß die Versuchsbedingungen bei den verschiedenen Autoren nicht ganz die gleichen waren —, sondern möchten mit ihrer Erwähnung nur darauf hinweisen, wie kompliziert die Verhältnisse zu liegen scheinen und daß der einfache Schluß, die Milz gäbe in der ersten Generation für den Blutaufbau genügend Eisen ab, nicht ohne weiteres berechtigt ist. Das Problem müßte von neuem von Grund auf studiert werden, ehe bindendere Schlußfolgerungen gezogen werden dürften. Ist das Alter der Tiere, welche der eisenarmen Ernährung unterzogen werden, das Maßgebende, ist es der Kupfergehalt des Futters oder ist es der Eisengehalt der Milz? Sollte das Eisen eine ähnliche Rolle spielen wie das Kupfer und sollte die Milz zur Verhinderung der Anämie unter bestimmten Bedingungen tatsächlich das notwendige Eisen beistellen, so würde die Milz nicht einen Stapelplatz für Eisen bilden, welches dem Wiederaufbau des Hämoglobins dient und es würde das Eisen wahrscheinlich nur reizend oder regulierend auf den Hämoglobinstoffwechsel einwirken wie das Kupfer.

Eine besondere Stellung der Milz im Eisenstoffwechsel, in bezug auf die Erythropoese, wollten BÉLAK und SÁPHY nachweisen. Sie konnten nämlich in Versuchen an Hunden feststellen, daß Elektroferrol-Injektionen beim entmilzten Tier wirkungslos sind, während sie beim normalen die Blutregeneration kräftig fördern. Das Elektroferrol würde demnach seinen formativen Reiz nicht direkt auf das Knochenmark entfalten, der primäre Ausgangspunkt wäre die Milz. Die erythropoetische Eisenwirkung wäre somit an die Milz gebunden.

Wir können das Kapitel, Eisen, Milz und Blutmauserung nicht verlassen, ohne schließlich die Frage anzuschneiden, ob das Eisen in der Milz selbst zum Hämoglobinaufbau herangezogen wird, bzw. ob die Milz direkt befähigt ist, Eisen oder eisenhaltige Abbauprodukte der Erythrocyten zur Hämoglobinsynthese unmittelbar zu verwenden. Wir müssen dieser Frage deshalb näher treten, weil einige Autoren die Annahme gemacht haben, daß Hämoglobin in der Milz selbst entstünde, daß das Eisen also in der Milz zum Hämoglobin assimiliert würde. BIONDI hielt es für möglich, daß nicht oder nur wenig zerlegtes Hämoglobin in der Milz und im Knochenmark wieder verwendet werden könnte. M. B. SCHMIDT erwähnt BIONDIS Vermutung und verweist gleichzeitig auf die bekannte Tatsache, daß bei perniziöser Anämie statt der zu erwartenden Vermehrung des Hämosiderins in Milz und im Knochenmark häufig sogar ungewöhnlich wenig Eisenpigment nachgewiesen werden kann. Diesbezüglich liegen ja zahlreiche Mitteilungen vor (siehe LAUDA). Dieses Mißverhältnis zwischen Zerstörung roter Blutkörperchen und Vorhandensein von Abbauprodukten läge, wie auch ASKANAZY hervorhebt, ebenfalls die Annahme einer sofortigen Wiederverwendung des abgelösten Hämoglobins nahe. M. B. SCHMIDT geht

so weit zu sagen, daß die Fähigkeit, gebildetes Hämosiderin wieder aufzulösen, offenbar nur gewissen Körperzellen zukommt, besonders denjenigen der Milz, der Leber und des Knochenmarks; auf ihr beruht die physiologische Verarbeitung des im täglichen Blutabbau entstandenen braunen Pigmentes. Entgegen dem Milzhämosiderin ist das gleiche Pigment, welches im Gehirn, Bindegewebe usw. aus Blutextravasaten hervorgegangen ist, außerordentlich dauerhaft und bleibt oft das ganze Leben hindurch bestehen. Mit einer derartigen Hypothese der unmittelbaren Verwendung des in der Milz zum Teil oder ganz frei gewordenen Eisens zu Hämoglobin stünde die von SCHILLING zwar nicht behauptete, aber ventilerte Möglichkeit im Einklang, daß die Knochenmarkszellen einen Teil des Hämoglobins schon fertig zugeführt erhalten. ABDERHALDEN endlich rechnet auch mit der Möglichkeit des Entstehens des Hämochromogens in der Milz, wobei er allerdings betont, daß wir über den Geburtsort dieses Körpers noch recht wenig unterrichtet sind.

Wir kommen der Beantwortung der Frage nach der Hämoglobinentstehung in der Milz bzw. der Assimilation des Eisens zu Hämoglobin in der Milz vielleicht näher, wenn wir vorerst in der Lage sind, die extramedulläre Entstehung von Hämoglobin zu beweisen oder darzutun, daß Hämoglobin im Knochenmark auf die roten Blutkörperchen aufgeladen wird. Gelingen die diesbezüglichen Beweise, dann erst können wir mit einigem Recht an die Frage der Eisenassimilation zu Hämoglobin in der Milz herantreten. Wir möchten auf diese Frage nur ganz kurz eingehen, weil wir uns hier auf allzu hypothetischem Gebiete bewegen. Was die erste Frage anlangt, so müssen wir vorerst feststellen, daß nur unter ganz besonderen pathologischen Bedingungen, z. B. Kältehämoglobinurie usw. zirkulierendes Hämoglobin gefunden wird. Unter physiologischen Verhältnissen ist dies bei Säugern, im Gegensatz zu den niederen Tieren (WINTERSTEIN) niemals der Fall. Wenn ferner Stromata und Hämoglobin an getrenntem Ort gebildet würden, wenn somit Stroma und Hämoglobinbildung vielleicht voneinander unabhängige Vorgänge wären, so wäre zu erwarten, daß unter bestimmten pathologischen Bedingungen Hämoglobin zwar gebildet wird, die Stromaproduktion aber nicht gleichen Schritt hält oder aufhört, wobei es zu einer Hämoglobinämie bzw. zu ihren Folgezuständen, Ikterus, Siderose usw. kommen müßte. Wenn wir in der FRANKSchen Panmyelophthase einen Zustand erblicken können, in welchem die Produktion von Blutzellen darniederliegt, so könnten wir erwarten, hier regelmäßig die Hämoglobinämie und den hämolytischen Ikterus zu beobachten, was nicht zutrifft. Auch die Annahme eines anderen Ortes fertig gebildeten Hämoglobins oder Hämochroms, Hämochromogens, Hämatins und einer Aufladung dieser Substanzen auf das Globin oder auf die Stromata im Knochenmark stößt auf Schwierigkeiten. Zwei Möglichkeiten kämen hierbei in Betracht: Synthese von Eisen und eisenfreien Bestandteilen zu Hämatin oder Hämochrom (HIRSCHFELD und KLINGER), Abgabe an die Zirkulation, Aufladung des Farbstoffes auf das Globin im Knochenmark oder Fertigbildung des Hämoglobins in der Milz, Abgabe desselben an die Zirkulation und Aufladung des Hämoglobins auf die Stromata. Wenn die neueren Anschauungen über die adsorptive Bindung der Farbstoffkomponente an den Eiweißkörper richtig sind (HERZFELD und KLINGER u. a.), so fielen die erstere Anschauung leichter. Wenn aber die ältere Anschauung, für welche sich auch in neuerer Zeit Vertreter gefunden haben (CONAUT, KÜSTER, STEUDEL und PEISER, PASTOR u. a.)

zutrifft, daß nämlich die Verbindung Hämatin-Globulin zu Hämoglobin keine einfach adsorptive sondern eine festere, vielleicht wenn auch lockere, doch salz- oder esterartige ist, so fällt diese Vorstellung viel schwerer und es hat die Annahme doch viel für sich, daß das Hämoglobin aus den verschiedenen Bestandteilen, auch dem Eisen in bestimmten Zellen entsteht, daß es sich bei der Hämoglobinbildung um einen cellulären Vorgang handelt. Wenn wir schließlich bei der sog. reversiblen Hämolyse den Wiedereintritt des gelösten Hämoglobins in die Stromata in der Epruvette glauben verfolgen zu können (Literatur s. bei STARLINGER), so handelt es sich hier doch um ganz besondere Versuchsbedingungen und es fehlt aller Grund zur Annahme, daß sich Gleiches oder Ähnliches in vivo abspielen könnte. Derartige Überlegungen machen es nicht sehr wahrscheinlich, daß das Hämoglobin oder auch nur das Hämatin außerhalb des Knochenmarkes entsteht, daß also das Eisen in der Milz zum Farbstoffmolekül aufgebaut würde — Annahmen, wogegen übrigens zwei weitere Momente angeführt werden können.

Während Hämoglobin in der Zirkulation also nicht gefunden wird, ist im Serum von normalen Individuen und von Kranken durch verschiedene Autoren Eisen nachgewiesen worden, was für unser Problem deshalb von Interesse ist, weil wir doch annehmen dürfen, daß dieses Eisen an den Entstehungsort der roten Blutkörperchen gebracht und hier zum Hämoglobin aufgearbeitet wird. FANTÈS und THIVOLLE wiesen im Serum des normalen Pferdes bei Verarbeitung großer Mengen etwa 2 mg Eisen pro Liter nach. Dieses Eisen wird zirkulierendes Eisen genannt und soll nach Angabe dieser Autoren nicht von Hämoglobin stammen. BARKAN und BAYER bestätigte diesen Befund und erweiterte ihn dahin, daß das gesamte leicht abspaltbare Bluteisen, das ist eine zehnmal größere Menge, zum Komplex des „Transporteisens“ gehöre, wobei unter leicht abspaltbarem Eisen jenes verstanden ist, welches unabhängig von jeder fermentativen Wirkung beim Versetzen von Blutlösungen mit verdünnter Salzsäure schon nach kurzer Zeit in Ionenform auftritt. Dieses Eisen ist vom Hämoglobingehalt als solchem unabhängig. Dieses Bluteisen macht nach den Untersuchungen von R. SCHNEIDER mit zunehmender phylogenetischer Entwicklung in der Tierreihe eine allmähliche Veränderung in dem Sinne durch, daß Evertebraten chemisch und mikroskopisch direkt nachweisbares Bluteisen beherbergen, daß die höheren Wirbeltiere nur das „verkappte“ Bluteisen im Hämoglobin aufzeigen. FOWELL hat unter normalen Verhältnissen bei sekundären Anämien und bei der Perniciosa Eisen in der Zirkulation nachgewiesen; er bezeichnet es mit Wahrscheinlichkeit als Transporteisen. Der Nachweis von Eisen in der Zirkulation entspricht der Annahme der Hämoglobinsynthese im Knochenmark, das Fehlen von Hämoglobin und seiner Vorstufen läßt eine Assimilation des Eisens in anderen Organen als im Knochenmark mit Wahrscheinlichkeit ablehnen.

Schließlich muß doch besonders unterstrichen werden, daß die Morphologen an der klassischen Auffassung der intracellulären Entstehung des Hämoglobins in den unreifen roten Blutkörperchen festhalten. Nach dieser Lehre ist das Hämoglobin das spezifische Produkt der Erythroblasten. Gegenteilige Beweise liegen nicht vor. Extracelluläres Vorkommen von Hämoglobin in den blutbildenden Organen wurde bisher niemals einwandfrei festgestellt (VILLA LUIGI).

Die weitaus größte Zahl der Forscher ist sich dahin einig, daß das Auftreten des Farbstoffes in den Zellen Ausdruck eines besonderen synthetischen Vermögens dieser Zellen darstellt, und wenn SCHILLING den Ort der Synthese in die perinukleäre Zone der Erythroblasten verlegt, eine Anschauung, die sich auf den morphologischen Befund stützt, daß sich in Knochenmarksausstrichen in den Stammzellen der Erythrocyten eine perinukleäre Acidophilie findet, die sich später langsam über die ganze Zelle ausbreitet und die als erste Anlage des Hämoglobins anzusprechen ist; wenn demgegenüber in neuerer Zeit VILLA auf Grund seiner Quellungsversuche an menschlichen Knochenmarkszellen zur Annahme neigt, daß das Hämoglobin im Kern dieser Zellen entsteht und von hier langsam gegen das Protoplasma abgegeben wird und sich im Protoplasma ausbreitet und wenn sich auch FERRARI auf Grund seiner Untersuchungen an Fröschen zur gleichen Anschauung bekennt, so ändert sich damit nichts für unsere Problemstellung, da die Hämoglobinsynthese in beiden Fällen in die Mutterzellen der Erythrocyten verlegt und angenommen wird, daß die Hämoglobinbildung Funktion dieser Zellen ist. Wenn wir uns schließlich vergegenwärtigen, wie kompliziert der Aufbau eines Erythrocyten ist — man erinnere sich an die diesbezügliche Darstellung durch ABDERHALDEN — dann will es uns a priori fast selbstverständlich dünken, daß diese komplizierte Synthese nicht anders als durch einen cellulären Vorgang in hierzu besonders befähigten Zellen stattfinden kann und daß wohl anzunehmen ist, daß es die jugendlichen erythropoetischen Zellen sind, die zu dieser Leistung spezifiziert sind. Derartige Überlegungen drängen unseres Erachtens zur Überzeugung, daß das Hämoglobin nicht in der Milz gebildet werden kann und dem Stroma auf dem Blutwege zugeführt wird, daß diesem Organ also die Funktion der Assimilation des Eisens nicht zugesprochen werden kann.

Haben wir also in dem früheren Kapitel gesehen, daß unter bestimmten experimentellen und pathologischen Bedingungen bei gesteigerter Blutmauserung Hämoglobineisen in der Milz festgehalten werden kann, daß der Milz somit eine retinierende Kraft für das aus dem Hämoglobinabbau freiwerdende Eisen zukommt, so müssen wir betonen, daß irgendein Beweis für eine assimilatorische Funktion der Milz für Eisen aussteht. Aus keiner bisher mitgeteilten Versuchsanordnung geht zweifelsfrei hervor, daß die Milz Eisen zum Zwecke der Wiederverwendung beim Hämoglobinaufbau zurückhält, und es spricht nach unserer Meinung alles dagegen, daß die Milz derart in den Hämoglobinstoffwechsel eingreifen könnte, daß sie Eisen zu Hämoglobin oder seiner Zwischenstufe aufbaut. Dies schließt — wir möchten es noch einmal betonen — nicht aus, daß das Milzhämosiderin im Organismus wieder Verwendung findet, wie SHIMUSA u. a. annehmen. Der Vorgang der Eisenablagerung in der Milz und der folgenden Wiederverwendung wäre aber nicht obligatorisch, wie das Freisein von Eisen beim jungen Tier beweist. Die Ansichten und Befunde von CHEVALLIER, der in der Milz ein Organ für die Assimilation des Eisens erblickt, wurden noch nicht erörtert, da sie sich in das nächste Kapitel besser einordnen.

IV. Die eisenstoffwechselregulierende Funktion der Milz.

Die Lehre von der eisenretinierenden und -assimilierenden Funktion der Milz hätte sich, wie wir glauben, niemals durchsetzen und sogar allgemeine

Anerkennung verschaffen können, lägen nicht weitere Mitteilungen zu dieser Frage vor, die dartun sollten, daß der Ausfall der Milz zu charakteristischen Störungen im Eisenstoffwechsel führt. Wir meinen die Publikationen über die Eisenanreicherung in der Leber und die vermehrte Eisenausscheidung durch den Kot, schließlich auch über das Auftreten eines eisenverarbeitenden Milzersatzgewebes in anderen Organen nach der Entmilzung. Derartige Untersuchungen vermögen naturgemäß in den Mechanismus der angeblichen Eisenverarbeitung in der Milz nicht hineinzuleuchten, oder die Frage der Eisenretention bzw. Assimilation zu klären, sie würden aber, sofern sie verlässlich sind, den Schluß erlauben, daß die Milz den Eisenstoffwechsel regle. Bei Besprechung der einzelnen Arbeiten werden wir auf die spezielle Funktion der Milz hinsichtlich Retention oder Assimilation zurückkommen müssen.

1. Die nach Splenektomie auftretende Vermehrung des Eisens in anderen Organen, speziell in der Leber.

A. Histologische Untersuchungen.

Der erste, der über einschlägige Befunde berichtete, war der in unserer Arbeit schon zitierte TEDESCHI. Auf Grund der in der Literatur bereits behaupteten Vergrößerung der Leber nach Entmilzung (MAGGIORANI u. a.) und auf Grund der Tatsache, daß die Milz eine bedeutend größere Menge von Eisen enthält als andere Organe, vermutete dieser Autor, daß sich die Leber nach der Entmilzung die Funktion des entfernten Organes aneignen könnte und daß dies mit Wahrscheinlichkeit durch Vermehrung des in dem Organ enthaltenen Eisens zutage treten würde. Er fand seine Vermutung in umfangreichen Eisenuntersuchungen, die allerdings mit älterer Methodik ausgeführt waren, tatsächlich bestätigt und kam unter anderem zu folgenden Schlußfolgerungen.

1. Die Leber erwachsener entmilzter Kaninchen und Meerschweinchen enthält bei gleichem Gewicht eine größere Menge von Eisen als die bei erwachsenen normalen Tieren.

2. Der Femur erwachsener entmilzter Kaninchen und Meerschweinchen enthält bei gleichem Gewicht eine größere Menge von Eisen als das erwachsene normale Tier.

Nachdem in der Zwischenzeit das Problem der Beeinflussung des Eisenstoffwechsels durch die Entmilzung auf anderem Wege durch PANA, GAMBARATTI, ASHER und GROSSENBACHER und ASHER und ZIMMERMANN an Menschen durch BAYER studiert worden war (s. unten), hat sich neuerdings CHEVALLIER mit der quantitativen Veränderung des Lebereisens nach Entmilzung beschäftigt und er bestätigte prinzipiell die von TEDESCHI erhobenen Befunde. CHEVALLIERs Arbeit verlangt eine genauere Besprechung, da er auf Grund des veränderten Eisengehaltes der Leber nach Splenektomie und auch auf Grund der speziellen Lokalisation des abgelagerten Eisens in bestimmten Zellen zur Unterscheidung der assimilierenden und Eisen sezernierenden Zellen und vor allem zur Überzeugung gelangt ist, daß die Milz im Mineralstoffwechsel eine bedeutsame Rolle spiele, die er in folgenden Worten zusammenfaßt: „Die Milz speichert, transformiert und assimiliert das Eisen, sie speichert das bei der Destruktion der Gewebe frei gewordene und vor allem das Nahrungseisen; sie verhindert, daß dieses aus dem Körper ausgeschieden werde und stellt es dem Organismus

in einer assimilierbaren Form zur Verfügung“. CHEVALLIERS Befunde verlangen um so mehr Beachtung, als sie zu einer ähnlichen Schlußfolgerung zu berechtigten schienen, wie sie ASHER und seine Mitarbeiter aus andersartigen Untersuchungen gezogen hatten, und als er von den Befunden dieser Autoren vorerst noch keine Kenntnis hatte. CHEVALLIERS Monographie beinhaltet kurz folgendes.

Nach einer ausführlichen Besprechung der bis dahin vorliegenden Literatur und einer genauen Darstellung der von diesen Autoren gebrauchten Technik der histologischen und chemischen Eisenbestimmung und nach einer Kritik an den fremden Befunden berichtet er über von ihm selbst durchgeführte histologische Untersuchungen, welche vorerst im Sinne hatten, den Eisengehalt der Organe und insbesondere eine Eisenablagerung in bestimmten Zellen dieser Organe bei entmilzten Tieren im Vergleich zu milzhaltigen zu studieren. Er stellte hierbei vor allem fest, daß die mikroskopische Untersuchung auf den ersten Blick irgendwelche Veränderungen des Eisengehaltes zwischen Versuchstier und Kontrolle nicht aufzudecken vermag; wenn auch bei bestimmten entmilzten Tieren ein gewisser Grad von histologisch nachweisbarer Siderose auftritt, so ist die Konstanz und die Intensität der Erscheinung bei allen Laboratoriumstieren doch keine solche, daß sie als Basis für irgendwelche Schlußfolgerungen dienen könnten. Wenn man den Eisenstoffwechsel aber durch subcutane oder intraperitoneale Injektion von Eisensalzen oder Hämoglobinlösungen stärker belastet und nun splenektomierte und normale Tiere vergleicht, erzielt man, wie CHEVALLIER glaubt, eindeutige Differenzen:

Die Versuche an Kaninchen werden von CHEVALLIER nicht weiter besprochen, da sie nicht umfangreich genug waren. Die Versuchstiere der Wahl sind Meerschweinchen und Tauben. Bei diesen findet man bei keiner Versuchsanordnung in den ersten drei der Entmilzung folgenden Wochen irgendwelche bemerkenswerte Veränderungen. Ebenso verschwinden auch lange Zeit nach der Splenektomie die „Charakteristika der Milzinsuffizienz“ oder sie schwächen sich ab; Leber und Darm bieten zu dieser Zeit wieder den gleichen Aspekt wie beim Normaltier. Dagegen findet man in einem bestimmten Intervall nach der Entmilzung eine deutliche Eisenverschiebung. Der Zeitpunkt der stärksten Veränderung hinsichtlich der abnormen Eisenablagerung ist schwer zu bestimmen, weil er bei den verschiedenen Tierarten verschieden ist. Meerschweinchen und Tauben zeigen die Veränderung zumeist am deutlichsten zwischen dem 3. und 4. Monate nach der Splenektomie. Man beobachtet hierbei: Bei Tauben findet man nach Injektion von menschlichem Hämoglobin eine starke Aufladung der Leberzellen mit Eisen; diese zeigen gleichzeitig auch eine Alteration, so daß man von einer Pigmenthepatitis sprechen könnte. Demgegenüber findet man bei milzhaltigen Tauben nach gleicher Vorbehandlung die Eisenablagerung in den Reticuloendothelien (Cellules speciales) der Milz im Bindegewebe und insbesondere in der Leber, und zwar in den Lymphknötchen und in den Kupfferzellen, gleichzeitig beobachtet man, daß das Eisen in geringer Menge durch die Nieren ausgeschieden wird. Nach intraperitonealer Injektion von Eisensalzen beim Meerschweinchen zeigen die milzlosen Tiere in ihren Organen viel mehr Eisen als die milzhaltigen. Bei den milzhaltigen sind die eisenreichsten Zellen die Milzmakrophagen, die KUPFFERSchen Sternzellen, die Zellen des Gekröses, bei den milzlosen findet sich hier weniger Eisen, viel

dagegen in den Leberzellen und im Darmepithel. Auf die Untersuchungen von CHEVALLIER bei Tieren mit unterbundenem Ductus choledocus soll nicht näher eingegangen werden. Nicht ohne Belang ist, daß sich die besprochenen Unterschiede zwischen milzhaltigem und milzlosem Tier beim Frosch nicht auffinden lassen; hier war nur bemerkenswert, daß sich das Eisen nach Eisensalzinjektion in den Reticuloendothelien, nach Hämoglobininjektion in den Leberzellen und in den Epithelzellen des Darmes und der Niere befanden. Eine Reihe von Tafeln gibt eine Übersicht über die erhaltenen Befunde.

Unterzieht man die Arbeit von CHEVALLIER einer Kritik, so muß vor allem festgestellt werden, daß sich seine Befunde auf pathologische Zustände, Hämoglobininjektion bei Tauben und Eisensalzinjektion bei Meerschweinchen beziehen und daß sie daher allgemeinere Schlußfolgerungen a priori nicht zulassen. Es muß dies um so mehr unterstrichen werden, als der Autor selbst darauf hinweist, daß die Injektion von menschlichem Hämoglobin beim Kaninchen nicht nur zu einer Siderose, sondern auch zu Parenchymschädigungen der Leber führt und daß die Tiere nach einer gewissen Anzahl von Monaten erkranken und zugrunde gehen. Ganz besonders muß aber die geringe Anzahl der Versuche befremden. Bei den Tauben wurde der Eisenumsatz nur durch Injektion von menschlichem Hämoglobin, bei den Meerschweinchen durch solche von Eisensalzen erhöht. Gehen wir die Versuche von CHEVALLIER hinsichtlich ihrer Zahl bei den einzelnen Tierarten durch, so sagt CHEVALLIER selbst, daß sie beim Kaninchen inkomplett waren und einer Diskussion daher nicht zugänglich sind. Seine Schlußfolgerung hinsichtlich der Eisenablagerung in der Leber beim Meerschweinchen im 3. und 4. Monat nach der Splenektomie stützt sich auf insgesamt nur 2 Tiere (!), das Meerschweinchen 101 und 103, welchen als Kontrollen wieder nur 2 Tiere, Meerschweinchen 102 und 104 dienen. Das Fehlen einer Eisenspeicherung in kürzerer Zeit nach Splenektomie wird auf Grund von nicht näher angegebenen Versuchen, das Verschwinden der Eisenauflagerung der Leber in einem späteren Zeitpunkt wird an einem einzigen Tier, Meerschweinchen 120 ersichtlich gemacht. Bei den Tauben sind die Versuche nicht umfangreicher: Zwar wird auch hier von 3 „Taubenserien“ gesprochen, welche verschieden lange Zeit nach der Splenektomie und nach der Hämoglobininjektion getötet worden waren, Serie 1 und 2 besteht aber nur aus Taube 6 und 8, Serie 3 aus Taube 13, da Taube 15 wegen Zurückbleiben eines großen Milzfragmentes ausscheiden mußte. Aus der kritischen Zeit also, aus welcher sich die Schlußfolgerungen beziehen, nur insgesamt 3 Versuchstauben und 3 Kontrollen! Auch die groß angelegten Tabellen können über das Manko an positiver Arbeit nicht hinwegtäuschen. Eine etwas größere Anzahl von Versuchen wurde bei den Fröschen angestellt und gerade hier ergaben sich keine gleichsinnigen Resultate.

Es ist aber nicht genug an dem, daß CHEVALLIER mit dieser experimentellen Kasuistik allgemein gültige Regeln über das Auftreten des Eisens in bestimmten Zellen nach Splenektomie aufstellt und daß er sich bemüßigt fühlt, die wenigen Versuche als Grundlage für eine umfangreiche Monographie zu verwenden, der Autor erkühnt sich mit diesen wenigen Befunden neue Hypothesen über eisenassimilierende und eisensezernierende Zellen aufzustellen, auf die wir unten zurückkommen. Wir würden auf sie nicht näher eingehen, denn aufgestellt ohne entsprechende Grundlagen, verdienen sie keine Berücksichtigung. Wir hätten CHEVALLIERS Experimente auch nicht genauer besprochen, hätte

nicht seine Monographie, insbesondere durch EPPINGER Anerkennung gefunden und würde diese nicht mit seltenen Ausnahmen mit Respekt zitiert werden. Diese fehlerhafte Einschätzung kommt vermutlich daher, daß sie einerseits nicht jedermann zugänglich ist und daß sie den flüchtigen Leser bei oberflächlicher Durchsicht durch die ausführliche Schilderung der Literatur mit der zahlenmäßigen und tabellarischen Angabe sämtlicher bis jetzt durch andere Autoren niedergelegten quantitativ-chemischen Untersuchungen zu täuschen vermag.

CHEVALLIER'S Hypothese geht vor allem dahin, daß die eisenzeigenden Zellen in zwei Gruppen zu unterscheiden sind, in die eisensezernierenden und eisenassimilierenden bzw. transformierenden. Zu den ersteren gehören die Epithelien des Darmes, die Leberzellen, die Epithelien der Niere; sie beladen sich, wie CHEVALLIER behauptet, nach der Entmilzung. Zu den letzteren gehört das System der Siderocyten, unter welchen CHEVALLIER spezielle Mesenchymzellen, die Makrophagen METSCHNIKOFF und die Polyblasten von MAXIMOW bzw. die Zellen des sogenannten Reticuloendothelialen Systems versteht. Am Siderocytensystem können drei Arbeitsphasen unterschieden werden: erste Phase der Aufnahme des Eisens (aquisition), zweite Phase der Verarbeitung des Eisens (réplétion et élaboration), dritte Phase der Entleerung und Erschöpfung (vacuité et épuisement). CHEVALLIER erkennt die drei Phasen aus den histologischen Bildern, welche die einzelnen Zellen darbieten: In der zweiten und dritten Phase ist das Eisen zum Teil oder vollständig verschwunden, das Protoplasma ist blaß oder vakuolisiert und färbt sich gelegentlich bei Eisenfärbung diffus an. Von besonderer Bedeutung scheint ihm zu sein, daß die eisenerfüllten und leeren Zellen (Siderocytes gavés ou maigres) sich zwar in den gleichen Schnitten finden können, daß beide aber nicht nebeneinander an den gleichen Stellen des Präparates anzutreffen sind. Die Frage, ob das Eisen im Siderocyten verarbeitet oder ob das unveränderte Eisen in die allgemeine Zirkulation abgegeben wird, entscheidet der Autor im ersteren Sinne und stützt sich hierbei auf den Umstand, daß die Makrophagen bestimmte Substanzen wie Trypanblau lange Zeit beherbergen können, während Zellen oder Bakterien, welche verdaut werden können, sich nicht unverändert erhalten; wenn das Eisen tatsächlich ausgeschieden würde, müßte man es irgendwo im Organismus finden, was nicht der Fall ist. Er kommt also aus den histologischen Bildern zur Überzeugung, daß die Umwandlung des eisenerfüllten in einen eisenarmen Siderocyten die Umwandlung des Eisens in ein lösliches Produkt bedeutet, welches der Organismus assimiliert; wollte man das Gegenteil annehmen, daß nämlich das Eisen ausgeschieden wird, so müßte die Ausscheidung bei den milzhaltigen Individuen größer sein als bei den entmilzten, wogegen die Untersuchungen von ASHER und seinen Mitarbeitern sprechen. Wenn die eisenassimilierenden Zellen durch die Entmilzung entfernt werden, so steigt die Ausscheidung, wie dies durch Stuhluntersuchungen (ASHER und seine Schüler) bereits bewiesen wurde, eine Tatsache, die sich dadurch histologisch manifestiert, daß nun die Leberparenchymzellen und die anderen oben aufgezählten sezernierenden Zellen Eisenreaktion geben. Diese Ausscheidung des Eisens geht wieder zurück, wenn andere Siderocyten, Zellen in den Lymphdrüsen, im Mesenterium usw. die assimilierende Milzfunktion übernommen haben. Die Bedeutung der Milz für den Eisenstoffwechsel ist eine außerordentlich große, und zwar insbesondere für das exogene, weniger für das endogene Eisen. CHEVALLIER sagt: Die Milz speichert, transformiert

und assimiliert das Eisen. Sie speichert das Eisen, welches bei der Destruktion der Gewebe frei wird und vor allem das alimentäre Eisen; sie verhindert, daß dieses aus dem Organismus ausgestoßen wird und stellt es dem Organismus in einer assimilierbaren Form zur Verfügung.

HUECK hat CHEVALLIERS Monographie mit den Worten kritisiert: „Wer Freude an vorwiegend spekulativer Betrachtung hat, lese ... die Arbeit von CHEVALLIER“. Wir können ihm nur beipflichten, möchten nur noch unterstreichen, daß sich die Schlußfolgerungen des französischen Autors fast ausschließlich auf die Auslegung histologischer Bilder stützen, daß der positive oder negative histologische Eisenbefund in bestimmten Zellen geringgradige Veränderungen des Protoplasmas für ihn ausreichend sind, um in diesen Zellen komplizierte physiologische, chemische Umwandlungen zu behaupten. Wir sind weit davon entfernt, die Möglichkeit abzulehnen, aus histologischen Bildern physiologisches Geschehen zu vermuten oder auch zu erkennen, hier wurde aber zweifellos über das erlaubte Maß weit hinausgegangen. Daß eine ausreichende experimentell gewonnene Basis für irgendwelche Schlußfolgerungen in der Arbeit CHEVALLIERS nicht vorliegt, daß vor allem die Versuchszahl eine viel zu geringe ist, haben wir oben bereits festgestellt, hier soll noch darauf hingewiesen werden, daß das Hauptargument CHEVALLIERS das Auftreten von Eisenpigment gerade in den Leberzellen und nicht in den Kupfferzellen nach Splenektomie von anderen Autoren nicht bestätigt werden konnte. Wir selbst haben seinerzeit darauf hingewiesen, daß seine Angaben für die Ratte nicht zutreffen, wobei wir vor allem die Eisenablagerungen in Leber und Kupfferzellen im Auge hatten. Wenn man von einer Gesetzmäßigkeit hinsichtlich der Eisenablagerungen hier überhaupt sprechen kann, so müßte hier eher gerade das Gegenteil hervorgehoben werden; gerade die milzhaltigen Tiere, bei welchen eine starke Hämolyse erzeugt wurde, ließen ohne Ausmaße in der Leberzelle Eisen erkennen. Auf Grund unserer Rattenexperimente haben wir uns entschieden dagegen ausgesprochen, daß es erlaubt wäre, histologisch-chemisch nachweisbares Eisen je nach seiner Lokalisation in verschiedenen Zellen das eine Mal als ausscheidungsfähiges, das andere Mal als assimilierbares Eisen zu bezeichnen.

Die Monographie von CHEVALLIER bietet u. E. demnach gewiß keine Grundlage von einer Funktionsübernahme der Milz durch andere Organe nach Splenektomie zu sprechen und somit der Milz eine Eisenfunktion zuzuerkennen. Die Untersuchungen des Autors erwecken nicht den Eindruck der Zuverlässigkeit, die geringe Versuchszahl allein nimmt ihnen alle Beweiskraft. Aber auch eine Reihe anderer Autoren (EPPINGER, M. B. SCHMIDT, LEPEHNE) haben sich mit dem Problem der Eisenanreicherung der Leber nach Entmilzung beschäftigt und ist zu prinzipiell gleichen Resultaten gekommen.

EPPINGER konnte bei entmilzten Hunden, welchen er verschieden lange Zeit nach der Entmilzung Eisen intravenös injizierte, eine intensivere Anreicherung der Leberzellen oder anderer epithelialer Elemente zwar nicht bestätigen, er stimmt dagegen mit CHEVALLIER insofern überein, als er in der Hundeleber eine Stapelung des Eisens, und zwar in den Leberzellen nach Entmilzung nachweisen konnte. Während in der gesunden Hundeleber nur in den KUPFFERSchen Sternzellen Spuren von Eisenpigment zu finden sind, zeigt sich die Leber nach der Splenektomie nicht nur im ganzen eisenreicher,

sondern es beteiligen sich jetzt auch die Leberzellen. EPPINGER sagt, er stütze sich hierbei auf ein ziemlich großes Material; das jüngst operierte Tier wurde 14 Tage, das älteste acht Monate nach der Entmilzung untersucht. Der Autor pflichtet CHEVALLIER auch darin bei, daß die Veränderungen nicht gleich nach der Operation, sondern erst nach $1\frac{1}{2}$ —2 Monaten am deutlichsten zu sehen sind. Trotz dieser positiven Befunde ist er aber hinsichtlich der Trennung der Siderose der Excretion und jener der Assimilation im Sinne von CHEVALLIER skeptisch. Im allgemeinen glaubt EPPINGER keinen Grund zu haben, an der Richtigkeit der Untersuchungen von CHEVALLIER zu zweifeln, und meint, daß die Milz, sofern die Untersuchungen von CHEVALLIER zu Recht bestehen, die Funktion hätte, „einerseits selbst ein großes Siderocytenlager abzugeben, andererseits regionäre Siderocyten zu vermehrter Tätigkeit anzuregen. Fehlt dagegen die Milz, so gehen nicht nur die exstirpierten Siderocyten verloren, sondern auch die anderen Zellen, die sonst siderocytische Eigenschaften besitzen, büßen vielfach die von der Milz geförderte Funktion ein“. Über dem Siderocytensystem steht also als Kontrollorgan die Milz. „Geht sie verloren, so haben die restierenden Siderocyten teils die Funktion der fehlenden Milz zu übernehmen, teils haben sie wieder ihre Funktion, alles Eisen an sich zu reißen, verloren, so daß es der Ökonomie des Organismus entgeht.“

Die Anschauungen von EPPINGER und CHEVALLIER haben weiterhin durch Untersuchungen von LEPEHNE und HIRSCHFELD scheinbar eine einwandfreie Bestätigung erfahren, denn auch hier wurde gezeigt, daß die Entmilzung zu einer mächtigen Siderose der Leber führt.

Nachdem schon M. B. SCHMIDT an Mäusen geglaubt hatte, nachweisen zu können, daß es nach der Entmilzung in der Leber zu einer starken Erythrophagocytose in den Kupfferzellen und zu knötchenförmigen, aus Kupfferzellen hervorgehenden Zellwucherungen, welche rote Blutkörperchen phagozytieren und zum Teil in Eisenpigment umwandeln, käme, hat LEPEHNE in seinen „Versuchen an Ratten den Eisenstoffwechsel durch Milzexstirpation zu beeinflussen“ auf histochemischem Wege gleichsinnige Befunde erhoben. Hinsichtlich der Details sei auf seine Arbeit verwiesen. Es sei hier nur kurz hervorgehoben, daß LEPEHNE die Feststellung machte, daß sich 2—3 Tage nach Entfernung der Milz in den KUPFFERSchen Sternzellen der Leber neben Phagozytose von roten Blutkörperchen und sog. Hämoglobintropfen mehr oder weniger große Eisenmengen nachweisen lassen, wobei aber merkwürdigerweise ein bestimmter Zusammenhang zwischen der Größe dieser Eisenmenge und der nach der Splenektomie verflossenen Zeit nicht regelmäßig festzustellen war. LEPEHNE zog den Schluß, daß die KUPFFERSchen Sternzellen nach Entfernung der Milz das Bestreben zeigen, die Milzfunktion zu ersetzen, indem sie lebhaft rote Blutkörperchen phagozytieren und diffuses und granuliertes Eisen in sich aufspeichern. Er hebt hervor, daß sich diese Hämoglobin-Eisenumwandlung bei anderen Tieren, z. B. bei Meerschweinchen, nicht findet und läßt die Frage nach dem Grunde dieses unterschiedlichen Verhaltens offen. Das Verhältnis zwischen Milzgröße und Körpergewicht könnte nach seiner Meinung die Ursache dafür abgeben. Gleichzeitig mit der Veränderung in der Leber zeigt die Ratte eine mehrere Tage nach der Splenektomie anhaltende, vom Eisengehalt der Nahrung unabhängige charakteristische Eisenausscheidung durch die Niere, bei gleichzeitiger Hämoglobinurie. LEPEHNE war der Meinung, daß diese Eisenausscheidung entweder

von einer reflektorisch ausgelösten starken Hämoglobinzerstörung abhängen, oder darauf zurückzuführen sei, daß im Körper freigewordenes Eisen durch die Milz nicht mehr zurückgehalten werde.

LEPEHNE'S Befunde blieben für die Frage der Beziehungen zwischen Milz und Eisenstoffwechsel durch lange Zeit maßgebend und bildeten wohl den wichtigsten Pfeiler in der diesbezüglichen Beweisführung. Sie waren um so überzeugender als HIRSCHFELD LEPEHNE'S Versuche an Ratten wiederholte und zu gleichen Ergebnissen gelangte. Die Lehre der Milzphysiologie machte sich LEPEHNE'S Anschauung zu eigen, ohne aber zu berücksichtigen, daß LEPEHNE selbst und HIRSCHFELD die gleiche Eisenanreicherung an der Leber beim Meerschweinchen nicht finden konnten, daß KREUTER sie an Affen vermißte und daß, wie schon früher erwähnt wurde, CHEVALLIER nach einfacher Entmilzung an Meerschweinchen und Tauben keine Eisenvermehrung entdecken konnte, die mit den obigen Befunden in Einklang zu bringen wäre. Nur Versuche an Ratten also hatten das eindeutig positive Ergebnis gebracht und hier lag ein Versuchsfehler vor, wie sich später herausstellte.

Die Entdeckung der infektiösen Anämie der Ratte nach Splenektomie durch einen von uns hat aber LEPEHNE'S Versuchen jegliche Beweiskraft genommen. Es konnte gezeigt werden, daß unsere Laboratoriumsratten zumeist ein Virus beherbergen — die später von MAYER entdeckte Bartonella muris ratti — welches erst nach der Entmilzung seine pathogene Wirkung entfaltet, und welches nach Splenektomie zu einer schweren hämolytischen Anämie führt (LAUDA). Nach dieser Feststellung durfte angenommen werden, daß die Siderose der Leber nach Entmilzung bei diesen Tieren nicht Folge der Ausscheidung eines Eisenstoffwechselorganes, nicht ein vikariierendes Einspringen der Leber für die Milz, sondern einfache Folge der infektiösen hämolytischen Anämie sei. Die Experimente ließen nur Schlußfolgerungen hinsichtlich der Bedeutung der Milz für das Haften der Infektion, nicht aber hinsichtlich der Bedeutung der Milz für den Eisenstoffwechsel zu, denn die nach der Entmilzung auftretende Siderose der Leber war offenbar eine unmittelbare Folge der Destruktion der roten Blutkörperchen durch den infektiösen hämolytischen Prozeß, nicht aber eine Folge der Splenektomie an sich. Die Entfernung der Milz spielte somit für das Auftreten der Siderose nur eine mittelbare Rolle. In einer späteren Arbeit haben wir die Richtigkeit dieser Anschauung damit einwandfrei erwiesen, daß wir den histologisch nachweisbaren Eisengehalt der Leber einerseits bei splenektomierten Ratten, welche an der Anämie erkrankt oder zugrunde gegangen waren, andererseits an solchen Tieren studierten, welche den Eingriff ohne Schaden überstanden haben, also nicht infiziert gewesen waren, und daß wir hierbei gesetzmäßig fanden, daß die an Ratten vorgenommene Splenektomie allein den histochemisch nachweisbaren Eisengehalt der verschiedenen Organe, im besonderen die Leber in keiner Weise beeinflußt, daß es nach der Splenektomie nur dann zu einer starken Siderose der Organe kommt, wenn die Tiere im Anschlusse an die Splenektomie an der infektiösen Anämie erkranken, wobei die seit der Splenektomie verflossene Zeit für die Intensität dieser Siderose irrelevant war, und daß daher die von LEPEHNE gezogenen Schlußfolgerungen wegen Nichtbeachtung der der Entmilzung gelegentlich folgenden, die Siderose erst verursachenden infektiösen hämolytischen Anämie unberechtigt erscheinen. SCHWARZ hat die Versuche in der Weise wiederholt, daß er Ratten nach dem

Vorschläge von MAYER mit Salvarsan vorbehandelte und die Tiere damit vor dem Ausbruch der Bartonellenanämie schützte; nach Splenektomie blieb bei diesen Ratten die Eisenvermehrung in der Leber aus, da sie eben nicht anämisch erkrankten. Bei den anämisch gewordenen Kontrolltieren bestand eine gute Übereinstimmung zwischen der Eisenablagerung und dem Erythroptenuntergang. Als wesentlichen Punkt unserer Beweisführung konnten wir noch anführen, daß auch milzhaltige Tiere, bei welchen unter besonderen experimentellen Bedingungen das Angehen der infektiösen Anämie gelang, den gleichen Grad der Siderose in der Leber zeigten wie die milzlosen Tiere. Die Befunde waren an einem ziemlich großen Tiermaterial erhoben, sie fanden auch keinen Widerspruch, wenn wir davon absehen, daß wir selbst in einer späteren Publikation darauf hinweisen, daß wir nach weiteren Erfahrungen an einem noch größeren Material den Eindruck gewannen, daß bei splenektomierten, nicht erkrankten Ratten in der Leber relativ häufig Eisenmengen gefunden werden können, die an der oberen Grenze der Norm der auch bei milzhaltigen Tieren möglichen Eisenmenge stehen, ein „Befund, der zwar zahlenmäßig nicht faßbar ist, aber doch vielleicht geeignet ist, die ASHERSche Lehre über die wenigstens teilweise Übernahme der Milzfunktion durch die Leber zu stützen“. Wir möchten an dieser Anschauung auch heute noch festhalten, sofern man unter dieser Milzfunktion lediglich die Stapelung von Eisen versteht, welches nach Splenektomie in der Milz nicht mehr gestapelt werden kann, ohne daß man in dieser Retention einen Zweckvorgang in dem Sinne erblickt, daß dieses Eisen für den Hämoglobinaufbau, für die Erhaltung des Eisenbestandteiles des Organismus usw. zurückgehalten wird. Es kann sich auch um unbrauchbare Eisenschlacken handeln. Daß es bei Tieren, welche in ihrer Milz histologisch darstellbares Eisen aufweisen, nach der Entmilzung irgendwo anders zur Ablagerung dieses, vielleicht brauchbaren, vielleicht unbrauchbaren Eisens kommt, ist a priori ebenso zu erwarten, wie die Tatsache, daß dieses Eisen auch in den anderen Zellen des sog. reticuloendothelialen System aufscheint. Die von uns auf Grund des obigen Eindruckes vielleicht vermutete, geringfügige Eisenverschiebung dürfte mit der von LEPEHNE beschriebenen schweren Siderose in keiner Weise in Parallele gesetzt werden und wir können nicht zugeben, daß dieser Befund im Sinne von ASHERS Theorie einer Eisenmilzfunktion ausgewertet werde. In einer späteren Mitteilung berichteten wir über prinzipiell gleichartige Befunde bei Tauben. Wenn wir von einer starken Vermehrung des Lebereisens in der ersten Woche nach der Splenektomie absehen, welche, wie später noch ausführlich diskutiert werden soll, in der bei diesen Tieren bei der Splenektomie fast unvermeidlich gesetzten Blutung in die freie Bauchhöhle ihren Grund hat, so fanden wir in der zweiten, vierten und achten Woche nach dem Eingriff normale Verhältnisse, wir gewannen sogar den Eindruck, daß der Eisengehalt jetzt vielleicht sogar unter der Norm lag. Diese Untersuchungen sind um so beweisender, als sie gleichzeitig mit chemisch quantitativen Untersuchungen über den Eisengehalt der Leber nach Splenektomie angestellt wurden und sich hier durchaus übereinstimmende Resultate ergaben (siehe unten).

Wir verfügen heute auch über neue Befunde bei Kaninchen, auf die wir später noch einmal zurückkommen. Hier sei über den histochemisch nachweisbaren Eisengehalt nach Entmilzung bei diesen Tieren das Folgende festgestellt.

Die Tiere wurden in einer ersten Versuchsreihe 1, 2, 4, 8, 12 und 24 Wochen nach dem Eingriff, und zwar in Gruppen zu 2 und 4 Tieren auf ihren histologischen Eisengehalt der Leber untersucht, und es wurde hierbei gefunden, daß sie einen normalen minimalen Eisengehalt aufwiesen, ausgenommen vier Ratten; die drei Wochen nach der Entmilzung untersuchten Tiere ebenso wie ein acht Wochen nach dem Eingriff untersuchtes Tier zeigten eine starke Siderose. Diese fand unserer Überzeugung nach ihre Aufklärung aber darin, daß zwei gleichzeitig aus dem gleichen Bestand gekaufte Kontrolltiere sich nicht anders verhielten. Es war anzunehmen, daß es sich hier um seinerzeit unter besonderen Bedingungen gestandene, vielleicht sehr eisenreich gefütterte Tiere handle. Um einer eventuell anderen Interpretation die Spitze zu bieten, legten wir eine neue Versuchsserie an Kaninchen an, kontrollierten den Eisengehalt in der 1., 2., 4. und 8. Woche und fanden bei diesen und bei den Kontrollen ausnahmslos fast eisenfreie Lebern.

Wir können somit heute zusammenfassend sagen, daß bei der Ratte, dem Kaninchen und der Taube und, wenn wir die Literatur berücksichtigen, beim Affen eine sichere Eisenanreicherung in der Leber nach Splenektomie histologisch nicht nachgewiesen werden kann. Wir treffen aber im Meerschweinchen eine Tierart, welche scheinbar eine Ausnahme von der Regel bedeutet. Es hatten zwar LEPEHNE und HIRSCHFELD, auch CHEVALLIER bei diesen Tieren eine Vermehrung des Lebereisens nicht finden können, wir selbst müssen aber über Experimente berichten, die Gegenteiliges zeigen. In Versuchen, in welchen neben Kontrollen an Meerschweinchen 1, 4, 6, 8, 12 und 20 Wochen nach der Entmilzung der Eisengehalt der Leber histologisch bestimmt wurde, fanden sich in der 8. Woche geringe, in der 12. und 20. Woche aber beträchtliche Mengen von Eisen. Inwieweit diese Befunde im Sinne der allgemein anerkannten Lehre der Eisenfunktion der Milz verwertet werden dürfen, soll bei der Diskussion der chemisch-quantitativen Bestimmungen erörtert werden, auf die wir im nächsten Abschnitt übergehen.

B. Chemisch-quantitative Untersuchungen.

Wir erinnern daran, daß TEDESCHI schon mit quantitativ-chemischen Methoden gearbeitet hat (s. oben), und daß er bei Kaninchen und Meerschweinchen eine Vermehrung des Lebereisens nach Splenektomie behauptete. Aus der Literatur müssen wir auch die Arbeiten von PANA und FREYTAG anführen, die gegenteilige Befunde erhoben. In neuerer Zeit haben sich einerseits ASHER und seine Schüler und andererseits wir selbst wieder mit dieser Frage befaßt und es erschienen aus beiden Lagern eine Reihe von Arbeiten mit gegensätzlichen Befunden. Ordnen wir die bis jetzt mitgeteilten und die von uns in der letzten Zeit neu erhobenen, noch nicht publizierten Befunde nach den verschiedenen Tierarten, so ergibt sich folgendes:

a) *Untersuchungen an Ratten.* ASHER und TOMINAGA studierten den Eisengehalt von Leber und Niere bei entmilzten weißen Ratten und fanden hierbei einen wesentlichen Anstieg gegenüber der Norm. Während bei fünf Normalratten durchschnittlich 0,618 mg Eisen pro Gramm Leber und 0,358 mg Eisen pro Gramm Niere gefunden werden, zeigen vier milzlose Ratten in 1 g Leber den durchschnittlichen Gehalt von 0,923 mg, in 1 g Niere 0,880 mg Eisen; es schein

somit neuerdings erwiesen, so resümieren die Autoren, daß die Leber für die ausfallende Milz kompensatorisch eintrete, und es sei der erhöhte Eisenwert in der Niere bei splenektomierten Tieren so zu deuten, daß die Niere deshalb mehr Eisen enthält, weil sie nach Verlust der Milz mehr Eisen als normal ausscheidet. Die von LEPEHNE auf histologisch-chemischem Wege gefundenen Resultate schienen sich daher voll zu bestätigen. Eine genauere Analyse der Arbeit der beiden Autoren hat aber einen von uns (LAUDA) aus ihr selbst erkennen lassen, daß nur jene Tiere die Eisenvermehrung nach Splenektomie aufwiesen, welche offenbar an der infektiösen Anämie der Ratten, die nach Entmilzung auftritt, erkrankt waren, und Protokollbemerkungen in der Arbeit von ASHER und seines Mitarbeiters wie „deutliche Schwäche und Anämie usw.“ ließen an dieser Annahme auch kaum einen Zweifel. ASHER und SCHEINFINKEL haben die Möglichkeit einer Interkurrenz der infektiösen Anämie mit der ihr folgenden Siderose in der Leber der Ratte später zwar nicht bezweifelt, haben aber geglaubt, daß diese Anämie das Wesentliche am Sachverhalte verdecke; die durch die infektiöse Anämie bedingte Siderose lasse die Eisenanreicherung in der Leber, die die Folge der Eisenstoffwechselstörung nach Entmilzung sei, nicht mehr erkennen. An einem größeren Material, an welchem einerseits die Blutbefunde normaler und entmilzter Ratten und andererseits der Eisengehalt der Leber verschieden lange Zeit nach der Milzentfernung untersucht wurde, konnten wir aber später eindeutig zeigen, daß der quantitativ chemisch nachweisbare Eisengehalt der Leber der Ratte eine Woche nach der Splenektomie nicht verändert ist, sofern die Tiere nicht erkrankten. Die Leber-Eisenvermehrung, die man beobachten kann, ist ausschließlich auf die interkurrente Anämie zu beziehen. Chemisch-analytische und histologische Untersuchungen gehen somit durchaus Hand in Hand.

b) *Untersuchungen an Mäusen.* Die von uns in neuerer Zeit durchgeführten Untersuchungen ergaben die folgenden, nachstehend tabellarisch zusammengestellten Resultate (s. Tab. 1). Haltung und Fütterung der Tiere, ebenso wie der Gang der Untersuchung und die chemische Methodik waren die gleichen wie in den seinerzeit über Ratten publizierten Experimenten.

Eine Diskussion der Befunde erübrigt sich. Bei den Normaltieren zeigte der Eisengehalt der Leber relativ große Schwankungen, so daß aus den gelegentlich erhöhten Werten beim milzlosen Tier Schlußfolgerungen hinsichtlich einer Milz-Eisenfunktion nicht erlaubt sind.

Die histologisch und chemisch-quantitativ gewonnenen Resultate stimmen somit überein. Zu den ersteren soll noch ergänzend folgendes gesagt werden. SCHWARZ hat die Frage, ob die Entfernung der Milz bei Mäusen eine Änderung der Speicherungsverhältnisse für das Eisen in der Leber hervorruft, auf Grund seiner Untersuchungen über den Einfluß der Ernährung auf die Eisenspeicherung der Leber und Milz (s. oben) ebenfalls verneint; sowohl bei eisenreicher wie bei eisenarmer Ernährung ergeben sich bei milzhaltigen und milzlosen Tieren übereinstimmende Resultate. Hier soll auch noch einmal auf die Befunde von M. B. SCHMIDT verwiesen werden, der bei Mäusen feststellte, daß die Splenektomie ein von den KUPFFERSchen Kernzellen ausgehendes und in die Blutcapillaren eingebautes neues Zellgewebe hervorruft, welches in der Struktur der Milzpulpa sehr nahe kommt und offenbar einen Ersatz für dieselbe darstellt und dessen Zellen in der gleichen Form wie die Pulpazellen Eisenkörper

Tabelle I. Mäuse.

	Tier Nr.	I.	II.
Normal	1	0,08075	0,08276
„	2	0,08782	0,08123
„	3	0,03584	0,03156
„	4	0,061734	0,06125
„	5	0,05718	—
„	6	0,05429	0,05336
„	7	0,04922	0,050
„	8	0,08734	0,08077
„	9	0,07348	0,06081
„	10	0,03150	0,03259
„	11	0,04730	0,04966
„	12	0,14722	0,12152
„	13	0,11518	0,10714
„	14	0,05227	0,05658
„	15	0,06391	0,06953
„	16	0,17697	0,17659
„	17	0,07487	0,06967
„	18	0,13183	0,12962
„	19	0,12996	—
„	20	0,05402	0,058
1 Woche nach der Splenektomie	21	0,0672	0,06895
„	22	0,08916	0,09121
„	23	0,17214	0,15716
„	24	0,09031	0,09873
„	25	0,21361	0,19356
„	26	0,06565	0,05914
„	27	0,17891	0,16531
„	28	0,19678	0,16778
„	29	0,03267	0,056781
„	30	0,08234	0,08971
„	31	0,08921	0,07131
„	32	0,05678	0,06387
„	33	0,17631	0,16421
„	34	0,05631	0,04112
„	35	0,18763	0,19231
2 Wochen nach der Splenektomie	36	0,21531	0,20671
„	37	0,04678	0,06234
„	38	0,06731	0,06621
„	39	0,19621	0,18731
„	40	0,24311	0,25613
4 Wochen nach der Splenektomie	41	0,05671	0,06631
„	42	0,04381	0,05831
„	43	0,15671	0,14990
„	44	0,09681	0,10671
„	45	0,08431	0,07831

enthalten, sowohl wenn die Tiere eisenarm, eisenreich oder normal gefüttert werden. Auch die nicht gewucherten Sternzellen sollen an dieser Eisenaufnahme sich beteiligen. Nach SCHMIDT hat offenbar eine Übernahme der

verloren gegangenen Milzfunktion durch die Sternzellen stattgefunden; diese Ablagerung des Eisens bleibt aber hinsichtlich ihrer Menge hinter der Leistung der Milzpulpa zurück. Nach unseren eigenen Erfahrungen war das Auftreten dieses angeblichen Milzersatzgewebes in der Leber bei splenektomierten Mäusen keineswegs konstant. SCHMIDTS Erklärung einer Milz-Eisenfunktionsübernahme durch die Leber erscheint uns nicht zwingend; wir möchten auf das bei den Rattenversuchen Gesagte verweisen, daß auch unbrauchbares Schlackeneisen, welches beim milzhaltigen Tier in den Reticuloendothelien der Milzpulpa zurückgehalten, eliminiert wird, nach der Entmilzung in anderen reticuloendothelialen Zellen festgehalten wird und daß damit die gelegentlich geringe Eisenablagerung in den gewucherten Sternzellen der Leber ohne weiteres seine Erklärung findet, ohne daß man auf eine Übernahme der Eisenmilzfunktion im physiologischen Sinne rekurriert. Im übrigen haben HUECK und SCHWARZ bei Kaninchen und Meerschweinchen nach Entmilzung knötchenförmige Endothelwucherungen in der Leber vermißt, auch wir konnten sie weder bei diesen Tieren noch bei Ratten auffinden.

c) *Untersuchungen an Tauben.* Wir haben seinerzeit den Eisengehalt der Leber bei normalen und 1—12 Wochen vorher entmilzten Tauben untersucht und hierbei festgestellt, daß die eine Woche vorher entmilzten Tauben durch einen hohen Eisengehalt der Leber auffallen. Dieses Ergebnis bestätigte anscheinend seinerzeit von ASHER und seinen Mitarbeitern angenommene vikariierende Übernahme der eisenretinierenden Milzfunktion von seiten der Leber. Wir glaubten uns aber trotz des zahlenmäßigen Ergebnisses unserer Untersuchungen zu diesem Schlusse nicht berechtigt; die Ursache der Eisenvermehrung war u. E. in dem Umstand zu suchen, daß es bei der Splenektomie wegen der besonderen anatomischen Verhältnisse fast regelmäßig zu einer stärkeren Blutung in die

Tabelle 2. Tauben-Kontrollversuch.

Tier	Zeit nach der Blut-injektion	Tier Nr.	Proben				Durchschnittswert	Histologie
Kontrolle 1 ccm ¹ 1 ccm	4 Tage	40	0,2164	0,2431	0,2121	0,2231	0,2272	Massenhaft Eisen in Klumpen in den Kupferzellen, die in großen Nestern angehäuft sind
		41	2,2871	2,1231	2,1567	2,6987	2,1664	
		42	1,8652	1,8561	1,9004	1,7213	1,8357	
Kontrolle 1 ccm 1 ccm	1 Woche	43	0,3416	0,3398	0,3486	0,3341	0,3410	Ø Diffus im ganzen R.E.S. angehäuftes Eisen
		44	0,8731	0,9136	0,9461	0,9821	0,9287	
		45	0,8961	0,8221	0,8131	0,7931	0,8311	
Kontrolle 1 ccm 1 ccm	2 Wochen	46	0,3219	0,2998	0,2991	0,3016	0,3056	Ø Spärliches Eisen in den Kupferzellen der großen Gefäße
		47	0,4671	0,4581	0,4491	0,4621	0,4591	
		48	0,2061	0,1931	0,2021	0,1968	0,1743	
Kontrolle 1 ccm 1 ccm	3 Wochen	49	0,3009	0,2671	0,2876	0,2982	0,2884	Ø Ø Ø
		50	0,1908	0,2102	0,1996	0,2005	0,2003	
		51	0,2562	0,2632	0,2732	0,2631	0,2639	

¹ 1 ccm Blutaufschwemmung intraperitoneal.

freie Bauchhöhle kommt, die zur Ursache der Lebersiderose wird. Aus äußeren Gründen konnten damals die entsprechenden Kontrollen, in welchen eine entsprechende Menge Taubenblutes milzhaltigen Tieren intraperitoneal injiziert wurden, nicht durchgeführt werden; dies wurde jetzt nachgetragen, die bezüglichen Befunde finden sich in der Tabelle 2.

Es ergibt sich, daß auch beim milzhaltigen Tier die intraperitoneale Ansammlung von Blut innerhalb der ersten Woche zu einer mächtigen Eisenspeicherung in der Leber führt, wodurch die obige Annahme, daß die Splenektomie als solche den Eisengehalt der Taubenleber nicht beeinflußt und daß die Eisenvermehrung unmittelbar nach dem Eingriff nur durch die operativ gesetzte intraperitoneale Blutung zustande kommt, als zu Recht bestehend erkannt wird.

d) *Untersuchungen an Kaninchen.* Auch an dieser Tierart wurden bisher chemisch-quantitative Untersuchungen nicht vorgenommen. Die nachstehende Tabelle gibt die von uns vorerst erhobenen Resultate wieder.

Tabelle 3. Kaninchen.

Bemerkungen	Tier Nr.	I.	II.	III.	IV.	Histologie
Normal	1	0,02136	0,02213	0,02613	—	Ø
	2	0,05671	0,05561	0,05661	0,05834	Ø
	14	0,09875	0,09917	—	—	} Leberzellen voll von kernigem Eisen
	15	0,15731	0,14321	—	—	
	21	0,08271	0,08171	0,08642	0,08442	Ø
	22	0,06561	0,06431	0,06399	0,06461	Ø
1 Woche nach der Splenektomie	23	0,05431	0,05	0,05	—	Ø
	24	0,07632	0,07545	0,07689	—	Ø
	25	0,06414	0,06127	0,06656	—	Ø
	26	0,08219	0,08025	0,08866	—	Ø
2 Wochen nach der Splenektomie	27	0,04631	0,04718	0,04621	—	Ø
	28	0,07231	0,07456	0,07270	—	Ø
	29	0,09896	0,09665	0,09715	—	Ø
	30	0,03021	0,03781	0,03211	—	Ø
4 Wochen nach der Splenektomie	10	0,20617	0,20612	0,2002	—	Leberzellen + Kupferzellen +++ ++
	11	0,19231	0,19631	0,19981	—	Kupferzellen ++
	12	0,15671	0,15511	0,15021	—	Leberzellen ziemlich positiv
	13	0,12361	0,12161	0,12070	—	Leberzellen ziemlich stark positiv
8 Wochen nach der Splenektomie	16	0,08651	0,08667	0,08231	—	Ø
	17	0,09891	0,09192	0,09777	—	Ø
	18	0,07651	0,07541	0,07545	—	Ø
12 Wochen nach der Splenektomie	3	0,06431	0,06321	0,06261	—	Ø
	4	0,04511	0,04523	0,04271	—	Ø
	5	0,07810	0,07690	0,07741	—	Ø
24 Wochen nach der Splenektomie	7	0,08560	0,08460	0,08211	—	Ø
	8	0,05040	0,05125	0,05340	—	Ø
	9	0,04890	0,09690	0,04565	—	Ø

Es fällt in dieser Tabelle auf, daß die vier Tiere der vierten Woche (Kaninchen 10, 11, 12, 13) einen abnorm hohen Eisengehalt darbieten. Hierzu muß aber bemerkt werden, daß diese Tiere aus der gleichen Zucht stammen wie die Kontrollen 14 und 15, Tiere, die ebenso hohe Eisenwerte in der Leber aufweisen. Wir müssen also annehmen, daß in dieser Versuchsserie ein Fehler vorlag — ein Fehler übrigens, der auch in den histologischen Untersuchungen aufscheint (s. oben) —, daß es sich in dieser Gruppe von Tieren also um solche handelte, bei welchen der Eisengehalt der Leber a priori durch uns nicht näher bekannte Umstände, wie Fütterung, vielleicht Haltung in Eisenkäfigen usw. auffallend hoch gehalten war. Wir konnten diese Annahme durch eine neuerliche Untersuchungsserie, welche die folgende Tabelle zeigt, bestätigen.

Tabelle 4. Kaninchen.

Bemerkungen	Tier Nr.	I.	II.	III.	VI.	Histologie
Kontrolle . . .	31	0,04561	0,04320	0,04120	—	
1 Woche . . .	32	0,06721	0,06530	0,06716	—	
1 Woche . . .	33	0,09621	0,09251	0,09813	—	
Kontrolle . . .	34	0,08751	0,08231	0,09102	—	
2 Wochen . . .	35	0,06571	0,06671	0,06613	—	
2 Wochen . . .	36	0,05231	0,05571	0,05821	—	
Kontrolle . . .	37	0,14671	0,13217	0,14819	—	
4 Wochen . . .	38	0,09831	0,10671	0,04422	—	
4 Wochen . . .	39	0,09002	0,08921	0,08731	—	
Kontrolle . . .	40	0,04167	0,04871	0,04666	—	
8 Wochen . . .	41	0,06312	0,06211	0,06890	—	
8 Wochen . . .	42	0,08712	0,09111	0,08970	—	

In dieser Tabelle, in welcher je zwei Versuchstiere und eine Kontrolle gleichzeitig untersucht wurden, ergab sich keine Erhöhung der Eisenwerte in der Leber nach Splenektomie.

Wir müssen somit feststellen, daß bei der Ratte, der Maus, der Taube und dem Kaninchen die Entmilzung von einer Eisenanreicherung der Leber, wenigstens in den untersuchten Zeitintervallen, die übrigens die in der Literatur angegebenen überschreiten, nicht die Rede sein kann, daß die beobachtete Vermehrung bei der Ratte und in einem unserer Versuche beim Kaninchen in besonderen Versuchsbedingungen ihren Grund hat und daß sich somit irgendeine Schlußfolgerung hinsichtlich der Milz als Eisenstoffwechselorgan aus derartigen Experimenten nicht ergibt.

e) *Untersuchungen an Meerschweinchen.* Wie wir in der Diskussion des histologisch nachweisbaren Eisengehaltes der Meerschweinchenleber nach Entmilzung bereits erwähnt haben, finden wir bei dieser Tierart eine Ausnahme von der Regel. Hier erhielten wir nämlich in neuen Untersuchungen die in der nachstehenden Tabelle verzeichneten Werte.

Tabelle 5. Meerschweinchen.

Bemerkungen	Tier Nr.	I.	II.	III.	IV.	Histologie
Normal	1	0,04912	0,04206	0,04254	—	∅
	2	0,05256	0,05163	0,04939	—	∅
	3	0,06258	0,06203	0,06387	—	∅
	4	0,05258	0,05782	0,05534	—	∅
	5	0,06102	0,06287	0,06123	—	∅
	41	0,03840	0,03921	0,03871	0,03961	∅
	42	0,05721	0,05634	0,05656	0,05521	∅
	43	0,07368	0,07463	0,07262	0,07163	∅
	44	0,04378	0,04838	0,04458	0,04672	∅
	45	0,06306	0,06421	0,06221	0,06531	∅
1 Woche nach der Splenektomie	9	0,02573	0,02967	0,02290	0,02436	∅
	10	0,11109	0,11541	0,09673	0,10611	∅
	11	0,04745	0,04481	0,05167	0,03903	∅
	39	0,06145	0,06543	—	—	∅
	40	0,09210	0,08145	—	—	∅
4 Wochen nach der Splenektomie	24	0,07314	0,07451	0,07611	0,07516	∅
	25	0,08831	0,08465	0,08731	0,08115	∅
	26	0,09436	0,09436	0,91211	—	∅ (vereinzelte Leberzellen +)
	27	0,15601	0,99819	0,91231	—	∅
	28	0,08712	0,08671	0,08512	—	∅
6 Wochen nach der Splenektomie	14	0,14221	0,13211	—	—	+ Kupferzellen
8 Wochen nach der Splenektomie	12	0,05678	0,05882	—	—	∅
	13	0,09781	0,09981	—	—	∅
	29	0,05671	0,06671	0,06881	—	+ Kupferzellen (sehr schwach)
	30	0,08976	0,08822	0,08654	—	+ Kupferzellen
	31	0,09981	0,09661	0,09213	—	+ Kupferzellen
12 Wochen nach der Splenektomie	6	0,15613	0,16021	0,16134	0,15998	+++ Kupferzellen
	7	0,18367	0,17962	0,28511	0,18111	++ Kupferzellen
	8	0,22051	0,24056	0,24407	—	+++ Kupferzellen
	38	0,09671	0,08991	0,09561	—	Spuren Kupferzellen
	32	0,24671	0,24891	0,23971	—	+++ besonders Kupferzellen, aber auch Leberzellen, voll feinkörnigen Eisens
20 Wochen nach der Splenektomie	36	0,25361	0,25631	0,25781	—	+++ besonders Kupferzellen
	33	0,1671	0,1701	0,1921	0,1689	∅
	37	0,06516	0,07813	0,06612	0,07015	∅

Wir finden demnach bei Meerschweinchen von der vierten bis zur zwanzigsten Woche nach der Entmilzung eine ganz wesentliche Vermehrung des Lebereisens, ein Befund, der um so mehr ernste Berücksichtigung verdient, als eine Wiederholung des Experimentes zu einem prinzipiell gleichartigen Resultat geführt hat, wie die folgende Tabelle zeigt.

Wenn die Eisenvermehrung in der vierten Woche zwar auch nicht aufscheint, so kann an den Werten der achten Woche trotz der geringen Zahl der

Tabelle 6. Meerschweinchen.

Bemerkungen	Tier Nr.	I.	II.	III.	IV.	Histologie
Kontrolle . . .	50	0,05671	0,05587	0,05684	—	Ø
Kontrolle . . .	51	0,07821	0,07351	0,07621	—	Ø
1 Woche . . .	52	0,04561	0,04821	0,04731	—	Ø
1 Woche . . .	53	0,09671	0,09821	0,09781	—	Ø
Kontrolle . . .	54	0,06432	0,09821	0,06631	—	Ø
2 Wochen . . .	55	0,08341	0,08214	0,08319	—	Ø
2 Wochen . . .	56	0,6821	0,06921	0,06789	—	Ø
Kontrolle . . .	57	0,08561	0,09261	0,08671	—	Ø
4 Wochen . . .	58	0,07821	0,07731	0,07621	—	Ø
4 Wochen . . .	59	0,08134	0,07918	0,08432	—	Ø
Kontrolle . . .	60	0,06541	0,06636	0,07123	—	Ø
8 Wochen . . .	61	0,09321	0,08971	0,08982	—	} Kupferzellen schwach +
8 Wochen . . .	62	0,13261	0,13261	0,12967	0,13056	

Versuchstiere deshalb nicht vorübergegangen werden, da sie durchaus gleiches zeigen wie die vorstehende Versuchsserie.

Wir erinnern uns daran, daß CHEVALLIER, später ASHER und SCHEINFINKEL gerade bei Meerschweinchen ebenfalls eine Vermehrung des Lebereisens nach Entmilzung behauptet haben. Wir haben seinerzeit geglaubt, daß diese Vermehrung in diesen Versuchen vielleicht damit zusammenhängen könnte, daß sich je nach der Ausbreitung des reticulo-endothelialen Systems auf verschiedene Organe bei verschiedenen Tieren Unterschiede ergeben könnten, wobei wir allerdings damals schon hinsichtlich der Versuche von ASHER und seines Mitarbeiters sagen mußten, „daß bei Berücksichtigung der geringen Anzahl der Versuche, der starken Schwankung des normalen Eisengehaltes der Meerschweinchenleber in einem Versuch und endlich des geringen Ausschlages der Eisenwerte in den Experimenten der genannten Autoren zwingende Schlußfolgerungen vorläufig nicht erlaubt erscheinen“.

Auf Grund unserer eigenen Versuche und insbesondere mit Berücksichtigung ihrer Übereinstimmung mit den früher zitierten gleichartigen Experimenten von TEDESCHI müssen wir heute eine Vermehrung des Lebereisens etwa 4—8 Wochen nach der Entmilzung bei Meerschweinchen wohl behaupten, glauben aber aus diesem Befund allgemeinere Schlußfolgerungen doch nicht ziehen zu dürfen. Wenn unter unseren Laboratoriumstieren gerade nur ein einziges ein bestimmtes Phänomen zeigt, so müssen wir bei dieser Tierart wohl die Annahme machen, daß besondere Verhältnisse obwalten, die uns vorläufig nicht durchsichtig sind; vielleicht bedürfen sie einer Erklärung ähnlich jener wie die Versuche von LEPEHNE an Ratten. Jedenfalls halten wir uns nicht für berechtigt, der Milz beim Meerschweinchen eine dominierende Rolle im Eisenstoffwechsel unter physiologischen Bedingungen zuzubilligen. Schließlich möchten wir noch darauf hinweisen, daß eine Vermehrung des Lebereisens bei Meerschweinchen, wie ASHER und SCHEINFINKEL behauptet haben, eine

Woche nach der Entmilzung nicht auftritt und die geringe Anzahl der Versuche in der Arbeit der genannten Autoren offenbar diesen Fehlschluß bedingte.

Überblicken wir noch einmal alle Eisenuntersuchungen in der Leber bei entmilzten Tieren, histologischer wie quantitativ-chemischer Natur, so müssen wir sagen, daß eine Eisenverschiebung in die Leber in der Art, wie sie als Stütze für die These einer Eisenmilzfunktion angegeben wurde, nicht nachweisbar ist. Das Meerschweinchen macht scheinbar eine Ausnahme von der Regel, wir glauben aber in der Annahme kaum fehlzugeben, daß die Eisenvermehrung hier mit einer Funktionsübernahme der Milz durch die Leber nichts zu tun hat, die Tatsache allein, daß eine Tierart die Ausnahme macht, spricht gegen diese Deutung. Die besondere Ursache, welche dem Phänomen zugrunde liegt, muß erst gefunden werden.

2. Die angeblich nach der Splenektomie vermehrte Eisenausscheidung durch den Kot.

ASHERS Schüler NAKAJAMA kam 1924 auf Grund seiner Untersuchungen an zwei Hunden über die Eisenausscheidung im Stuhle vor und nach der Splenektomie zu dem Ergebnis, daß diese nach der Splenektomie beträchtlich erhöht sei. Er fand, daß „in reinen Fällen die Eisenausscheidung sowohl bei eisenarmer Ernährung wie im Hunger, als auch bei Fleischnahrung gesteigert ist“ und erklärte eine ventuelles „Nichteintreten einer gesteigerten Eisenausscheidung nach Milzexstirpation (Fall 1) durch Umstellen der Regulationsmechanismen“, wofür er histologische Anhaltspunkte zu finden glaubte. Seine Befunde bildeten eine wesentliche Stütze der Lehre ASHERS von der Rolle der Milz als Eisenstoffwechselorgan.

IRGER überprüfte, veranlaßt durch die widersprechenden Befunde von PEARCE, AUSTIN und PEARCE, KRUMBHAAR und FRAZIER, die Ergebnisse NAKAJAMAS und konnte in seinen Versuchen an zwei Hunden die Resultate NAKAJAMAS nicht bestätigen. Die Schlußfolgerung seiner Arbeit war: „Nach den Untersuchungen, die an zwei Hunden angestellt wurden, um den Einfluß der Milzexstirpation auf den Eisenstoffwechsel zu studieren, ergaben sich keine Anhaltspunkte für eine Änderung desselben durch die Milzexstirpation“. Urin, Kot, Galle und Blut waren vor und nach der Milzexstirpation auf den Eisengehalt untersucht worden.

SCHEIFINKEL kommt auf Grund neuerer Versuche über den Eisenstoffwechsel auf die gegenteiligen Ergebnisse NAKAJAMAS und IRGERS zu sprechen, ohne für die widersprechenden Resultate eine ausreichende Erklärung geben zu können. Die Möglichkeit einer mangelhaften Technik bei den Versuchen IRGERS (Fehler in der Eisenanalyse durch Verwendung unreiner Reagenzien, Mangel an Leerbestimmungen), wird in Betracht gezogen, ohne jedoch ernstlich diskutiert zu werden. Die wahrscheinlichere Ursache für die verschiedenen Resultate beider Autoren erblickt SCHEIFINKEL in „gewissen biologischen Differenzen“. NAKAJAMA verwendete nämlich zu seinen Versuchen einen männlichen und einen weiblichen Hund. Während die Hündin fast keine Schwankung in der Eisenausscheidung vor und nach der Splenektomie zeigte, trat beim Hund eine deutliche Steigerung der Eisenausscheidung nach der Entmilzung

(von 6,659 mg auf 14,431 mg pro Tag) auf. Die Hunde IRGERS waren beide weiblichen Geschlechtes und SCHEINFINKEL stellt sich vor, daß beim weiblichen Tier noch andere, bis jetzt unbekannte Faktoren die Rolle der Milz beim Eisenstoffwechsel verdecken und daß hierin die Ursache der negativen Versuchsergebnisse IRGERS zu suchen sei. NAKAJAMA selbst führt für das Fehlen der Steigerung der Eisenausscheidung nach Splenektomie bei dem einen seiner Hunde eine interkurrente Gravidität an; es sollen ferner Unregelmäßigkeiten in der Stuhlabsetzung (Durchfälle) eine störende Rolle gespielt und sich endlich aus den histologischen Untersuchungen von Leber, Niere und Knochenmark Anhaltspunkte dafür ergeben haben, daß das Reticuloendothelialsystem dieses Hundes stärker entwickelt war und dieses daher die Funktion der Milz leichter und schneller ersetzen konnte. Daß das weibliche Geschlecht eine Ursache für das Gleichbleiben der Eisenausscheidung vor und nach der Splenektomie bei Hund I bilden konnte, wird von NAKAJAMA selbst nicht diskutiert.

Die Argumente SCHEINFINKELS sind, wie HAAM feststellte, wohl nicht zwingend; eine besondere Stellung des weiblichen Geschlechtes in Beziehung auf den Eisenstoffwechsel ist bis jetzt nicht bewiesen worden. Nach den Versuchen von TOMINAGA an Ratten haben die Ovarien keinerlei Einfluß auf den Eisengehalt der Leber.

Unseres Erachtens muß die Tatsache überraschen, daß die Behauptung der erhöhten Eisenausscheidung durch den Stuhl beim entmilzten Hund nur in einem Versuchsergebnis eines Experimentes (NAKAJAMA) eine Stütze findet, daß alle übrigen Untersuchungen zu entgegengesetzten Ergebnissen führten und daß diese Versuchsanordnung mit ihren also fast ausnahmslos negativen Resultaten nichtsdestoweniger weiterhin als eine der wichtigsten Grundlagen der Lehre ASHERS über die Milz als Organ des Eisenstoffwechsels zitiert wird. Es mag dies darin seine Erklärung finden, daß ASHER und seine Schüler für ihre These eine Reihe von anderen Befunden glaubten ins Feld führen zu können, so daß sich die obige Behauptung über die gesteigerte Eisenausscheidung im Stuhl nach Entmilzung in den Rahmen der übrigen Beweisführung einfügte und eben dadurch trotz der relativ zahlreichen gegenteiligen Befunde anderer Autoren Gewicht behielt. Untersuchungen über die Beziehungen der Milz zum Eisenstoffwechsel konnten daher an diesem, wenn auch an sich schlecht fundierten Befund, nicht vorübergehen; er forderte zu weiterer Nachprüfung heraus, wenn auch auf Grund der obigen Literaturübersicht von vornherein zu erwarten war, daß eine Wiederholung der Versuche von NAKAJAMA zu negativen Ergebnissen führen werde.

HAAM hat die Befunde an 2 Hunden neuerdings überprüft und konnte zeigen, daß die Entfernung der Milz entgegen den Befunden von ASHER und NAKAJAMA und in Übereinstimmung mit der Mehrzahl von Autoren nicht zu einer Steigerung der Eisenausscheidung im Stuhle führt.

Wir können diese Behauptung heute noch insoferne ergänzen, als wir über ältere nicht veröffentlichte gleichartige Versuche an Kaninchen und Meer-schweinchen verfügen, welche eine Vermehrung des Koteisens nach Splenektomie durchaus vermissen lassen. Die Zahl dieser Versuche ist zu gering, um Anspruch auf volle Beweiskraft zu haben; die Befunde sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle 7a. Meerschweinchen.

Tier	ante splenectomiam	post splenectomiam
durchschnittliche Eisenausscheidung in 24 Stunden		
A	1,875	1,551
B	1,375	0,970
C	0,821	0,561
D	0,928 (0,743)	—

Tabelle 7b. Kaninchen.

Tier	ante splenectomiam	post splenectomiam
A	1,971	1,877
B	2,089	1,813

Eingehende Untersuchungen über den Einfluß der Splenektomie auf die Eisenausscheidung der Meerschweinchen wurden später von NEUENSCHWANDER durchgeführt. Dieser Autor konnte eine Vermehrung der ausgeschiedenen Eisenmenge nach Entmilzung ebenfalls nicht feststellen, nur in einem einzigen Falle trat eine geringfügige Vermehrung ein, im übrigen blieb der Eisengehalt konstant oder er verminderte sich sogar ein wenig. NEUENSCHWANDER war geneigt, auch in diesen Versuchen eine neue Stütze der alten ASHERSchen Anschauung zu erblicken; er deutet sein Versuchsergebnis als Überkompensation der ausgefallenen Eisenretention nach Splenektomie durch den reticulo-endothelialen Apparat, im speziellen durch die Leber.

Mit diesem Begriff der Kompensation bzw. Überkompensation war ein neues Moment in die Diskussion getragen, mit welchem verminderte, konstante oder vermehrte Eisenausscheidung an den splenektomierten Meerschweinchen nach Belieben erklärt werden konnte. Kommt es nach Entmilzung zur vermehrten Eisenausscheidung in den Faeces, so war die Kompensation des Milzausfalles nicht eingetreten, war sie vermindert, so hatte das Reticulo-Endothelsystem bzw. die Leber überkompensiert. Für unsere eigenen oben angeführten Versuche müssen wir zur letzteren Erklärung greifen. Da unsere Überzeugung aber die Kompensation überhaupt und der Grad der Kompensation keineswegs nachweisbar bzw. abschätzbar erscheint, können wir in unseren, der ASHERSchen Lehre a priori widersprechenden Versuchen eine Bestätigung seiner Ansicht nicht finden. Bis zu einem gewissen Grade gilt dies auch für die Untersuchungen von KOJIMA, ebenfalls hervorgegangen aus dem Institut von ASHER, der NEUENSCHWANDERS Untersuchungen fortsetzte. Ausgehend von der Vorstellung, daß die Blockade des reticulo-endothelialen Systems die Kompensation oder Überkompensation des restierenden reticulo-endothelialen Systems nach Entmilzung beseitigen könnte, glaubte er an entmilzten und blockierten Meerschweinchen die eisenerhaltende Funktion der Milz in reinerer Form erweisen zu können. Nachdem er in einem Vorversuch an drei Meerschweinchen gezeigt hat, daß die Blockade an Normaltieren zu einer beträchtlichen Erhöhung der Eisenausscheidung führt (Steigerung um etwa 32, 37 und 32%), untersucht er die Eisenausscheidung vor und nach Blockade an drei Tieren in normalem und entmilztem Zustande und fand, daß das entmilzte und blockierte Tier einen bedeutenden

Anstieg der Eisenausscheidung in den Faeces aufwies, wofür seiner Meinung nach nur die Beseitigung der Überkompensation des reticulo-endothelialen Systems durch die Blockade ursächlich in Frage kommen konnte. Es ist zu betonen, daß in diesen drei Versuchen die ursprüngliche Vermehrung der Eisenausscheidung durch die Blockade am noch milzhaltigen Tier eine sehr geringe war (Steigerung um etwa 3, 6, 2%). Die von dem Autor gefundenen Zahlen, die Steigerung am blockierten splenektomierten Tier betreffend, liegen weit über den Fehlergrenzen der geübten Methodik, so daß die drei schön angelegten Versuche gewiß Beachtung verdienen. Wir möchten in ihrer Bewertung für das Milz-Eisenproblem vorläufig aber doch noch zu größter Vorsicht raten. Wenn wir bedenken, daß der zu beweisende Ausfall der Milzfunktion in diesen Versuchen vorerst durch das reticulo-endotheliale System erst angeblich kompensiert oder überkompensiert wird und wir über den Grad dieser Kompensation jeweils nichts wissen und sogar bekannt ist, daß diese Kompensation gelegentlich ausbleiben kann, wie wir oben ausgeführt haben, und wenn wir weiterhin in Betracht ziehen, daß diese in ihrer Höhe also nicht abschätzbare Kompensation wieder durch eine Blockade wettgemacht wird, die allein die Eisenausscheidung einmal stark, das andere Mal fast nicht erhöht (s. KOJIMAS Vor- und Hauptversuch), und wenn wir schließlich uns an die Unzuverlässigkeit von Blockadeversuchen überhaupt erinnern, so will es uns scheinen, daß es vorläufig mehr vom Zufall abhängen muß, ob schließlich eine vermehrte oder verminderte Eisenausscheidung im Stuhl resultiert. Die Ergebnisse eines Versuches sind allzu sehr deutbar, um als Beleg für die eisenretinierende Funktion der Milz zu dienen. Jedenfalls können uns nur drei Versuche, wie sie vom Autor mitgeteilt werden, nicht überzeugen, daß seine Deduktionen den Tatsachen entsprechen. KOJIMAS Experimente bedürfen einer kritischen Nachprüfung an einem großen Material.

Auch beim Menschen liegt über die vermehrte Eisenausscheidung im Stuhl nach Entmilzung eine Mitteilung vor. BAYER konstatierte bei einem 16jährigen Jungen, der sich beim Sturz aus der Höhe eine Milzruptur zugezogen hatte und deshalb splenektomiert worden war, unmittelbar nachher eine geringgradige Vermehrung des Eisens im Stuhl, die sich nach drei Monaten noch beträchtlich steigerte. Zu den Eisentabellen dieser ersten Mitteilung muß betont werden, daß in diesem Versuche nur eine Person als Kontrolle diente und daß die angegebenen Zahlen gewiß nicht sehr beweisend sind. Wenn BAYER aus einer täglichen Eisenausscheidung beim Entmilzten während der eisenreichen Kostperiode 5,1, 4,6, 18,6 und 16,4 mg täglicher Eisenausscheidung findet und daraus einen Durchschnitt von 11,2 mg errechnet und wenn er beim Nichtentmilzten 11,3, 26,6 und 1,0 mg während der gleichen Periode beobachtet und als Durchschnittswert die kleinere Zahl 9,7 erhält, so ist die Differenz in den Endwerten bei dem großen Unterschied der Tagesausscheidungen gewiß nicht sehr überzeugend. Die Kontrolle scheidet im Durchschnitt nur deshalb etwas weniger Eisen aus, weil einmal die tägliche Ausscheidung nur 1 mg betrug. Wenn an einem Tage 26,6, an einem anderen Tage 1,0 mg ausgeschieden werden, so ist es doch gewiß nicht erlaubt, aus nur drei Bestimmungen einen Durchschnitt zu errechnen. In der Untersuchungsperiode drei Monate nach der Entmilzung sind die Zahlen zwar überzeugender, doch scheint auch hier die Beobachtungsdauer und die Zahl der Einzeluntersuchungen viel zu klein, als daß aus diesen Befunden bindende Schlüsse gezogen werden könnten. In einer weiteren Arbeit untersucht BAYER,

ob die Milz bei der myeloischen Leukämie in ihrer besonderen Funktion als regulatorisches Organ des Eisenstoffwechsels geschädigt ist und ob es durch Röntgenbestrahlung zu einer Verschärfung der Alteration kommt. Er findet, daß die Röntgenbestrahlung beim Leukämiker wie beim Gesunden eine erhebliche Steigerung der Eisenausfuhr im Stuhl zur Folge hat und daß die relative Steigerung beim Milzkranken beträchtlich größer ist als beim Gesunden. Nachdem er in einem weiteren Versuch am Menschen die Frage untersucht hatte, wie sich die Eisenausscheidung unter Röntgenbestrahlung bei zwei Personen mit sonst gleichem Stoffwechsel verhalten, wenn der eine normal, der andere aber splenektomiert ist, und er sie dahin entschieden hatte, daß der Milzhaltige nach Bestrahlung mehr Eisen ausscheidet als der Milzlose, was seine Erklärung darin findet, daß das abgelagerte Eisen unter der Behandlung mit Röntgenstrahlen aus der Milz weggeschwemmt wurde, kommt er zu folgender Schlußfolgerung: Die Röntgenstrahlen greifen in den Eisenstoffwechsel der Milz auf dreierlei Weise ein: 1. durch Steigerung des intermediären Zellzerfalles, 2. durch funktionelle Schädigung der Milz in ihrer Eisenretention, 3. durch Mobilisation des in der Milz aufgestapelten Reserveeisens. Die Untersuchungen an drei Fällen von Morbus Banti, welche splenektomiert und auf ihre Eisenausscheidung untersucht wurden, müssen wir unter Hinblick auf die Vieldeutigkeit des Begriffes Morbus Banti übergehen. Eine kritische Beurteilung der Mitteilungen BAYERS muß darauf verweisen, daß die Zahl der Einzeluntersuchungen in jedem Falle, wie die Gesamtzahl der Fälle überhaupt viel zu gering ist, um sichere Schlußfolgerungen zu erlauben, und daß das Ergebnis von bestätigenden Nachuntersuchungen abgewartet werden muß, ehe BAYERS Resultate für die Annahme einer Eisen-Milz-Funktion mit in die Waagschale fallen.

Wir können das Kapitel mit der Feststellung schließen, daß die ursprünglich von ASHER und seiner Schule behauptete Vermehrung des Eisens im Kot nach Splenektomie bei keiner der untersuchten Tierarten zutrifft, daß diese Stütze der Lehre von der Bedeutung der Milz für die Regulation des Eisenstoffwechsels als durchaus unsicher bezeichnet werden muß. KOJIMAS Experimente am Meer-schweinchen bedürfen einer kritischen Nachprüfung an einem großen Material.

V. Zusammenfassung.

Wir haben einleitend darauf hingewiesen, daß die Vertreter der Anschauung, der Milz käme eine Funktion im Eisenstoffwechsel zu, die Milz nehme im Eisenstoffwechsel eine Zentralstellung ein, ihre Argumente in einer großen Zahl von histologischen, klinischen und experimentellen Befunden zu finden glauben, von denen jeder für sich eine bestimmte Milz-Eisenstoffwechselbeziehung nahelegt. Die Rolle der Milz, welche aber vielleicht aus den einzelnen Befunden abgeleitet werden könnte, die Leistung, welche ihr auf Grund des Befundes zugesprochen werden dürfte, ist jeweils eine verschiedenartige und dies schien uns ein Umstand, der die Besprechung des Problems so sehr erschwert. Sollten bestimmte Erfahrungen, insbesondere histologischer und chemischer Natur beweisen, daß die Milz ein wichtiges Eisendepot darstellt, daß sie im Organismus freiwerdendes oder auch von außen zugeführtes Eisen zweckmäßig retiniere und dem Organismus erhalte, so sollten andere zeigen, daß die Milz die Verwendung oder Wiederverwendung des Eisens für den Hämoglobinaufbau regle. Eine Reihe

von weiteren Befunden ließ erst in indirekter Weise eine Eisen-Milzfunktion vermuten, ohne daß sich aus diesen Ergebnissen eine wohl umschriebene Leistung der Milz ableiten ließe, Befunde, die im allgemeinsten Sinne des Wortes vielleicht eine Regulierung des Eisenstoffwechsels durch die Milz annehmen lassen. Wir unterschieden demnach eine eisenretinierende, eine eisenassimilierende und eisenregulierende Funktion der Milz.

Eine Kritik der vorgebrachten Beweisstücke muß nun vorerst feststellen, daß die Milz unter normalen und pathologischen Verhältnissen relativ große Eisenmengen beherbergen kann. Dies beweisen histologische und chemische Untersuchungen. Die Milz speichert also das Metall und wir wären demnach berechtigt, von einer eisenretinierenden Funktion der Milz, von der Milz als Eisendepot zu sprechen. Bei näherem Zusehen mußten wir allerdings feststellen, daß ein hoher Eisenwert der Milz keineswegs eine konstante Erscheinung darstellt, daß sogar manche Autoren, unter ihnen kein anderer als LUBARSCHE, geneigt sind anzunehmen, daß jede augenscheinliche Vermerkung des Milzeisens als pathologisch zu bezeichnen ist, mit anderen Worten, daß sich der Eisenstoffwechsel des Normalindividuums ohne Eisendepot in der Milz abspielt oder wenigstens abspielen kann. Es ist also auf Grund der Siderosebefunde nicht erlaubt, als allgemein gültig zu behaupten, daß die Milz als eisenspeicherndes Organ dem Organismus dauernd Eisen zur Verfügung stellt; es ist möglich, daß dies temporär unter bestimmten Bedingungen, die scheinbar an der Grenze des Physiologischen stehen, vorkommt. Hierzu muß nun allerdings bemerkt werden, daß diese eisenretinierende Tätigkeit der Milz nicht Leistung dieses Organes allein ist, daß auch Zellen anderer Organe, vor allem der Leber zu gleicher Funktion befähigt sind, manchmal in höherem Maße als die Milz. Erblickt man in der gelegentlichen Siderose der Milz also eine eisenretinierende Funktion, so ist diese weder eine obligate noch eine milzspezifische. Viel wichtiger erscheint uns aber, daß irgendwelche Anhaltspunkte für die Zweckmäßigkeit dieser Eisenretention in dem Sinne, daß das Metall dem Organismus erhalten werde, daß der Organismus bei Nichtfunktionieren des Organes etwa an Eisen verarmen würde oder daß dieses Eisen nur über den Umweg über die Milz, insbesondere für den Hämoglobinaufbau Wiederverwendung finden könnte, nicht gewonnen werden können, daß manches sogar dagegen spricht. Die Eisenarmut der Milz bei jugendlichen Individuen, also zu einer Zeit, wo der wachsende Organismus Eisen dringend benötigt, zeigt, daß die Eisendepotfunktion der Milz gerade dann in Form der Siderose nicht in Erscheinung tritt, wo wir dies am meisten erwarten würden. Das Fehlen des Eisens in der Milz beim Jugendlichen läßt eher annehmen, daß das Metall im höheren Alter eine unbrauchbare oder ungebrauchte Substanz darstellt und daß diese Alterssiderose daher keinen Beweis für eine Milzfunktion im physiologischen Sinne darstellt. Die Eisenspeicherung in der Milz wäre von diesem Gesichtswinkel aus eher einer Carminspeicherung gleichzusetzen, sie würde Eliminierung eines Fremdkörpers bedeuten, nicht aber Erhaltung des Eisens für den normalen Stoffwechsel. Auch bei der Untersuchung der Eisenverhältnisse unter pathologischen Bedingungen bei Mensch und Tier gewinnt man nicht den Eindruck, daß die Auffüllung oder Entleerung der sogenannten Eisenspeicher in der Milz in irgendeiner Parallele zu bestimmten Phasen des Eisenstoffwechsels stünden; Eisenarmut bei hämolytischen Affektionen, Wechsel des Befundes zwischen

hochgradiger Siderose und Eisenarmut bei der gleichen Krankheit scheinen dahingehend zu sprechen. Es gibt keinen Zustand, bei welchem die Siderose der Milz im Sinne einer zweckmäßigen Leistung des Organes, wie Bewahrung des Organismus vor drohendem Eisenverlust, Zurückhalten des Eisens für den Aufbau des Hämoglobins usw. zweifelsfrei gedeutet werden müßte. Man gewinnt im Gegenteil viel eher den Eindruck, daß Eisen nur dann gestapelt werden kann, wenn nicht gebrauchtes Eisen im Überschuß vorhanden ist oder wenn die reticuloendothelialen Elemente, darunter jene der Milz nicht imstande sind, das Eisen normalerweise zu verarbeiten. Demnach würde Siderose der Organe, im speziellen der Milz, Fehlleistung des Organismus im Eisenstoffwechsel bedeuten, ohne daß damit gesagt wäre, daß die Zellen, welche das schlecht verarbeitete Eisen nun ablagern, normalerweise jene sind, welche es verarbeiten. Das Beispiel der Hämochromatose zeigt so deutlich, daß Siderose keineswegs eine besondere eisenverarbeitende Funktion bestimmter Zellen bedeutet. Das Vorkommen von großen Eisenmengen läßt also allerdings an einer eisenretinierenden Funktion im weitesten Sinne des Wortes nicht zweifeln, es fehlen aber Beweise, daß diese Retention nicht pathologischen Eisenhaushalt und Eliminierung unbrauchbaren Metalls bedeutet, wonach wir nicht mehr berechtigt wären, von einer Milzfunktion im physiologischen Sinne zu sprechen. Berücksichtigen wir schließlich die modernen experimentellen Arbeiten hinsichtlich der Beziehung der Milz zum Eisenstoffwechsel, vor allem die Untersuchungen von STARKENSTEIN und WALLBACH, so gewinnt, wie uns scheint, diese letztere Möglichkeit immer mehr an Boden.

Für eine eisenassimilierende Funktion der Milz für den Hämoglobinaufbau, wie sie von ASHER und seiner Schule aufzuzeigen versucht wurde, sind unseres Erachtens zwingende Beweise nicht erbracht worden. Nicht einmal die schönen Mäuseexperimente von M. B. SCHMIDT können als eindeutig bezeichnet werden. Es fehlt eine gesicherte Grundlage für die Annahme, daß die Milz das Eisen dem Knochenmark zum Hämoglobinaufbau zur Verfügung stellt, es spricht weiterhin unserer Meinung nach alles dagegen, daß das Eisen in der Milz in das Hämoglobinmolekül aufgenommen würde, wie dies behauptet wurde. Es ist wohl an der klassischen Auffassung der intracellulären Entstehung des Hämoglobins in den unreifen roten Blutkörperchen, an der Auffassung des Hämoglobins als spezifischen Produktes der Erythroblasten und der sich dort abspielenden Eingliederung des Eisens festzuhalten. Eine eisenassimilierende Funktion der Milz ist demnach als unbewiesen zu betrachten. Die bisher allerdings durch keine Tatsache gestützte Wiederverwendung des in der Milz abgelagerten Eisens für den Hämoglobinaufbau ist wohl nicht ausgeschlossen.

Schließlich kann weder in den Untersuchungen über die Eisenausscheidung im Kot oder die Eisenvermehrung in der Leber oder die Entwicklung eines milzähnlichen Gewebes in der Leber nach Splenektomie ein Anhaltspunkt für eine eisenerhaltende Funktion der Milz erblickt werden, da diese in der Literatur niedergelegten Befunde durch Nachuntersuchungen nicht bestätigt werden konnten. Eine eisenregulierende Funktion der Milz in diesem Sinne erscheint also ebenfalls nicht bewiesen.

Die Lehre von der Eisen-retinierenden, -assimilierenden oder -regulierenden Funktion und von der Zentralstellung der Milz im Eisenhaushalt des Organismus ist als unbegründet abzulehnen.

Namenverzeichnis.

Die *kursiv* gedruckten Ziffern beziehen sich auf die Literaturverzeichnisse.

- Aaron, E. 139.
 Abderhalden, E. 339, 408, 750, 759, 788, 790.
 Abraham, G. 143.
 Abrahamson 262, 274.
 Abramson, T. 139.
 Abt, J. A. 142, 172, 619, 723.
 Achard 187, 339, 460, 551, 552.
 Achtley 358.
 Ackland, W. R. 619, 721.
 Acquaviva, A. 619.
 Acuña, M. 149, 609, 670.
 Adair, F. L. 139.
 — G. S. 342, 449.
 Adam, A. 262, 269, 270, 296.
 Adams 339, 551.
 Addyman, J. 147.
 Adelsberg 339, 519.
 Adler, H. 609, 614, 661.
 Adlersberg 187.
 Adloff, P. 620, 708.
 Adolph 1920 339.
 Adrión, W. 614.
 Adrogué 41.
 Adson, A. W. 628.
 Ahlfeld, F. 1, 15, 25, 29, 32.
 Aichel, O. 41, 67.
 Albert 606, 656.
 Albu 262, 291.
 Alder 110.
 Aldrich, J. 187.
 Alexander 41.
 — H. 143.
 Algyogyi 41, 84, 85, 99, 104.
 Allacys, H. 620, 734.
 d'Allaines 192.
 Allan, F. N. 604, 635.
 Allaria, G. B. 139, 142, 145, 166.
 Allen 363, 383, 385.
 Allerhand, H. 620, 708.
 Alliment, H. 364.
 Almond 41, 82, 85.
 Alvarez 550.
 Amatsu 750, 777.
 Ambard 187, 339, 449, 603.
 Ambialet 41.
 Ammon, v. 41, 95.
 Amoss, H. L. 604, 633.
 Anders, F. 142.
 Andersen 262, 282, 285.
 Anderson 339.
 — H. 350.
- Anderson, J. F. 604.
 Andrei, G. 609, 658, 659.
 Andrewes, C. H. 614, 615, 634, 686.
 Anochina-Iwanowa, A. P. 609.
 Anrep 339, 519.
 Anschütz 750, 772.
 Anton, G. 41, 116, 117, 118, 121, 122, 123.
 d'Anton 218.
 Antonius, E. 620, 708, 719.
 Apert 41, 70, 79, 87, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 123, 125.
 Appelberg 769.
 Appleton, J. L. 620, 704, 710, 740.
 Arago 624.
 Arai 265, 272, 273.
 Araki 339.
 Arborelius 339.
 Aristophanes 41.
 Armand-Delille, P. F. 137, 339.
 Armanini, C. 606, 656.
 Armstrong, R. R. 606, 654.
 Arndt 41, 45, 52, 61.
 Arnold 750, 759.
 — A. 41, 57.
 Arnovlyevitch 339.
 Aron, H. 148, 169, 181, 184.
 Arthus 373.
 Asada 340, 456.
 Aschenheim, E. 148.
 Ascher 187, 188, 218.
 Aschner, B. 41, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135.
 Aschoff 661, 671, 687, 750, 761, 771.
 Ascoli 750, 759.
 Ashby, W. 626, 627.
 Asher 750, 751, 779, 780, 781, 782, 783, 791, 792, 794, 798, 799, 800, 802, 806, 808, 813.
 Askanazy 751, 773, 787.
 Askgaard 342, 596.
 Assmann, H. 41, 79.
 Asteriadès, T. 620, 720.
 Atchley 340.
 Atgier 41.
 Atkinson 340, 447, 457.
 Attell 459.
 Aub, J. C. 340, 360, 432, 433, 501.
- Aubertin 751, 770.
 Aubineau 46, 127.
 Auer 377.
 Auerbach 262, 272.
 Ausin 409.
 Austin 345, 457, 751, 782, 807.
 — J. H. 340, 363, 368.
 — L. T. 620, 712.
 d'Autem, L. 187.
 Avery 631.
 Awanow 364.
 Ayman, D. 610, 670.
 Azcoitia, L. 139.
 Azerad 187.
- Babak, E. 1, 15, 17, 23, 25, 34.
 Babes 751, 771.
 Babès, V. 41, 123.
 Bach, E. 41, 54, 59, 79.
 Bacharach 263, 264, 274, 276.
 Bachmann, H. A. 148, 178.
 Back, H. 620, 711, 724.
 Backman 41, 93.
 Backus 345, 413, 512.
 Baden 724.
 Baehr, G. 609, 610.
 Bär, A. 606.
 Baer, R. 756, 761, 763.
 Bärtelein, K. 604.
 Baetzner, W. 615.
 Bagg 125.
 Baginsky, A. 1, 15.
 Baglioni, S. 1, 8, 14.
 Bahr 348.
 Bahrdt 263, 294.
 — H. 41, 70, 116, 118, 119, 121.
 Baiado 41.
 Baird, A. 368.
 Bakaltschuk 340.
 Baldenweck 41, 84, 86, 87.
 Ball, B. 620.
 Ballmann 75.
 Bamatter 751, 773.
 Bang, S. 620.
 Banting 340, 449.
 Banu 139.
 Barach 340, 458, 552.
 Baranski 187.
 Barbé, P. 616.
 Barber, H. W. 620, 711, 724.

- Barcroft 751, 777, 780.
 — J. 340, 358, 386, 404, 417, 418, 451, 462, 524, 533, 566, 569, 580, 582, 599, 600.
 Bardet, G. 41, 126, 128, 130, 131, 133.
 Bargaen, J. A. 610, 620, 703, 713.
 Bariety 187, 188.
 Barkan 751, 789.
 — G. 41, 111.
 Barker 187, 234.
 — L. F. 620.
 Barnes, A. R. 622, 713.
 Barnett 267, 273, 275.
 — de 341, 449.
 Baronas 59.
 Barr, D. P. 341, 363, 400, 404, 432, 438, 462, 463, 466, 537, 592, 593, 594, 600.
 Barré, J. A. 41, 103.
 Barrier 187, 191, 194, 230, 233.
 Barringer, T. B. 353.
 Bartels 41, 79.
 Barthe, L. 188.
 Basch, K. 2, 23.
 Bass 594.
 Battler, P. 610.
 Bauer 188, 218.
 — J. 41, 81, 110, 112, 188.
 Baumann 281.
 Baumgärtner, K. H. 41, 116, 117, 118, 121, 122, 125.
 Bayer 158, 218, 751, 789, 791, 810, 811.
 — G. 2.
 Bayle, de 347.
 Bayliss, J. 186, 341, 345, 368, 584, 586.
 Beams, A. J. 344.
 Beaton, Th. 620, 675, 721.
 Beattie, J. M. 615, 675, 689.
 Beaumont, W. M. 41, 77.
 Becher 188, 217.
 Beck, H. G. 41, 128, 130, 131, 132, 133, 135.
 — Otto 137.
 Becker 606, 651, 652, 653.
 — J. 620.
 — M. 609.
 Beckman 347.
 Beddard, A. P. 341, 448, 462.
 Bedell, A. J. 41, 95, 98, 108, 620, 723.
 Bednar 67.
 Beebe 341, 516.
 Beeler, Carol 623, 712.
 Behneman 356.
 Behr, C. 41, 83, 86, 97, 103, 104, 106, 107, 108.
 Behring 639, 640.
 Beitzke 606, 610, 643.
 Belák 751, 787.
 Belitrandi 188, 209, 221, 223, 229, 242.
 Belk, W. P. 615, 682.
 Bell, E. T. 610, 615, 690.
 Benzür, J. 615.
 Bendix, Bernh. 137.
 Benedict 340, 341, 358, 432, 456, 570.
 — F. G. 341.
 — S. R. 361.
 — W. L. 620, 670, 713.
 Benedikt, M. 41, 63, 84, 91.
 Benell 356.
 Bennati 341, 511.
 Bennett 341, 504, 594.
 Béno 41, 116, 117, 119, 120, 122.
 Benthin 606, 646.
 Berberich, J. 2.
 Bergeim 263, 274.
 Berger 217, 221, 230, 242.
 — B. 188.
 — E. 188, 189, 610, 660.
 Bergmann, G. v. 615.
 Berkeley 341, 516.
 Berkhan 41, 95.
 Bernard 341.
 — Claude 550.
 Bernhardt 196.
 — H. 41, 128, 130, 132, 133, 134, 135.
 Bernheim 188, 192, 207, 211, 225, 241, 242, 258.
 Bernstein 582.
 Bert, Paul 341, 372, 400, 524, 526, 527, 531, 532.
 Bertolotti 41, 53, 69, 73, 74, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 85, 86, 87, 92, 93, 94, 96, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 126, 128, 130, 131, 132, 133, 134, 135.
 Bertram 42, 97, 100, 101.
 Besançon, J. 378.
 Besnard 188, 195.
 Bessau, G. 2, 36, 136, 150, 151, 154, 163, 166, 168, 175, 177, 270.
 Best 340, 449.
 Besuch, H. 620.
 Bethe, A. 2, 6.
 Bettmann 724.
 Beumer 153, 171.
 Beverley, D. A. 611, 669.
 Bezaçon 341.
 Bianci 188.
 Bianchini, A. 42, 116.
 Bickel, G. 610.
 Biedermann 188, 211.
 Biedert 267.
 Biedl 341, 516.
 — A. 42, 126, 127, 128, 129, 131, 133, 135.
 Bieling 620, 651, 708, 717, 730.
 Bier, A. 610, 669.
 Biermer 606.
 Bierry 364, 453.
 Bigger, J. 606.
 Bigot 42, 82, 86, 87, 113, 116, 128.
 Bigwood 341, 342, 460, 466, 502, 507, 591, 592.
 Bilida 360.
 Billings, F. 620, 695, 696, 708, 749.
 Billman 342, 345, 584.
 Binet 339, 367, 551.
 — Léon 342, 533, 552, 582, 583.
 Bing 266, 274.
 Binger 340, 342, 347, 353, 434, 435, 458, 551, 554.
 Bingold, K. 606.
 Biondi 751, 763, 787.
 Birk, W. 139.
 Birkhaug, K. E. 604, 605, 615, 631, 632, 633, 636, 637, 640, 680, 681, 682, 683.
 Birley 342, 533.
 Birnbaum 345.
 Bisgaard, Axel 342, 508, 596.
 Bisch 192.
 Bissel 263.
 Bith 264.
 Bittorf 610, 671.
 Bixby, B. J. 625, 725.
 Bizzozero 751, 771.
 Bjerlöw 342, 582.
 Blalock 352, 582.
 Blanco, V. L. 145.
 Blauberger 263, 267, 291.
 Bleyer 188, 211, 213, 217, 242, 245.
 Bliss 342, 604, 633.
 Bloch 753, 772.
 Block, W. 144.
 Bloom, G. J. 145.
 Bloomfield 355.
 Blühdorn 263, 334.
 Blum 188, 195, 197, 228, 236, 242, 753, 772.
 — L. 342, 449, 450, 453, 454, 460, 514, 603.
 Blumenfeld 81.
 Blumer, G. 610.
 — H. 136.
 Boas 58, 267, 359, 514.
 Bocher 361, 585.
 Bock 342, 354, 364, 404, 449, 453, 458, 537, 580, 581.
 — A. V. 340, 342, 349, 354, 360.
 — H. E. 606.
 Bockelmans 342, 455.
 Bodenheimer, W. 139.
 Bodensab, R. 615.
 Boecker, P. 751, 759, 760, 761.
 Boenheim, F. 42, 128, 130, 135.
 Boennecken, H. 620.
 Boer, de 342, 410, 411.
 Börner, R. 144.

- Boerner-Patzelt 751, 775.
 Böttner, A. 615, 620.
 Bogendörffer, L. 263, 272, 273, 610, 625, 657, 660, 667, 668.
 Bogert 343, 533.
 Bohn 188, 218, 249, 256, 259.
 Bohr, C. 343.
 — v. 343, 399, 400, 418.
 Boidi 116.
 Bojarskaja, W. 625, 717.
 Bolk, L. 42, 67, 68.
 Boltanski 187, 188.
 Bonabae, B. 42.
 Bonciu, O. 610, 657.
 Boncourt 42.
 Bondy, O. 606, 607, 642, 643.
 Bonn, F. L. 614, 657.
 Bonniger 343, 456.
 Boone 265, 273, 309.
 Boothby 343, 363, 433, 571, 572, 574.
 — W. M. 343.
 Boots, R. H. 618.
 Borchardt 619.
 Bornstein, A. 343.
 Borowsky, M. P. 34.
 Borrino, A. 148.
 Borson 751, 771.
 Borutteau 378.
 Bosc 623.
 Bostock, J. 42.
 Bouckaert, J. J. 343.
 — J. P. 343, 378.
 Boulanger 363, 597.
 Boulenger 364.
 Bouquentin 189, 255.
 Bouquier 49, 116, 119, 120, 121, 122.
 Bourdillon 343.
 Bourgeaud 348, 583.
 Bourgeon 188.
 Bourguignon 343, 365, 512.
 — G. 343.
 Bourne, G. 343, 557.
 Bourneville 42, 80, 84, 90, 92, 95, 100, 104, 105.
 Bouthilier 582, 583.
 Boycott 343, 534, 547, 751, 771.
 — A. E. 343.
 Boyer 195.
 Bozenhard 218.
 Bracht, E. 615, 687, 689.
 Brailsford, J. F. 620, 719.
 Branch 342, 554.
 Brandt, K. R. 145.
 Brass 751, 775.
 Brauss 759.
 Brav, A. 42, 96, 98, 101, 102, 103.
 Bray 357, 545.
 Brennemann, Jos. 145.
 Bretkin 364, 505.
 Breuer, J. 354, 372, 377, 380.
 Brever, van 596.
 Briggs, A. P. 343, 347, 394, 592, 598.
 Brinkman 343, 515, 516.
 Broca 78.
 Brock 188.
 — S. 624, 712.
 Brocklehurst 343.
 Broderick 620.
 Brodie 566.
 Broge 128.
 Bronson 42, 89.
 Brooks, H. 620, 748.
 Broth, H. 188.
 Brow 342, 347, 554.
 Brown 266, 288, 343, 434, 435, 515, 656.
 — A. 147.
 — J. H. 607.
 — R. O. 620, 713.
 Brown-Séguard, E. 2, 5, 343, 376.
 Bruce 178.
 Bruckner 188.
 Brüggemann, A. 620, 748.
 Brühl 139.
 Brugsch 125, 343, 456.
 Bruin de 42, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124.
 Brulé 752, 770.
 Brunn 188, 203, 211, 217, 220, 225.
 Brunquist 356.
 Bryant, C. K. 620, 710.
 Bublitschenko, L. 607, 647.
 Buchanan 546.
 Buchband, M. 605.
 Buchholz 263, 272, 273.
 Buckley-Price 620.
 Büngeler 751, 756, 761, 762.
 — W. 610.
 Bürker, K. 343.
 Bürgers 646.
 Bulger 343, 348, 416, 453, 458, 513, 519, 589, 590.
 — Harold A. 363.
 Bulleid, A. 621, 711.
 Bulliard 724.
 Bullinger, F. 42, 106.
 Bumm, E. 605, 607, 654, 655.
 Bumpus 712.
 — jr. H. C. 621.
 — H. C. 624.
 Bunbury, D. E. 144.
 Bunge 751, 765, 766, 783.
 Bunje 343.
 Bunzen 371.
 Burbank, R. 615.
 Burckhardt 607.
 Burdin 400.
 Burns 344, 516.
 — H. A. 621, 747.
 Burth-White, H. 606, 607, 646, 649, 650.
 Burwell 576.
 Burwinkel 188.
 Bussel 187.
 Bussola 42.
 Buttenwieser, S. 139.
 Butterfield 344.
 Butterworth 42, 63, 98.
 Buttler 45, 104, 723.
 Buys de, L. R. 145.
 Bytsch, L. 148.
 Cachera 368, 378.
 Cadham, F. T. 621.
 Cahn 188, 221, 241.
 — L. R. 621.
 Caldwell 344, 456, 459.
 — D. 141.
 Callomon, J. 605, 640.
 Calori 42, 127.
 Calvary, M. 148.
 Calvin, J. K. 344.
 Camerer 344.
 Cameron 42, 114.
 Campbell 263, 272.
 — A. 344, 376, 392, 413, 414, 462, 463, 517, 518, 519, 552, 553, 575, 588, 593, 594.
 Camus 42, 116, 117, 119, 120, 121.
 Candia, de, G. 139.
 Canelli, A. F. 147, 163.
 Canestrini, S. 2, 13.
 Canfield, R. B. 621.
 Cannan 339, 519.
 Cannon 344, 459, 500, 501.
 Cantero 713.
 Capon, Ph. G. 621.
 Carbini 187, 218.
 Cardot 342.
 Carlier 188, 228, 236, 242, 342.
 Carnot 187, 188, 213, 426.
 Carpenter, G. 42, 114, 116, 120, 122, 125.
 — T. M. 344, 432.
 Carr, M. W. 625.
 — W. L. 145.
 Carter, E. P. 344.
 Cartia, G. 144.
 Carus, C. G. 42, 52, 72.
 Casanbar 609, 670.
 Casazza 42, 116, 118, 119, 120, 124.
 Castano 133.
 Castex 344, 433.
 Catel, W. 149, 186.
 Cathcart 344, 430, 456, 516.
 Cattell 344.
 Caulaert, van 342, 454, 460.
 Caussade, L. 42, 116, 118, 120, 122.
 Cautley 610, 670.
 Cavazzani, E. 2, 15.
 Cawadias, A. P. 615.
 Cecil, R. L. 615.
 Célice 341.
 Celler 612.

- Ceresoli, A. 610, 658, 666.
 Cetti 295.
 Chabanier 189, 207, 211, 242.
 Chabrol 189, 255.
 Chaillons 42, 128.
 Chambers 347, 592, 598.
 Chapelle, de la 630.
 Chapin, H. D. 137.
 Chaptal 454.
 Charamon 189, 255.
 Chardonneau 194, 211.
 Charlet 621.
 Charlton, T. J. 352.
 Charon 42, 84, 85, 93.
 Chauffard 197.
 Chen 639.
 Chene 14.
 Cheplin 266, 271, 285, 287.
 Chevalier 751, 767, 790, 791,
 792, 793, 794, 795, 796,
 797, 806.
 — P. Stiffel 189.
 Cheyne 383.
 Chiasserini, A. 42, 116, 117,
 118, 119, 121, 122.
 Chillingworth, F. P. 354, 391,
 392, 394.
 Chisholm, C. 136.
 — M. 144.
 Chouke, K. S. 347.
 Christ, J. 621, 735.
 Christeller, E. 751.
 Christensen 193.
 Christianssen 344, 401, 568,
 569, 576, 588, 592, 600.
 Christie, C. J. 344.
 Christophe 621, 709.
 Chvostek 513, 683.
 — F. 42, 74.
 Clark 344, 584.
 Claude 341, 344.
 Clausen 194.
 Claussen 189, 254, 255.
 Clawson, B. J. 610, 615, 666,
 678, 679, 689, 690.
 Cleaver 47, 95.
 Clément, R. 46.
 Cleveland 344, 456, 459.
 Cluzet 344, 460.
 Cmunt 621, 737.
 Coats, G. 42, 86.
 Cobb 349, 553.
 Coburn, R. 354, 456.
 Cocchi, S. 142.
 Cockayne 127.
 Cogniaux 342, 460, 502.
 Cohen 42, 128, 131, 133, 134,
 135.
 — C. 42.
 — H. 42.
 — S. 128, 129.
 Cohn, H. 610, 673.
 — M. 2, 137.
 Cohnheim 189, 197, 344.
 Cohnstein 189.
 Colard 342, 460, 502, 557.
 — A. 344.
 Coldstream, J. A. 42, 114.
 Colebrock, L. 607.
 Colebrook 369, 459, 474, 481,
 650.
 Coleman, F. 621.
 Collazo, G. und A. Gonzalez
 145.
 Colli 516.
 Collin 189.
 Collins 201, 341, 570, 605, 635.
 Collip 344, 345, 413, 457, 512,
 600, 601.
 Comby 42, 90, 95, 101, 161,
 172, 177, 181.
 Conaut 788.
 Condorelli, L. 2, 20.
 Connett 355, 600, 601.
 Constantino, G. 137.
 Conway 345, 586, 588.
 Cook, Th. J. 620, 621, 712, 714.
 Coombs 687, 689.
 Coppola, A. 42, 116, 117, 118,
 119, 120, 121, 122, 124,
 125.
 Corbett 344, 502, 537.
 Cordier 345, 442.
 Cords, R. 42, 102.
 Corrigan, M. 611, 672.
 Coryllos 345.
 Cosmettatos, G. F. 42.
 Cotton, T. 345, 358, 451, 721.
 Courbon 42, 85, 93.
 Courtney, A. M. 147.
 Courtois 197.
 Cowan, J. 610.
 Coxwell 528.
 Cramausse 2, 11.
 Cramer 344.
 Crane, A. B. 621.
 Crawford 189.
 Creutzfeld 28.
 Crile, G. W. 345, 361, 457, 458.
 Cristeller 773.
 Crocé-Spinelle 528.
 Croll 196.
 — G. 621.
 Crouzon 92.
 Crozier 263, 290.
 Cuizza, T. 607, 645.
 Cullen 345, 366, 399, 409, 410,
 412, 413, 448, 449, 450,
 456, 457, 481, 505, 507,
 508, 509, 510, 583, 587,
 588, 589, 591, 599.
 — Glenn, E. 340, 345, 363,
 367, 368, 449.
 Cullis Rendell 345.
 Cunningham, T. D. 340, 501.
 Curschmann, H. 610, 615, 657,
 659, 666.
 Curtis 189.
 Cushing, H. B. 605.
 Cushny 345, 408.
 — A. R. 3, 31.
 Cushuny 189.
 Cuvier 80.
 Cuzin 341, 511.
 Cyon, E. v. 42, 128, 135.
 Czepa, A. 620, 708, 719.
 Czekanowski 59.
 Czerny 263, 270, 273.
 — A. 136, 158, 159, 183, 184.
 — -Keller 150, 152, 154, 161,
 163, 165, 166, 167, 175,
 181.
 Dahl 128, 583.
 Dale, H. H. 345, 501, 519, 537,
 539, 540, 541, 586.
 Dam, van 343, 515, 516.
 Dane 513.
 Dange 345.
 Danninger 263, 289.
 Danziger 81.
 Darier 42, 127.
 Dautrebande, L. 345, 346, 347,
 375, 386, 390, 393, 394,
 400, 404, 405, 409, 410,
 413, 414, 415, 416, 423,
 425, 432, 433, 435, 437,
 440, 441, 442, 443, 447,
 460, 461, 462, 463, 468,
 481, 490, 500, 501, 507,
 508, 517, 522, 523, 533,
 536, 537, 549, 551, 561,
 569, 570, 571, 572, 573,
 575, 580, 582, 591, 594,
 596, 597, 599, 600.
 David, O. 189.
 Davidof 361, 588.
 Davidsohn 263, 276, 288.
 Davies, H. W. 340, 346, 347,
 360, 387, 389, 400, 404,
 405, 406, 407, 410, 416,
 434, 435, 442, 443, 449,
 460, 463, 481, 490, 512,
 513, 517, 520, 523, 535,
 554, 555, 557, 570, 571,
 572, 575, 576, 577, 583,
 594, 595, 599, 600.
 Davin 47, 59.
 Davis, B. 42, 116, 117, 118,
 119, 120, 121, 122, 124.
 — D. 610, 615, 621, 670.
 — F. A. 42.
 Debbas, E. 148.
 Debrè, R. 42.
 Decker, G. de 368.
 Dedek 2, 14, 15, 25.
 Dehler, H. 607.
 Delaville 265, 303, 342, 454,
 460.
 Delbanco, E. 605, 621, 640,
 720.
 Delcourt 346, 435, 573.
 — A. 347, 553.
 — E. 386.
 Della Volta 610.
 Delore, P. 345, 347, 442, 450.

- Denay-Rouse 529.
Denecke 613.
Denigès 347, 598.
Denies 456.
Denis 264, 272, 347, 349, 453, 515.
Denk, W. 42, 83.
Denning 189, 232.
Dennis, H. G. 143, 172.
Denzler, Ed. 43, 128, 132, 133, 135.
Depisch 621.
Derick, E. L. 614, 615, 618, 684, 685, 686.
Desfosses, P. 146, 172.
Determann, H. 621, 735.
Deutsch, G. 43, 128, 130, 131, 133, 134.
Dick, G. u. G. 629, 634, 641, 648, 652, 653.
Dide 43, 127.
Dietrich, A. 610, 660, 661, 663, 664, 665.
— E. F. 139.
Dill 189, 232.
Disdall, F. F. 356.
Ditges, H. J. 615, 685, 686.
Dixon 393.
— O. J. 621.
Dizeur, J. 43.
Dochez, A. R. 605, 631, 632, 634, 639, 640, 649, 652, 653.
Dock, G. 43, 96.
Dodd 43, 84, 85, 101, 104, 105.
Dodds, E. C. 341, 347, 404, 504, 505, 594, 595, 600.
Doggart 340.
Dohmen 363, 374.
Doisy 347, 410, 411, 592, 598.
Doll 189.
Dollinger, A. 2, 37, 43, 84, 104.
Donaggio 43, 100, 104.
Donegan 588.
Donnan 243.
Donovan, F. D. 621.
Dorfmann 43.
Dorrance, G. M. 621, 741.
Dorrell, S. A. 43.
Douglas, C. G. 344, 347, 348, 375, 383, 384, 391, 392, 401, 428, 436, 524, 539, 568, 569, 576, 588, 592, 593, 600.
Dresca 348, 554.
Dreyer, N. B. 348, 349, 415, 463, 547.
Dreyfuß, M. 610.
Drinker, C. K. 348.
Dronet 189.
Drossel 144, 146.
Dubujakowa, A. 607.
Du Bois 348.
— D. 348.
— E. 348.
— E. F. 348, 360.
- Dubois 431, 423, 433, 752, 770.
— D. 431.
— E. 341, 431.
Dubrisay, L. 43, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 124, 125.
Ducceschi, V. 2, 23.
Ducret, S. 610, 657.
Ducrué, H. 141.
Dufton, Dorothy 340.
Duhl 43.
Dumpert, V. 2, 28.
Dunn, J. S. 348.
Du Pasquier 348.
Duran 209, 228, 242, 252.
Durig, A. 348.
Duschhoff-Kesjakoff 189, 217.
Dwight 68.
Dzierzynsky 43, 114, 115.
- Eagles, G. H. 607, 631, 634, 648, 651.
Eaton, E. P. 347, 410, 411, 592, 598.
Ecker 63.
Eckerlein 2, 11, 26.
Eckhardt 243.
Eckstein, A. 2, 12, 14, 15, 18, 25, 32, 147.
Edling, L. 43.
Edouard, A. 347.
Eds, de 352, 457.
Edsall, D. L. 348.
Ege 348.
Egger, F. 348.
Eggstein 461, 501.
Egston 348.
Egtermeyer 43, 83, 86.
Eichhorn 621.
Einhorn 272, 621, 738.
Eisenman, Anna J. 363.
Eisenman 343, 348, 416, 453, 458, 513, 519, 589, 590.
— Anna J. 363.
Eitel 263, 267, 268, 269, 271, 287, 288, 289, 291, 294.
Eley, R. Cannon 605.
Elias 348.
Ellenberger 263, 289, 291.
Ellinger 189, 242, 244, 245, 259.
Ellis, A. W. M. 348.
Elschnig, A. 43, 108, 128.
Elvehjem 786.
Emerson, P. W. 149.
Emery jr. 264, 295.
Emslie, M. 146, 167.
Enders 447, 505.
Endres 348.
— G. 610.
Engel, Jos. 43, 52, 61, 67.
— St. 139, 164.
Engelbach 128.
Enghoff, H. 48.
- Ennis, L. M. 621, 719.
Enslin, F. 43, 52, 53, 57, 78, 80, 84, 96, 99, 100, 101, 104, 106.
Eppinger 189, 211, 217, 218, 219.
— Jean 752, 759, 760, 762, 769, 770, 771, 772, 775, 794, 795, 796.
Epstein 188, 189, 348, 508.
— B. 185.
Erdheim 126.
Ere 513.
Eriksen 348, 597.
Erlanger 350, 459, 500, 501.
Erlsbacher 194, 218, 230.
Eschbaum, O. 615.
Eskuchen 43, 62, 64, 80, 84, 103, 107.
Essen, H. 348.
Esser, A. 610.
Etienne 348, 583.
Ets 340, 457.
Euler, H. 621, 718, 726, 728, 746, 748.
— V. 348, 582.
Evans 345, 349, 519, 539, 540, 541, 551, 552, 586.
— A. 621.
— C. L. 349, 498, 517, 600.
— J. 43, 77, 78, 80, 84, 101, 349.
— J. S. 621.
— Lövat 550.
Ewing 349, 455, 456.
Exachquet, L. 148.
- Faber 189.
— F. 621, 733.
— H. 43, 108.
Fabry 43, 108.
Fahr, Th. 615, 687, 688.
Falloise, A. 349.
Falta 189, 621, 708.
— W. 43, 75.
Falconi 263, 284, 295, 310.
Farnès, R. 43, 126, 128, 135.
Farnet 526.
Farris, H. A. 621.
Faulkner, J. 342, 551, 615.
Faure-Beaulien, M. 616.
Fautès 789.
Fazekas 189, 207, 217, 221, 241.
Feer 43, 80, 81, 86, 87.
— E. 144.
Fehér 189, 242, 249.
Fehleisen 630.
Fehlow, W. 619.
Felcher 266, 291.
Feldstein, G. J. 142, 171.
Fels 607.
Fendrick 682.
Fenrick, E. 615.
Ferguson 264, 274.

- Fernbach 349, 397.
 Ferrari 790.
 Ferraro, F. 139.
 Ferry, U. 144.
 Fetter 340, 347, 349, 393, 416,
 452, 453, 462, 463, 465,
 490, 594.
 Feuillé 189, 339, 460.
 Fick 349.
 Fiegl 349, 453.
 Field 342, 354, 449, 580, 581.
 — H. 342, 349, 354.
 Fieldner 355.
 Fiessinger, W. 189, 209, 349.
 Filehne 349, 383.
 Filia 752, 762.
 Findlay 362, 514, 516, 517.
 Findley, P. 621, 747.
 Finger 149.
 Fini 43, 116, 117, 118, 119,
 121.
 Finkelstein 43, 74, 81, 152,
 154, 158, 162, 163, 165,
 167, 169, 175, 176, 177,
 179, 181, 183, 184, 186.
 — H. 2, 36.
 Finzi 752, 753.
 Fischer 43, 70, 189, 685, 686.
 — A. 349, 615.
 — B. 2.
 — L. 149.
 — M. H. 621.
 — Martin H. 708, 735.
 — Wasels 36.
 Fischl, R. 149, 186.
 Fiske, A. 263, 283, 349.
 Fissinger 209.
 Fitz 349, 366, 448, 449, 456,
 595, 598.
 — Reginald 367, 368.
 Fitzgerald 349, 462, 533, 534.
 Fitzgibbon, G. 606.
 Flake 517.
 Flamini 263, 267, 274.
 Flater, A. 610, 662.
 Flaum 754.
 Fleckseder 189, 197, 229, 236.
 Fleig, C. 4, 12, 23.
 Fleisch 349, 600.
 Flesch 190.
 — H. 144.
 Fletcher 349, 416, 427, 437,
 551, 600.
 — H. M. 43.
 Flohr, W. 622, 720, 744.
 Florentin, P. 605.
 Flourens 5.
 Fournoy 43, 83, 86, 107.
 Foa, G. 349, 373.
 Fodor 190, 211, 222.
 Földes 349.
 Folin 349, 456, 595.
 Folinea, G. 43.
 Foncing 369.
 Fontana, L. 610, 671.
 Fontana S. 139.
 Fontès 349.
 — Thivolle 752.
 Foote, John A. 605.
 Forbes 340, 349, 553.
 Ford, R. 43.
 Foresti, G. 43, 83, 86.
 Forrò, E. 613, 677.
 Fourneau 199.
 Fournier 116, 117, 118, 119,
 120, 122, 124, 367.
 — A. 43, 73.
 — E. 43, 73.
 Fourt 147.
 Fowell 752, 789.
 Fox, E. W. 147.
 Fraenkel, E. 687.
 Francis 638, 640.
 — jr., Th. 605.
 Frank 196.
 — A. 140.
 Franke 43, 81.
 — W. 622, 716, 717.
 Frankl, O. 140.
 Franklin, Ph. 622.
 Fraser 349, 415, 463, 500, 599,
 710, 729.
 — J. R. 349.
 Frassetto 43, 78, 79.
 Frazer 545.
 — G. C. W. 357.
 Frazier 807.
 Frazin 755.
 Fredericia 349.
 Frederico 349.
 Frédéricq, L. 376.
 Freifeld, H. 610, 665.
 Freire 45.
 Fremann, W. 621.
 Fremant 553.
 Fremont-Smith 349.
 — jr., F. 367.
 Frenkel 43, 127.
 Frensdorf 140.
 Freud 43, 116.
 Freudenberg 263, 269, 270,
 271, 277, 288, 289, 291,
 294, 301, 305, 319.
 — E. 349, 513.
 Freund 245.
 — E. 616, 657, 660.
 — R. 610, 622.
 — W. 140, 144.
 Frey 86, 190, 259.
 Freymann, G. 43, 110.
 Freytag 799.
 Fridericia 410, 507, 574.
 Friedberger, E. 610, 669.
 Friedenwald, H. 43, 98, 99,
 104.
 Friedereich 771.
 Friedländer 611, 659, 667, 677.
 Frigero 43, 128.
 Fritschen, W. 624.
 Fröhlich 190.
 Fromme, Fr. 607, 643, 646.
 Frommeherz 752, 764.
 Frugoni, C. 2, 31.
 Frumina, R. 349.
 Fuchs 43, 128, 349.
 Fürbringer 190, 197.
 Fukui 193, 206.
 Funke 668.
 Gabbi 752, 763.
 Gadelius 43, 116, 119, 120,
 121, 122, 123, 125.
 Gänsslen 44, 81, 85, 86, 106,
 109, 110.
 Gaessler, E. 607, 612, 653.
 Gage, S. H. und S. Ph. 2.
 Galenos 44, 51, 81.
 Galeotti 349.
 Galippe 46, 116, 117, 118, 119,
 120, 121.
 Gall 52.
 Gallavardin 190, 197.
 Galton 56.
 Galugareanu 349.
 Galgóczy 190, 241.
 Gambaratti 752, 791.
 Gamble 350, 366, 583.
 Gamma 773.
 Ganna 752.
 Gammeltoft 353, 404, 455,
 593.
 Gandy 752, 770.
 Ganter, R. 44, 61.
 Gardner, B. S. 622, 624, 745.
 Garland 2, 23, 24.
 Gaspari, W. 350, 358.
 Gasser 350, 459, 500, 501.
 Gatti, C. A. 44, 116, 117, 118,
 119, 120, 121, 122.
 Gaule 752, 759.
 — J. 350.
 Gautrelet 354, 367, 378, 511.
 Gebhardt 630.
 Geipel 687.
 Geneff, Sp. 190.
 Genis, L. 44, 95.
 Gennes, de, E. 347, 357.
 Gens, de 350, 515.
 Geppert, J. 350, 370.
 Gérard 199.
 Gerdine, L. 622, 713.
 Gerdner 147.
 Gerhardt 263, 315.
 Geronne 190, 207, 211, 220.
 Gerschenson, A. 140.
 Gerstley, J. R. 146.
 Gesell 350, 459, 501, 502, 600.
 Gessler, H. 610, 657, 670.
 Gessner 266, 281, 291.
 Giacosa, P. 350.
 Gilbert 369.
 Gilbert-Dreyfuß 46.
 Gilchrist 190, 347, 555, 557,
 583.
 Gildea, E. F. 342, 349, 581.
 Gilliat 350, 455, 456.

- Gini 56.
 Gins, H. A. 621, 708, 736.
 Giordano, A. S. 622, 713.
 Girndt, O. 4, 8, 17.
 Giroux 192, 757, 769.
 Giuffrida 63.
 Glahn, W. C. v. 617.
 Glaisher 524, 528.
 Gley 350.
 Gloor, H. U. 610.
 Glynn, E. E. 622, 710, 729.
 Gmelin 271.
 Gocht, H. 616.
 Goebel 367, 515.
 Gött 44, 96.
 Gogan 350, 518.
 Gohr, G. 350.
 Goiffon 263, 266, 284, 294,
 350, 575, 595, 597, 598.
 Goldberg, B. 358.
 — H. A. 622.
 Goldhamer 44, 77, 78.
 Goldmann 350, 351, 512, 513,
 514, 661.
 Goldring 190, 213, 223.
 Goldscheider 217, 616, 669.
 Goldschmidt 350, 482, 551,
 599.
 Goldstein, L. 44, 105.
 Goldzieher 95.
 Gollwitzer-Meier 350, 366,
 512.
 Goltstein, A. 350.
 Gomes, A. 622, 725.
 Gonnet 643.
 González-Alvarez, M. 149.
 Gording, R. 616.
 Gordon, A. 44, 133.
 Gotschlich 264, 271, 273.
 Gottlieb 192, 354.
 — B. 622.
 Gousset, H. 605.
 Govaerts, P. 190, 258, 350,
 430, 459, 501.
 Graamboom 752, 764.
 Grab 350.
 Grabar 342.
 Grace 350.
 Gräf, J. 616, 691.
 Graefe 219.
 — A. v. 44, 95, 96, 101, 103.
 Gräff, S. 616, 688.
 Graham 15, 264, 295, 339, 349,
 372, 599.
 — D. 623.
 — Stanley 350.
 — Brown 2, 14.
 Gram 705.
 Grandclaude, Ch. 622, 710,
 729, 739.
 Grandis 350, 501.
 Grandwitz 350.
 Grant 351, 512, 513, 514.
 — H. L. 622.
 Gratiollet 67.
 Graves, T. C. 196, 622, 721.
- Grawitz 533.
 Grayzel 264, 274, 289.
 Grazie, J. 610.
 Green 341.
 Greenwald, J. 351.
 Gregg 351.
 Greiffert 428.
 Greig, D. 44, 51, 57, 61, 62,
 63, 68, 70, 71, 74, 77, 78,
 79, 82, 84, 86, 87, 90, 92,
 96, 102, 103, 105, 107, 116,
 117, 118, 119, 120, 121,
 122, 125.
 Greiner, J. 140.
 Gremels 190.
 Greppi 264.
 Greul 190.
 Grieben, Th. 44, 96, 101, 104.
 Griffith, F. 607, 622, 648.
 Groenow 44.
 Grofs 356.
 Grollman 351, 580.
 Gromski, M. 137.
 Groß 514, 521.
 — E. C. 351.
 — L. 351.
 Grossenbacher 791.
 Grosser, P. 136, 159, 175, 178,
 180, 181.
 Großmann 190, 221, 223, 225,
 236, 241, 242, 259.
 — L. J. 622.
 Groth, A. 137.
 Gruber 410.
 Grübner 87.
 Grüter, F. 144.
 Grünberg 190, 225, 241.
 Grulle, Cl. G. 137.
 Grunke 190, 211, 225, 241.
 Grunmach 45, 53.
 Gruß 190.
 Grzybowski 725.
 Guarini, C. 44, 83.
 Guastel 352.
 Gudzent, F. 616, 692, 736.
 Gueniot 44.
 Günther, H. 44, 50, 51, 53, 54,
 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61,
 65, 70, 72, 73, 74, 77, 78,
 80, 82, 85, 86, 87, 90, 93,
 94, 98, 99, 100, 102, 103,
 106, 109, 110, 111, 112,
 114, 124.
 Gürber 351.
 Gughert 752.
 Guggert 764.
 Guglielmo, G. di 610.
 Guildal 44, 128, 132, 133.
 Guillaumin 341, 351, 357, 365,
 453, 505, 597, 598, 600.
 — Ch. O. 343, 349, 357, 369.
 Guillemard, M. H. 351.
 Guillemonat 752, 764, 765.
 Guizetti 752, 770.
 Gully 281.
 Gundel, M. 607, 656.
- Gundermann, O. 605.
 Gunn, W. 616.
 Guradze, H. 137.
 Guthrie 351, 459.
 Gyorgy, P. 349, 513.
 György 264, 275.
- Haam 752, 754, 759, 808.
 Haardt, W. 44, 86.
 Hackenthal 140.
 Haden 351.
 — R. L. 622, 709, 713, 728,
 729, 731.
 Hadjopoulos, L. G. 615.
 Hadley 710, 728, 745.
 — F. P. 626.
 — Ph. 622.
 Häbler 264, 285.
 — C. 616.
 Haecker, V. 44, 123.
 Hänel, H. 44, 78.
 Härtner 599.
 Haesler 360, 452.
 Haggard 345, 351, 399, 406,
 407, 410, 447, 456, 457,
 459, 519, 520, 534, 538,
 539, 541, 550, 553, 560,
 582, 589, 600.
 — H. 351, 354, 403.
 — H. W. 351, 352, 354.
 Haggenev 190, 217.
 Hahn 190, 211, 226, 260.
 — M. 622.
 Hainelt 264.
 Hainiß, E. 146, 148.
 Haker 352, 584.
 Haldane 190, 344, 346, 347,
 352, 375, 377, 380, 381,
 382, 383, 384, 386, 387,
 389, 391, 392, 393, 394,
 400, 401, 404, 405, 406,
 407, 424, 428, 436, 444,
 468, 507, 509, 512, 513,
 520, 524, 534, 535, 539,
 542, 543, 546, 549, 560,
 563, 566, 567, 568, 569,
 570, 572, 573, 574, 575,
 576, 588, 592, 593, 595,
 599, 600, 603.
 — J. B. S. 343, 348, 352, 451.
 512, 514, 517, 539, 595.
 — J. S. 348, 539.
 Hall 752, 763, 783.
 — F. C. 367.
 Hallac, E. L. 146.
 Halloway, T. B. 44.
 Hamada, S. 44, 100.
 Hamburger 352, 410, 411, 515.
 — R. 137, 153, 154.
 Hamilton 189.
 Hamm 607, 642, 654.
 Hammerschmidt, J. 611.
 Hamy 52.
 Hanhart 44, 64, 84, 85.
 Hannah, R. J. 137.

- Hanotte 44, 93.
Hansell 44, 128.
Hansen 44.
Hanzlik 190, 200, 225, 352, 457, 461.
Happ 752, 786.
Hardenberg 707.
Hardt, L. L. J. 622.
Hardy, M. Cr. 138.
Hare, R. 607.
O'Hare 187, 233, 234.
Harman, N. B. 44, 63, 85.
Harndt 623, 718, 728.
Harrington 353.
Harrington 365.
Harrington 352, 454, 566.
— Ch. Rob. 352.
Harris 264, 274, 340.
— J. A. 352.
— J. W. 607, 656.
Harrison 352, 582.
Harrop 340, 353, 394, 400, 462, 514, 521, 522, 582, 600.
Hart 786.
Hartman 364.
Hartmann, A. 752, 759, 760, 762, 763.
Hartoch, O. 611, 659.
Hartrich 258.
Hartwich, A. 616.
Hartzell, T. B. 610, 615, 623, 728, 733, 744, 748.
Harvey, H. D. 608, 648.
— S. C. 353, 354.
Harvier 190, 353.
Hasselbach, K. 343, 353, 399, 400, 404, 407, 409, 412, 447, 455, 457, 508, 509, 535, 574, 583, 588, 591, 593, 595, 596, 600, 603.
Hassenkamp 190, 211, 221.
— E. 611, 667.
Hastings 368, 458, 505, 514, 585.
— A. B. 340, 353.
— C. D. 353.
Hauberisser 748.
Haultain 44, 116.
Havens 365, 369, 532.
Hawk 264, 267, 270, 285, 290, 295.
Hawkins 585.
Hawley 266.
Hayes, C. M. 611, 665, 666.
Healy 353.
Hecht 190, 255.
Hedenius 264, 267.
Hedinger 110.
Heeton 386.
Heger, P. 353.
Hegler 190, 616, 676, 683.
— C. 2, 20.
Heiberg, K. A. 611, 616.
Heidelberger 353.
— Mich. 368.
Heidenhain 383, 501.
— M. 44, 66.
Heidler 607, 651, 652.
Heilborn 669.
Heilig 194, 197, 211, 217, 220, 238, 242, 245, 259.
Heim 711.
Heinelt 334.
Heinz 44, 79.
Hektoen, L. 623.
Hellendall 645.
Heller 88, 190, 263, 269, 270, 271, 277, 288, 289, 291, 294, 301, 305, 362, 455.
Hellig 254, 260.
Helling 190.
Helly, K. 752, 767.
Helmholz, H. F. 622, 623, 712, 713.
Helzer 264, 275, 276, 282, 284, 285, 286, 288, 289, 319, 320, 333.
Hemmeter 264, 267.
Henderson 345, 348, 361, 362, 381, 384, 391, 392, 394, 406, 407, 410, 440, 450, 451, 456, 457, 458, 459, 462, 500, 501, 519, 520, 537, 538, 539, 540, 547, 550, 560, 566, 574, 577, 581, 589, 594, 600, 623.
— G. 351.
— J. 351, 524.
— L. 398.
— L. J. 353, 354, 399, 409, 410, 459, 598.
— V. 403, 541.
— Y. 343, 351, 352, 353, 354, 399, 447, 459, 534, 576, 582, 603.
Henger 522.
Henning 616.
Hennings 752, 773.
Henoeh 32.
Hénocque 354.
Henri, V. 349.
Henrici, A. 623, 728, 744.
Henriques 348.
Henriquez 354, 752, 776.
Henry 371, 399.
Hensen 623, 723, 724.
Heresco 139.
Hering, E. 354, 372, 377, 380.
Herman 365.
Hermann 533.
Herr 594.
Herrenknecht 695.
Herrlinger 127.
Herrmann, O. 607, 611, 651, 652, 659, 675.
Herschenowitz, R. S. 149.
Herszky 190, 207, 211.
— P. 605.
Herter 295, 310, 311.
Herzenberg 752, 772.
Herzfeld 354, 367, 378, 511.
Herzlinger 44.
Herzog 623, 737.
— Th. 44, 80, 81, 83, 103.
Herzheimer, G. 752, 772.
Hess 264.
— A. F. 140, 354.
— Jul. H. 136.
— O. 611, 662, 668, 670.
Hesse, M. 140.
Heubner, O. 2, 15, 44, 87, 104.
d'Heucqueville, R. 148.
Heusler, K. 140.
Heuven, van 44, 101.
Heymann 190.
Heymans, C. 354, 373, 377, 378, 379, 433, 493, 603.
— F. 377, 603.
— J. 378, 379.
— J. F. 354.
Heynemann 607, 643, 644, 646.
Higgins, H. L. 341, 574.
Hildebrand, O. 44, 108.
Hilgartner 135.
Hilgers 623.
Hill 243, 340, 352, 517.
— A. V. 343, 354, 355, 404, 437, 438, 575.
— L. 355.
Hiller, R. 616, 691.
Hilton 349, 599.
Himwich 341, 438, 600.
Hink, A. 2, 29.
Hintze 752, 772.
Hippel, v. 45, 107, 121.
Hippokrates 45, 51, 81, 82, 83.
Hirsch, H. 148.
Hirschberg 45, 80, 86, 95, 96, 101.
Hirschfeld 752, 769, 788, 796, 797, 799.
Hitchcock, C. H. 615, 616, 618, 684, 686, 691.
Hitzenberger 190, 239.
Hobbler, B. R. 140.
Hobson 344, 347, 392, 453.
Hoch, W. 623.
Hochgeschurz 45, 101.
Hochrein 192.
Hochsinger, K. 45, 62, 70, 73, 124.
Hock 75, 376.
Hocker 600.
Hoder, F. 610, 669.
Högler, F. 623, 720.
Hölscher 673.
Höring 127.
Höst 191.
Hoeve, van der 45, 89, 108.
Hofbauer, L. 2, 18, 28.
Hoff 190, 256.
Hoffa, Th. 45, 116, 117, 119, 122.
Hoffer, C. 138.

- Hoffmann 190, 196, 238.
 — C. F. 752, 771, 782.
 — H. 605, 607.
 Hofmeier 190.
 Hofmeister 191.
 Hodgson, A. 146.
 Hogenauer 753, 773.
 Holl 45.
 Hollenberg 191, 217, 219.
 Hollmann, W. 623.
 Hollo 232, 355, 504, 505, 594.
 Holloway 45.
 Holman, Earl J. 146, 178.
 — W. L. 623, 710, 733, 741.
 Holt 265, 273, 309.
 Holten 191.
 Homer 51, 52.
 Hoobler, B. R. 138, 151.
 Hook, H. 2, 37, 38.
 Hooker 600, 601.
 Hooper 500.
 Hoover, C. F. 355.
 Hopcalite 545, 546.
 Hopkins 349, 416, 427, 436, 600.
 Hopmann 191.
 Hoppe-Seyler 355.
 Horning 191.
 Hospied 597.
 Hottinger 264, 282, 284, 295.
 — A. 2, 37.
 Hough 355.
 Hover 771.
 Howe 264, 267, 270, 285, 290, 295.
 — P. R. 623, 708.
 Howell, K. M. 611, 669, 672.
 Howland, J. 355, 356, 360, 454, 515.
 Hsien 368.
 Hubbard 355, 596.
 Hubert 191, 217, 221, 397.
 Hubson 376.
 Huchard 197.
 Hueck 753, 759, 760, 762, 763, 764, 766, 769, 795, 802.
 Hufner 355.
 Hülse 191.
 Huenekens, E. 138.
 Hürter 355.
 Hufner 418.
 Hufford, A. R. 625, 714.
 Huggett 355, 360, 378.
 Huguenin, B. 753, 773.
 Hulsius 45, 84.
 Humaecki 219.
 Hummarky 191.
 Humboldt 84.
 Hume 264, 272.
 Hunt, G. H. 340, 344.
 Hunter 383, 753, 763.
 — D. 45, 89.
 — W. 623, 695, 702, 720, 721, 735, 736, 749.
 Hurler, G. 45, 70, 80, 82, 85, 87.
 Hutchinson 79, 92, 115.
 — J. 45.
 — R. 45.
 Hutinel 753, 772.
 Huxley, T. H. 45, 67, 68.
 Huzella 687.
 Ikeda 2, 29.
 Ikegami 144.
 Illingsworth, C. F. W. 623, 714.
 Imboden-Kaiser 138.
 Irger 753, 807, 808.
 Irish, H. E. 142.
 Irons, E. E. 623, 708.
 Irvin 264, 272.
 Irvine, L. C. Dundas 616.
 Irvine-Jonas, E. J. M. 616, 681.
 Irving 264, 274.
 — F. C. 142.
 Isaac 191, 218.
 Isaac-Krieger 611, 659, 667, 677.
 Isbert 16.
 Ischreyt 45.
 Isola 45, 47, 104, 128, 129, 130, 132, 133.
 Issekutz 191, 199, 242.
 Istamanova, T. 611, 662.
 Iversen 191, 244.
 Ives, G. 611, 659.
 Izod 341.
 Jacki 687.
 Jaksch, R. v. 45, 126, 128, 130, 131, 133, 134.
 Jackson 362, 598, 689.
 Jacobowitz 355.
 Jacobs 355, 601.
 — M. S. 618, 681.
 Jacobsen, A. W. 605.
 Jacobwitz 515.
 Jacoby 355.
 Jacquelin, A. 612.
 Jacuet, A. 355.
 Jaenicke, W. 45.
 Jaeger 658.
 Jaffé 773.
 Jaksh, von 355, 450.
 Janney, J. H. 369, 514.
 Jannin 196.
 Jansen 45.
 Jaquet 724.
 — A. 355.
 Jarisch 355, 582.
 Jarloev 342, 508.
 Jaroschka, K. 140.
 Jaschke, R. Th. v. 2, 32, 36, 136, 140, 176.
 Jaubert, A. 613, 660, 668, 670.
 Jawein 753, 770.
 Jean 193, 213, 217.
 Jeanselme 753, 772.
 Jelges, T. 611, 670.
 Jellinek, St. 2, 23, 24.
 Jendrassik, E. 191, 196, 197, 198.
 Jentsch, E. 45, 61, 82, 85, 112, 114.
 Jephcott 263, 264, 274, 276.
 Jewesbury 45, 72, 86, 87.
 — R. C. 146.
 Jobson, de 355, 505.
 Jochalson 59.
 Jochmann 605, 616, 668, 676.
 Jochwels 219.
 Jodzis, F. J. 615, 682.
 Jötten, K. 607, 643, 654.
 Joffe 355, 412, 599.
 Johannessohn 140.
 Johansson 480.
 Johansen 191.
 John 400.
 Johnels 191.
 Johnson 267, 273, 275, 748.
 — C. N. 623.
 — S. 623.
 Jolly, J. 355.
 Jonas 345, 449.
 Jones 408.
 — E. 623.
 — N. W. 623.
 Jordan, W. H. 622.
 Jores 191.
 Joseph, D. R. 355.
 — S. 140.
 Jost, W. 143, 175.
 Jourdanet 526.
 Judd, E. S. 623, 714.
 Jürgens, R. 616.
 Jüttermann, J. L. 45, 108.
 Jungmann 191, 243, 259, 611, 660, 666, 668.
 Junius 45, 61.
 Junod 529.
 Jurukoff, B. 611.
 Justin-Besançon 368.
 Kaczorowski v. 623, 720.
 Kämmerer, H. 611, 623, 658, 743.
 Kästner, H. 144.
 Kaewel 191, 218.
 Kafka, V. 623.
 Kahane 357, 597.
 Kahn, R. 140.
 — R. H. 3, 23.
 — W. 143.
 Kaiser, H. 616.
 — A. D. 616, 681.
 Kaldewey 611.
 Kalliner 192.
 Kantorovicz, A. 623.
 Kanyo, B. 607, 650, 653.
 Kaplan, B. 606, 608, 631, 632, 636, 637, 638, 640, 651.
 Kaplinski 355.
 Karcher, J. 348.

- Kardos, G. 138.
 KarniB, F. 144.
 Karnitzky, A. O. 146.
 Karnser 355, 551.
 Kartagener 264, 281.
 Kartaschowa, F. W. 611.
 Kast 361.
 Kastner 611, 657, 666.
 Kato, T. 369.
 Katz 355.
 — L. 611, 614, 672.
 Katzenstein 264, 276, 287,
 288, 309, 319.
 Kauders, F. 348.
 Kaufmann 218.
 — O. 623.
 Kauftheil 190.
 Kay 352.
 Kaya 355, 517.
 Kayser, M. E. 138.
 Kaznelson, R. 606, 611.
 Keeton, Rob. W. 355.
 Kehrer, F. A. 3, 9.
 Keith 191, 194, 230, 232,
 356.
 — A. 3, 28.
 Kellas 352, 407, 524, 535.
 Keller 263, 270, 273.
 — A. 136.
 — T. 140.
 Keményffi 45, 84.
 Kemp, G. T. 355.
 Kendall, E. C. 356.
 Kennaway 347, 350, 352, 356,
 405, 406, 407, 455, 456,
 512, 513, 517, 524, 535,
 595.
 Kennedy, R. L. J. 623, 713.
 Kerke van 596, 597.
 Kesjakoff s. Duschkoff.
 Kestner 356.
 Kettle 689.
 Killian 640, 653.
 Kimmelstiel, P. 611, 662, 663,
 666.
 Kindler, Th. 605.
 Kininmonth 356, 582, 583.
 Kinsella, R. A. 611, 618, 665,
 666, 670, 678, 679.
 Kirchner 630.
 Kirkwood, W. D. 3, 36.
 Kirridge 584.
 Kirsten 149.
 Kisch 189.
 Klasten, E. 144.
 Klausner, F. 45, 116, 117, 118,
 119, 120.
 Kleesattel, H. 607, 649.
 Klein 191, 217.
 Kleiner, J. S. 140.
 Kleinmann 753, 765.
 Kleinschmidt 45, 63, 87, 137,
 753, 770.
 — H. 611, 670.
 Klemenziewicz 352, 584.
 Kleyn de 89.
 Kliesiecki 362.
 Klimke, W. 3, 37.
 Klinge 687, 753, 773.
 — F. 616.
 Klinger 788.
 Klinke 264, 277, 280, 281, 296,
 300, 310, 319, 334.
 Klose-Hohlfeld 137.
 Klotz 138.
 Knapp 359, 519.
 Knecht 45, 61.
 Knipping 571.
 Knitakis 359, 456.
 Klughardt, A. 624.
 Kobayashi 193, 206.
 Kobayski 191.
 Koch 750, 771.
 — E. 356.
 — E. W. 144.
 — K. 624, 631, 720.
 — W. 21.
 — W. F. 356.
 Kochler, A. E. 356.
 Koehler 356, 357, 457.
 Königer 611, 676.
 Koeppe, 356 410.
 — H. 147.
 Köster, H. 149.
 Kofman 344, 460.
 Koganei 59.
 Kojima 750, 809, 810, 811.
 Kolda, J. 140.
 Kollert 191, 211.
 Kollmer 711.
 Kopp 356.
 Koppel 264, 280, 296.
 Korányi 191, 236, 257.
 Kordenat, R. A. 624.
 Korff 243.
 Kornblum 345, 457.
 Koschiers 45, 81.
 Kouchi 191, 206.
 Kovalev, A. 140.
 Koziczkowski v. 264, 267.
 Kramer, B. 264, 283, 356,
 515.
 Krasniewski 616.
 Krasso, H. 605.
 Kraul, L. 140.
 Kraus 45, 101, 753, 773.
 — F. 616.
 — W. 45.
 Krause 191, 218.
 Krauß 356, 448, 536.
 Kreglinger 344.
 Kreiblich 356, 450.
 Kreidler, W. A. 611, 616, 678.
 Kremer 369, 583.
 Kretschmer, E. 45, 85.
 Kreuter 797.
 Kreyenberg, G. 45, 73, 105,
 124.
 Krieger 138, 186.
 Krischner, H. 611.
 Kritzler, H. 143.
 Krönig 607, 646.
 Krogh 392, 394, 395, 420, 569,
 570, 582.
 — A. 343, 356, 375, 573.
 — August 356.
 — M. 356, 375, 394, 395.
 — Marie 356, 394.
 Krogius, A. 611, 616, 677.
 Krone, W. 617.
 Kroner, J. 617, 624, 723.
 Kronfeld 624, 719.
 Krückmann, E. 617, 624, 724.
 Krüger 753, 764, 765, 766.
 Krumbhaar 755, 807.
 Krukenberg, H. 3, 32.
 Kruse 56.
 Krzysztalowicz 725.
 Kuczynski, H. 612, 660, 661.
 Kuczynsky, M. 753, 763, 764,
 769, 771.
 Kühn 218.
 Kühne 191.
 Kühnowa 23, 34.
 Kürten 612, 672, 673.
 Küster 788.
 Küstner 45, 72, 95, 105.
 — H. 607.
 Küttner, K. 45, 62, 72, 74, 79,
 80, 87, 114.
 Kühr 356.
 Kulcke 191, 211, 217, 220.
 Kuliga, P. 143.
 Kuljabko 3, 21.
 Kulka, E. 607, 656.
 Kund 192, 202.
 Kundrat 91, 753, 761.
 Kunkel 753, 767.
 Kunz, H. 607, 649, 650.
 Kurozawa 191, 206.
 Kußmaul 356, 374, 448.
 Kuthy 366, 480.
 Kuzewicki 612.
 Kysin 191.
 Laasche 612.
 Laband, F. 624.
 La Barre 357, 370, 460, 461,
 501, 502.
 Labbé 191, 264, 456, 572.
 — M. 357.
 — Henri 357.
 Lachlan 343, 515.
 Lackum, W. H. v. 620, 713.
 Ladon, A. 354, 493.
 Lampe 612, 657, 666.
 Lage-Fr. 45, 103, 104.
 Lagrange 357.
 Lahousse 357, 501.
 Laidlaw, P. P. 345, 501.
 Lamb 357, 545.
 Lambie 191, 347, 449.
 La Mer 357.
 Lamers 608, 642.
 Lamprecht 191.
 Landau 191, 661.
 Lande 610.

- Landette 624, 739.
 Landgraf 624, 695.
 Landsberger, R. 45, 70, 81.
 Landsfield 631.
 Lane 108.
 La Née 192.
 Lange 191, 211.
 — C. de 613, 670.
 — W. 45, 127, 128, 130, 131, 134.
 Langendorff 357, 383, 424.
 — O. 3, 5, 6.
 Langer, H. 148.
 Langley 357, 378.
 Langmann, A. G. 45, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 124.
 Langstein 137, 166, 178, 264.
 Lankford 135.
 Lannelongue 108.
 Lantuéjoul 45, 79.
 Lanzenberg 405.
 Lapique, L. 357, 752, 753, 762, 764, 765.
 Laquer, A. 356, 617.
 Larsen 97, 98, 99, 101, 342, 362, 596.
 — H. 45.
 Lascano, J. C. 146.
 Lash, A. F. 608, 651, 653.
 Laspeyres 753, 774.
 Lathrop 342, 581.
 Lathrope, G. H. 624.
 Lauer, A. 141.
 Lauda 753, 754, 759, 763, 768, 774, 781, 787, 797, 800.
 Laulanié 357.
 — Plantefol 564, 565.
 Laurence 45, 126, 127, 133.
 Lautier, M. 617.
 — R. 617.
 Lavergne, V. de 605.
 Lazarus-Barlow, P. 617.
 Lázló, A. 607, 650, 653.
 Leake, C. 357, 457.
 — E. 357, 457.
 Leathes 594.
 Leber 45, 101, 127.
 Le Blanc, E. 357.
 Leblanc 191, 339, 551, 552.
 Lebermann 191, 264.
 Lebert 189, 209, 211.
 Le Bourdelles, B. 617, 677.
 Lecène 192.
 Lederer, R. 137, 148, 152, 154, 158, 163, 164, 166, 167, 168, 170, 171, 175, 178, 183, 184.
 Lee 55, 343, 363, 416, 453, 458, 513, 519.
 — Carter 363.
 Leede 671.
 Leenhardt 454.
 Lefevre, J. 357.
 Leggett 359, 514.
 Lehfeld, H. 614.
 Lehmann, C. 3, 7.
 — W. 612, 624.
 Lehdorff 45.
 Lehnert 754, 770.
 Leichtentritt 617.
 Leimdörfer, A. 364, 450, 462, 504.
 Lejard 192.
 Lelong 192.
 Le Lorier 148, 357.
 Lemaire, H. 357.
 Lematte 357, 597.
 Lemert 430.
 Lemerie 192, 258.
 Lemort 346, 350, 432, 554.
 Lemos, M. 45, 75.
 Lendel, E. 619.
 Lenhartz, H. 605, 612, 668, 676, 694.
 Lenhossék, v. 46, 67.
 Lenoble 46, 127.
 Le Noir, P. 612.
 Leonard, G. F. 604.
 Leonardo 218.
 Leonhard 243.
 Lepehne 754, 759, 760, 774, 775, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 806.
 Lépine 192.
 Lereboullet 138.
 Leri 46, 86.
 Lerner, M. L. 46.
 Lesbre 622, 710, 729, 739.
 Lescoeur 357, 566.
 Leschke, E. 617.
 Lesné 357, 513.
 — E. 46, 116, 119, 144.
 Lestocquoy 358, 515.
 Leuthardt 264, 280, 283, 296, 300, 310, 319.
 Levaditi, C. 617, 677.
 Levêque 192.
 Levi 358.
 Levinson 348, 597.
 Levy 358, 586, 654.
 Lewandowski 358, 378.
 Lewashev 496.
 Lewatchew 358.
 Lewin, J. E. 754, 760, 761, 762.
 — Ph. 46, 81, 83, 84, 85, 86, 98, 103, 105.
 Lewis 243, 358, 462, 551.
 — K. M. 606, 635, 675.
 Lewys 451.
 Leyden, v. 675.
 Lian 192.
 Libmann, E. 605, 612, 657, 668, 673, 674.
 Lichtheim 189.
 Lichtwitz 192, 257, 258.
 Lieben 192.
 Liebermann, A. v. 617, 624, 724.
 Liègeois 454.
 Light 350, 482, 551, 599.
 Liljestrand, G. 342, 348, 355, 358, 580, 582, 600.
 Linder 365, 453.
 — G. C. 365.
 Lindhard, J. 353, 356, 358, 360, 392, 535, 574, 580, 582, 586, 595, 600.
 Lingelsheim v. 631, 646.
 Linser 612, 668.
 Lintz 359, 514.
 Lipinski, W. 140.
 Lipsky 754.
 Lisser, H. 46, 128, 130, 134.
 Litten 612, 675, 682.
 Little 87.
 Litzner 192.
 Lluria 624.
 Lod 340.
 Loeb 358, 601.
 — J. 3, 5, 6, 358, 513.
 — R. 358.
 Loebel, R. 616.
 Loeffler, K. 624, 708, 718, 726, 728.
 Löffler 192, 222, 264, 275, 276, 282, 358.
 Löhlein, M. 612.
 Loeser 608.
 Loevenhart 356, 358.
 Löwenberg, W. 625.
 Loewenhardt, F. E. R. 612.
 Loewenstein, W. 617.
 Loewy, 358 391, 392, 418, 480, 524.
 — A. 350.
 Lombroso, C. 46, 61.
 Londe, A. 46, 116, 120.
 Longcope 675.
 Loos, O. 624, 722, 744, 745, 747.
 Lorenz, E. 141.
 Lorey, A. 612, 666, 668.
 Lossee 358, 455.
 Lossen 46, 104, 108.
 Louez 358.
 Louros, N. 608, 609, 612, 651, 652, 653, 654, 655, 661.
 Lowe 263.
 — E. C. 624, 740, 741.
 Lubarsch 754, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 769, 770, 771, 772, 773, 778, 812.
 Lucae, J. C. G. 46, 52, 92, 115.
 Lucas 754, 771.
 — A. 617, 685.
 Luck 352.
 Luckart, A. B. 358.
 Ludwig 358.
 Lührs 754, 773.
 Lüdke 608, 643.
 Lüthold 282.
 Luger 192, 264.
 Luigi 789.
 Lumière 189, 211.

- Lumsden, Th. 3, 6, 7, 8, 22, 36, 37.
 Lund 342.
 Lunding 265, 271, 285, 290, 295.
 Lundsgaard, C. 353, 359, 394, 409, 438, 457, 466, 536, 537, 548, 582, 600.
 Lunier 46, 51, 73.
 Lupton, H. 355.
 Lusk 359, 420, 431, 432.
 — J. 359.
 Lust, F. 624, 723.
 Lutembacher, R. 613.
 — Cavalier 192.
 Lutz 351, 359, 603.
 Luxembourg 46, 104.
 Lyon 192.
 — D. M. 359, 427, 449.
 Lyons, Chr. J. 626.
- Mc Alpine, D. 46, 128, 130, 134, 135.
 Mc Callan, A. F. 624, 723.
 Mc Callum 359, 505, 514, 516, 517, 687, 754, 759.
 Mc Cann, W. S. 359, 514, 605, 639.
 Mc Clean 589.
 Mc Clendon 263, 265, 272.
 Mc Clure 187, 249, 263, 272, 273, 277.
 Mc Coy 624, 723.
 Mc Crae 47.
 Macdonald 751, 771.
 — R. A. 617.
 Mc Ellroy 459.
 Mc Even 624, 725.
 Macfayden 265, 271.
 Mc Gee, W. A. 142.
 Mc Kay, Fl. L. 138.
 Mc Intosh, J. 189, 347, 505, 600.
 Mackenzie J. 3, 31, 96.
 — G. W. 624, 723.
 Mackie, T. T. 617.
 Mc Killop, M. 144.
 Mc Lean 263, 293.
 — F. C. 340, 368.
 Mc Lee 661.
 Macleod 359, 459, 519.
 Mc Mahon 128.
 Mc Mullen 43, 84, 86, 104, 105.
 Mc Nee 754, 775.
 Mac Nieder 235.
 Madigan 46, 127, 128.
 Magnan 46, 116, 117, 118, 119, 120, 121.
 Magne 360, 379.
 Magnette, Fr. 596, 597.
 Magnus 9.
 — A. 359.
 — Levy 359, 448.
 Maggiorani 754, 791.
 Maignon 359, 456.
- Majorow 614, 657.
 Malassez 754, 765.
 Maliwa, E. 617, 692.
 Malone 358.
 Manjean 357, 566.
 Manchot 46, 63.
 Manicatide 146.
 Mann 359, 537, 707.
 Manola, R. A. 46, 116, 117, 119, 121, 122, 124.
 Manwaring, W. H. 624.
 Manz 46.
 Marburg 126.
 Marchal, G. 613, 660, 668, 670.
 Marchand 46, 78, 86, 661.
 — F. 3, 21.
 Marekwald, Fr. 3, 7, 14.
 Marcus, J. H. 148.
 Marfan 360, 454.
 — A. B. 137, 149, 152, 154, 175.
 Marie 364.
 — P. 46, 86.
 Marimon 52, 75.
 Marin, A. 46, 79.
 Markovici, E. 364, 462, 504.
 Markwald 360, 374.
 Marlinger 192.
 Marquardsen 265, 267, 272.
 Marque, A. M. 46, 63, 99, 100.
 Marrack 360, 453.
 Marriott 355, 358, 360, 452, 454, 515, 574, 586.
 Marshall 580, 599.
 — E. K. jr. 340.
 Martens, M. 608.
 Marti 360.
 Martin 56, 58, 59, 63, 73, 186, 192, 358.
 — A. 624, 718.
 — E. 46, 115, 149.
 — R. 46.
 Martins 525.
 Martinson 360.
 Marx 192.
 Marzio, Q. di 46.
 Masing 360.
 Materna 46, 84.
 Mathers, G. 46.
 Mathison 360, 517.
 Mattanscheck, E. 46, 112, 113.
 Matthes 265, 267, 272.
 Matthisson, Helene 617.
 Matton 354.
 Matzner 267, 273, 274.
 Mau 609, 643.
 Maud 510.
 Maurer, E. 141.
 Mauthner 243.
 Mavrogordato 352, 380.
 Maygrier 46, 116.
 Mayer 192, 243.
 — A. 360, 379, 755, 797, 798.
 Mayo, Ch. 624, 702.
 Mayoral 624, 739.
- Mayr, Fr. 3, 13, 17, 32.
 Maximin 193.
 Maximov 189, 255, 794.
 Meakins 340, 346, 347, 352, 360, 364, 386, 387, 393, 394, 400, 404, 415, 416, 424, 427, 440, 444, 445, 449, 458, 460, 462, 463, 465, 481, 490, 520, 522, 523, 533, 549, 553, 572, 576, 577, 581, 594, 599.
 — J. C. 360, 444.
 Means 340, 360, 361, 400, 433, 434, 435, 436, 452, 453, 458, 537.
 — J. H. 348, 360.
 Mecke 265, 319.
 Meckel 84.
 Meek 350, 459, 501.
 Meer 501.
 Meersohn, J. 613.
 Mehner, A. 46, 101, 102, 103, 104, 108.
 Meier, K. 367.
 Meige, H. 46, 116, 120.
 Meisen 360.
 Meisner 46, 128.
 Meisser, J. G. 621, 624, 627, 700, 712, 713, 714, 728, 734.
 Melchior, M. 624, 726.
 Meleney, F. L. 608, 648.
 Mellanby 360, 378, 541.
 Mellandy 355.
 Mellantz 542.
 Meltzer 46, 53, 61, 62, 73, 81, 86, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 106, 377.
 — S. J. 355.
 Mellon, R. R. 141.
 Mellroy, A. L. 138.
 Melville 192, 213, 242.
 Melzer 192.
 Memmesheimer, A. 624, 711, 715, 724, 734, 742.
 Ménaché, M. 141, 155.
 Mendel 343, 533.
 Mendelef 360, 461.
 Mendelett 460.
 Mendelssohn, A. 3, 15.
 Menge, K. 608, 656.
 Menten, Maud L. 360, 361, 457, 460, 510.
 Mentzer, S. H. 623, 714.
 Menzer 617, 675, 676, 682.
 Mercier 361, 364, 505, 506, 509, 510.
 Mercklen, P. 613, 662.
 Merkel, Fr. 46, 91.
 Merker 239.
 Merle, P. 46, 84, 86.
 Merlini, A. 46, 70, 73, 79, 85.
 Mermann, A. 3, 29.
 Merrit, K. K. 142.
 Metschnikoff 661, 794.
 Meuleman, G. 138, 155.

- Meyer 140, 192, 259, 263, 754.
 — C. F. 361.
 — E. 191, 192, 259, 625, 722.
 — F. 617.
 — Fr. 613, 675, 682, 689.
 — Herm. 282.
 — K. 625.
 — L. F. 3, 36, 37, 137, 141, 184.
 — S. 639, 640, 651.
 — -Betz 46, 104.
 — -Bisch 259.
 — -Nassau 151, 153, 158, 159, 160, 162, 165, 166, 170, 175, 176, 178, 179, 181, 183, 185, 186.
 Meyerhof 355.
 Meysenbug, L. von 147, 161.
 Mezzatesta, F. 46, 78.
 Michaelis 265, 283, 361, 584, 588.
 Michel 46, 97, 101, 105.
 Miescher, F. 348, 361.
 Migay, Fr. J. 754, 777.
 Mikulowski, Wl. 46, 110.
 Milhaud 344, 460.
 Milian, G. 192, 197.
 Miller 262, 264, 274, 289, 361, 371, 689, 717.
 — A. 625.
 — C. Ph., jr. 618.
 Milligan 46, 127.
 Miloslavich, E. 625, 733, 740.
 Milowsoroff 265.
 Milroy 361, 377, 459, 502, 537, 538.
 Milton 361.
 Minkin 46, 59.
 Minkowski 361, 754, 770, 774.
 — W. 3, 22, 24.
 Mirimanoff, A. 46, 64, 99, 101, 104.
 Mironesco 605.
 Miroy 588.
 Misch 708.
 Mischer 374.
 Mitchell 46, 90, 115, 786.
 Mislowitzer 265, 287, 361.
 Mittels 593.
 Mobitz 582, 583.
 Möhring, B. 625, 739.
 Möller 192, 202.
 — E. 359, 438, 600.
 Moench, M. L. 625, 713.
 Mönckeberg 625, 687.
 Mohr 343, 456.
 Molitor 192, 217, 243, 260.
 Moll, L. 141, 143, 149, 154, 156, 158, 159, 160, 162, 163, 164, 181.
 Mollison 43.
 Molnár 192, 200, 218, 219, 241.
 Molt, F. F. 625, 708, 719, 739.
 Monakow 192, 256.
 Monceaux 361.
 Mond, H. 3, 31, 32.
 Mondière 59.
 Montague 263, 272.
 Montassut 344.
 Montgolfier 525.
 Monzes 192.
 Moody, A. M. 625, 723.
 Moog, R. 351.
 Moon 45, 126, 127, 133.
 Moore 46, 127, 128, 264, 274, 342, 361, 460, 510, 551.
 — G. U. 143, 172.
 Moral 625.
 Morawitz 14, 192, 360, 361, 536, 600.
 — P. 46, 110, 613, 625, 657, 660, 667.
 Morax 46, 80.
 Morgagni 196.
 Morgan 353, 458, 650.
 Morian, R. 617.
 Moro 46, 184.
 Morris 15, 361, 514, 517, 566.
 — N. 361.
 — W. H. 354.
 Moser 265, 283, 291, 305.
 — J. M. 146, 161.
 Mosonyi, J. 140.
 Mosso 361, 383, 406, 424, 524.
 — A. 3, 15.
 Most 46, 79.
 Mouquin 192.
 Mouriquand 553.
 Mouzon 41, 84, 86, 87.
 Mrowka 754, 762, 773.
 Mühling 192, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 258.
 Mühsam 128.
 Müller 47, 95, 98, 100, 102, 103, 106, 193, 219, 266, 269, 270, 271, 277, 288, 290, 291, 301, 305, 358, 754, 771.
 — Erich 265, 289.
 — E. Fr. 613, 738.
 — Friedr. 265, 289, 295, 303.
 — Fritz 265.
 — F. v. 617.
 — Joh. 265, 267, 289.
 — W. 617.
 Münzer 361, 514.
 — E. 613.
 Muir 90.
 Munk, F. 617.
 Munteano 266, 288.
 Muntz, A. 361.
 Muratowa, K. 611.
 Murray 340, 353, 433, 505, 514.
 — G. R. 625.
 — H. A. 353.
 — Lyon 347, 433.
 — L. M. 613.
 Musser 605, 635.
 — John 754, 783.
 Mutch, B. A. 617.
 — N. B. 617.
 Myers 265, 361, 585.
 — B. 3, 36, 47, 116, 121.
 Nabarro, D. 617.
 Nádor 193.
 Näcke 91.
 Naegeli, O. 47, 110.
 Nagahashi 340.
 Nagakshi 569.
 Nagel, H. 614, 668.
 Nagy, K. S. 47, 104.
 Naito, J. 47, 92.
 Nakajama, A. 750, 754, 763, 807, 808.
 Nakamura, T. 625, 713.
 Nante 754.
 Nasilowski, A. 138.
 Nassau, E. 3, 36, 37, 137, 141.
 Nasse 754, 762, 764, 765.
 Nathan, H. 605, 613, 663.
 Nathanson 195, 205.
 Natvig, H. 608.
 Naunyn 361, 448, 754, 774.
 Nautes 755, 773.
 Nebert 144.
 Nedelmann, E. 613, 670.
 Neff, F. C. 146.
 Negelein 369.
 Neill 353.
 — James N. 368.
 Neisser 755, 771.
 Nelly 191.
 Nelson 265, 285, 287, 291.
 Nencki 265, 271, 361.
 Nepveux 263, 264, 284, 294.
 — F. 350, 357, 456, 572, 598.
 Nerson 361.
 Netter, A. 361.
 Nettleship, E. 47.
 Neuberg 262, 291.
 Neuenschwander 751, 809.
 Neugebauer, F. 3, 21.
 Neumann 141, 755, 778.
 — R. 605.
 — U. 146.
 Neumeister 759.
 Neurath 86.
 — R. 149, 183.
 Neuschloß 193.
 Neustadt 193.
 Neuwirt 625.
 Newburg 361, 364, 434, 435, 436, 462.
 Newburgh, L. H. 360.
 Neznaow-Javnow, J. 146.
 Nicaise 596.
 Nichols, A. C. 625, 710.
 Nicholls, E. E. 615, 728.
 Nick 193.
 Nickel, A. C. 620, 625, 627, 713, 714.
 Nicloux, M. 361, 539, 541, 566.
 Nicolas 42, 116, 120.

- Nicolau, G. 141.
 Nicolle 722.
 — -Munier, G. 625.
 Nicotti, V. de 141.
 Niedermeyer 720.
 Niord, R. N. de 625, 725.
 Nishikawa 754, 771.
 Nissen 129.
 Nitzescu, J. J. 141.
 Nobécourt, P. 613.
 Nobel, E. 607, 649, 650.
 Nobutatsu 193, 206.
 Noel 349, 514.
 Nölle, H. 144.
 Noerwig 342, 362, 508, 596.
 Noguchi 193, 242, 245.
 Noire 42, 100, 104.
 Nolf, M. 557.
 — P. 362, 383, 501, 550.
 Nonnenbruch 193, 211, 213,
 217, 242, 244, 245, 246,
 256, 259, 613.
 — W. 47, 110.
 Noodt 755.
 Noorden 755, 782.
 — von 362.
 Nordmann, J. 47, 104.
 Norgaard 262, 265, 266, 268,
 271, 282, 283, 285, 287,
 288, 294.
 Normann 191, 194.
 Norton 265, 288, 289.
 Nørwig, J. 47, 128, 130, 131,
 132, 133, 134.
 Noyons, A. K. 362, 433, 575.
 Nye 355, 408.
- Oberling 755, 773.
 Oberwarth 47, 101.
 Occhioni 755.
 Oehme 193, 232, 235, 243, 245,
 256, 257.
 Oeller 47, 63, 99, 102.
 — A. H. 613, 661.
 Oeri 265, 319, 334.
 Oettingen, K. v. 607, 656.
 Ogilvie, A. G. 47, 63, 71, 79,
 114.
 Oidtmann 755, 764.
 Okada 265, 272, 273.
 Okamoto 755, 763.
 Okkel 752, 776.
 Olew, J. 141.
 Olivelli, E. 138.
 Oliver 378.
 — Ch. A. 47.
 Olivier 362.
 Ollander 671.
 Ollivier 357.
 Oltmans 44, 101.
 Onanoff 46.
 Opitz, E. 3, 21, 141.
 Oppenheim 47, 72, 80, 755,
 771.
 Orahovats 340.
- Oribasius 47, 51, 81.
 Ormos, P. 613.
 Ornstein, Fr. 144.
 Orr 265, 273, 309, 351.
 Orth 613, 687.
 Osborne, O. F. 625.
 Oser 265, 274, 276.
 Osler 47.
 Osten-Sacken, H. 625.
 Osterberg, A. E. 356.
 Ostergaard 193.
 Otschapowski 47, 79.
 Otten 597.
 Otto, A. G. 47, 126.
 Ozorio de Almeida 362.
- Päßler, H. 625, 694, 708, 720,
 722, 738, 740, 743, 744.
 Paffrath, H. 2, 15.
 Pagani 47.
 Pagnier 193.
 Pagniez 362, 512.
 Paine, A. 617, 675, 682, 689.
 Palmer 266, 282, 283, 294, 319,
 340, 354, 361, 362, 413,
 450, 451, 458, 462, 594,
 598.
 — B. B. jr. 625.
 — Walter W. 362, 368.
 Paltracca, E. 47.
 Pana 755, 791, 799.
 Pankow 607, 646.
 — J. 141.
 Pape 44, 79.
 Paperini, H. 145.
 Pappenheimer, A. 617.
 Paracelsus 84, 193, 196.
 Parat 265, 303.
 Parhon 362, 514.
 Park 47, 92, 116, 117, 118, 119,
 121, 122, 124.
 Parkhill, E. 623, 714.
 Parnas 362, 455.
 Parsons 340, 402, 414, 466,
 583, 588, 589, 592, 593.
 — T. R. 357, 362, 404.
 — Victor K. 357.
 Partsch 720.
 Pasquier 505.
 Pasteur 193, 531, 614.
 Pastor 789.
 Paton, L. 47.
 — N. 362, 514, 516, 517.
 Patry, A. 46, 47, 80, 82, 96,
 98, 101, 102.
 Patton, J. 47.
 Paul, G. 617.
 — R. K. 147.
 Paulian, E. 47, 84.
 Paviot 74.
 Peabody 362, 434, 435, 451,
 453, 462, 574.
 — Francis W. M. D. 362, 363.
 — J. W. 367.
 Pearce 751, 755, 781, 782, 807.
- Pearson, K. 47, 55, 56, 59, 62.
 Peiper, A. 3, 47, 63, 98.
 Peiser 789.
 — E. 4, 21.
 Pellicier 217.
 Pellissier 193, 213.
 Peltesohn, S. 47, 115.
 Pembrey, M. S. 341, 363, 383,
 385, 448, 462.
 Pensa, P. 144.
 Pepper 782.
 — Ö. H. P. 613, 672.
 Perin 193, 217, 221.
 Perkielis 191, 219.
 Pertery 166.
 Perutz 187.
 Pesch, Karl L. 625, 629, 708,
 710, 717, 728, 729, 742.
 Petényi, G. 147, 149, 163.
 Péteri, J. 149.
 Peters 343, 348, 363, 400, 404,
 416, 453, 458, 462, 463,
 466, 513, 519, 537, 589,
 590, 592, 593, 594.
 — J. P. 340, 363.
 — John P., jr. 341, 363.
 Petheö, J. v. 617, 677.
 Petot 42.
 Petren, K. 363.
 Petroff, J. R. 754, 777.
 Petruschky 630, 631.
 Petschacher, L. 625.
 Pettenkofer, M. 363.
 Petzal 193, 211, 217, 223, 225.
 Peyre 368, 460, 461.
 Pezzolini 365, 378.
 Pfannkuch, F. 613.
 Pfaundler 47.
 — M. v. 137, 150, 151, 154,
 157, 158, 159, 163, 165,
 166, 167, 168, 171, 174,
 175, 176, 177, 178, 183.
 Pfeffer, G. 47, 89.
 — H. 613.
 Pfeiffer 221.
 Pflüger 363, 374.
 — H. 711, 720, 727.
 — M. 727.
 Pfragner 263, 289.
 Philipp 646, 653.
 — E. 141.
 Philipps 163.
 Picard 754, 765.
 Pick 192, 193, 217, 243, 257,
 260, 262, 272, 613, 755,
 773.
 Pierre, Matthieu 369.
 Pineas 47, 100, 102, 104.
 Pinel 363.
 Pinoy 755, 773.
 Pinter-Kovarts 363, 505.
 Pirquet 149.
 — Cl. v. 608, 649.
 Plantefol 360, 379, 563.
 Plantenga 163.
 Platon 605, 635.

- Plaut 764.
 Plesch 363, 504, 574.
 Plummer 363, 433.
 — G. S. 363.
 — Henry S. 363.
 Poelichen 198.
 Poelmann 724.
 Pötting 265, 289, 290.
 Pogorschelsky, H. 147, 163.
 Polano 608, 625, 643, 654, 724.
 Pölet, M. 625.
 Polimanti, O. 4, 17.
 Poljak-Braginskaja, L. 141.
 Pollia, J. A. 625, 748.
 Pollini, L. 146.
 Pollitzer 193, 220.
 Polonowski 363, 364, 597.
 Pomplun 364, 444.
 Ponfick 47, 79, 97, 100, 104, 661.
 Popper 193, 211, 217, 241.
 Poppi, A. 47, 74.
 Porges, O. 348, 364, 450, 462, 504.
 Porin 189, 255.
 Della Porta, P. 144.
 Porter 361, 364, 434, 435, 436.
 Portis, B. 611, 669.
 Posel 47, 114.
 Posthumus Meyes 193.
 Potter, D. G. E. 364.
 Poulson 763.
 Poulton, Edward 344, 352, 355, 362, 364, 382, 412, 448, 449, 450, 462, 463, 575, 588, 589, 594, 599.
 Power, H. 47, 62, 85.
 Powers 47, 92, 116, 117, 118, 119, 121, 122, 124.
 Poynton, J. 617, 675, 682, 689.
 Praeger 626.
 Pravaz de 529.
 Precht, E. 623, 626, 703, 708, 711, 716, 717, 719, 728, 749.
 Préglière 755.
 Pribram, E. 617, 692.
 — O. B. 626.
 Price 266, 274.
 — W. A. 626, 719, 728, 741, 748.
 Priestley, J. G. 347, 352, 364, 375, 386, 387, 389, 393, 394, 400, 424, 436, 444, 507, 509, 520, 573, 574, 575, 576, 593.
 Prikladowizki 364, 505.
 Prince, A. L. 354, 574, 576, 577.
 Prochaska 193.
 Proell, F. 626, 708, 711, 715, 734.
 Prowazek 771.
 Puech 192.
 Pueyrredon, E. M. 144.
 Pujol 193.
 Puskeppelies, Max 751, 773.
 Pyrex 585.
 Quagliariello 364.
 Quest 515.
 Quincke 755, 775.
 Raab, W. 47, 77, 126, 127, 128, 129, 131, 132, 133, 134, 135.
 Rabinovich 554.
 Rabinovitch 347.
 Rabinowitsch 657.
 — -Kempner 613.
 Radloff 345.
 Radonicic 193, 217.
 Radot 193.
 Radzimowska 364.
 Rafflin 344, 364, 597.
 Raimann, J. 605.
 Ramon 653.
 Ramond, L. 605.
 Rand 455.
 Ranke 90.
 Ranvier 661.
 Rasch 110.
 Rathery 193, 364, 453.
 Ratner, J. 47, 128.
 Rau 47.
 Raubaud 192.
 Raulston 193.
 Rautenberg 4, 24, 33.
 Ray 348, 547.
 Raymond, B. 364, 457.
 Reay, R. H. 626.
 Reber 648.
 — M. 149, 186.
 Rechnitzer, E. 2, 4, 6, 20, 29, 30, 31.
 Recht 193, 259.
 Redfield 340, 342, 364, 581.
 Redhead, F. A. 359.
 Reding 510.
 Redlich 194, 227.
 — F. 605.
 Redman 265, 274, 286, 287, 288, 289, 291, 292, 295, 309.
 Redslob 47.
 Regguierx 190.
 Reginald 349.
 Régis 47, 116, 117, 119, 120, 121, 122.
 Regnault 41, 70.
 Regnier 194, 346, 386, 549.
 Reich 755, 763.
 Reichardt 69.
 Reiche 194.
 — F. 605.
 Reifferscheid, K. 4, 25.
 Reimann 364.
 Reinholdt 613, 657.
 Reis, van der 265, 272, 273, 296.
 Reiter 196.
 Reith, A. F. 626.
 Renaud, M. 613, 668.
 Renault, J. 148.
 Rendel 583.
 Rennebaum 4.
 Resch, A. 47.
 Rettger 266, 271, 285, 287.
 Reuben 47, 95.
 Reuß 47, 116, 117, 122, 125.
 — A. 143, 146, 148.
 — A. v. 4, 36, 137, 156, 161, 165, 166, 170, 177, 179, 180, 186.
 Reye, E. 613, 617, 667, 676, 677, 682.
 Reyher, P. 47, 77, 95, 96, 97, 108.
 Reymann 626, 742.
 Rezek 754, 763.
 Rhein, M. L. 626.
 Ribadeau-Dumas, L. 147.
 Ribbe 67, 68.
 Ribbert 613, 661.
 Ricaldoni, A. 47, 128, 129, 130, 132, 133, 134, 135.
 Richardson, F. H. 138, 146.
 Richel 189.
 Richter 191.
 Rickert, U. G. 608, 626, 710, 728, 745.
 Rickli 771.
 Rieger, H. 48, 128, 129, 130, 131, 132, 133.
 Rieping, A. 48, 53, 116, 117, 118, 119, 125.
 Riese, W. 141.
 Rietschel 137, 166, 184.
 Riha, F. G. 626, 708, 719.
 Rikli 755.
 Rimbaud 194, 211.
 Ringer 165, 460, 461.
 Rivers, F. 48.
 — Th. M. 605, 632, 637.
 Rivier 196.
 Roberts 378, 379, 383, 386, 626, 711, 725.
 — F. J. 364.
 Robin, P. 143, 146, 172.
 Robinson 266, 270, 271, 277, 282, 283, 285, 287, 290, 295, 300, 345, 457, 576, 589.
 — W. L. 623, 626.
 Robitsek 194.
 Robson 347, 449.
 Roche 368, 752.
 Roehmer 361, 536.
 Römer 720, 735.
 — O. 626.
 — C. 608, 626, 742.
 Röse 56.
 Rogers 360, 452.
 Rohmer 364, 514.
 — P. 364.
 Rohrböck 194.

- Rohrer, A. 623.
 Roi, G. 141.
 Rokitansky 4, 5.
 Roland 752.
 Role 404.
 Rolly 364, 450, 618, 676, 683, 684.
 Romann 626, 737.
 Romberg 110.
 Rominger, E. 2, 12, 14, 15, 18, 25, 32.
 Romisch, W. 364.
 Rommel, O. 4, 36.
 Rona 364, 513, 515.
 Ronzone, E. 350.
 Rosen 364, 583.
 Rosenbach 630.
 Rosenbaum 48, 128, 132, 133.
 Rosenberg 194, 203, 207, 223, 241.
 — H. 626, 715.
 Rosenblatt, J. 144.
 Rosenblum, M. 606.
 Rosendahl, A. 364.
 Rosenhaupt, H. 139, 141.
 Rosenheim 194, 197.
 Rosenow, E. C. 618, 626, 627, 689.
 — E. E. 628.
 — G. 628, 665, 677, 678, 682, 683, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 714, 715, 720, 722, 723, 725, 728, 729, 730, 731, 733, 734, 740, 744, 746, 749.
 Rosenquist, E. 365.
 Rosenstein 48, 128, 263, 276, 288.
 Rosenstern 364, 514.
 Rosenthal 194, 372, 373, 376, 606.
 — G. 618, 643.
 — J. 4.
 Roskamp 497.
 Rosling 559.
 Roß, J. P. 349, 350, 415, 463.
 Rossier 364, 505, 506, 509, 511.
 Rostosky 628, 722.
 Roth 194, 364, 574.
 Rothman, Ph. E. 606.
 Rothschild 619, 689.
 — J. 4, 29.
 Rotter 342.
 — F. 755, 773.
 Roughton, F. J. 340, 582.
 Rouquayroi 529.
 Rousseau-Decelle 724.
 Roux 263, 266, 284, 294.
 Rovida, F. 48.
 Rowe 194.
 Rowntree 191, 194, 230, 358, 433, 586.
 — L. G. 628.
 Rozabal 135.
 Rubner 266, 267, 270, 364, 431, 480.
 Rubow, V. 364.
 Rudder, de 48, 111.
 — B. ce 141, 157.
 Rüder, F. B. 606.
 Ruge 646, 653.
 Ruh 48, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122.
 Ruhmann, W. 628.
 Rule, Francis D. 363, 400, 466, 592, 593.
 Runge, H. 141, 143, 175.
 Ruttin 48, 86, 103.
 Rybak 194.
 Ryffel, T. J. H. 358, 364, 436, 450, 451, 534, 600.
 Rygge 628.
 Saba, V. 628.
 Sabatucci, M. 613, 657.
 Sachs, E. 608.
 — H. 628.
 Sacks 612.
 Sackur 364.
 Sàghy 751.
 Sahli 780.
 Sainton 365.
 Saito, Hiddo 755, 770.
 Salkowski 755, 759.
 Salmi, T. 4, 15, 25.
 Salmond 649.
 Salomon 266.
 — R. 642.
 Salterain de 48, 81, 85, 101, 114.
 Saltikow 613.
 Saltzman 755, 769.
 Salus 613, 659, 668.
 Salvesen 362, 365, 453, 515, 516, 598.
 Salvioli 365, 378.
 Samet 194, 217.
 Sanderson 400.
 Sandiford, Irene 343, 365, 433, 571.
 Sands 340, 347.
 Sannié 365, 368, 460, 461, 583.
 Sáphy 787.
 Sato 266, 268, 275, 276, 295.
 Sattler, H. 48, 105.
 Saussure de 525, 526.
 Savelli 98, 104.
 Savini 133.
 Sawitz, W. 613.
 Saxl 194, 197, 198, 203, 205, 206, 211, 217, 218, 220, 221, 227, 230, 231, 238, 242, 245, 252, 253, 255, 257, 259.
 — P. 613, 660, 661.
 Scabo 628, 708.
 Scaffidi 755.
 Scafeidi 759.
 Scelba, M. 613.
 Schabetai, S. Ben 606, 640.
 Schade 194, 242.
 — W. 618.
 Schäfer 48, 110, 194, 362, 378, 603, 646.
 Schäffer 560.
 Schaffer, A. J. 606.
 Schaltenbrand, G. 4, 8, 17.
 Schapira 146.
 Schaudt 266, 275, 276, 285, 286, 295.
 Schauenberg, Ed. 144.
 Schauman, O. 365.
 Schaumann 755, 769.
 Scheer 264, 266, 269, 270, 271, 276, 277, 288, 289, 290, 291, 295, 296, 301, 305, 309, 319.
 — K. 142, 172.
 Scheible 755, 762.
 Scheinfinkel 751, 800, 806, 807, 808.
 Schevensteen, van 48.
 Scheyer, H. E. 608, 612, 653, 661.
 Schick 159, 173.
 Schierbeck, K. 359.
 Schiff 266, 275.
 Schilf, E. 141.
 — Fr. 613.
 Schilling 252, 628, 755, 775, 788, 790.
 — V. 614, 671, 742.
 Schippers, H. C. 614.
 — J. C. 670.
 Schittenhelm 755.
 Schlagintweit 356.
 Schlayer 192, 194, 195, 221, 367, 738.
 Schlesinger 195, 263, 315.
 Schleussing 755.
 Schleyer 450, 451.
 Schliepe, A. 606.
 Schloffer 48, 106, 108.
 Schloß 195, 365.
 — W. 365, 454.
 Schloßmann 269.
 — A. 141.
 — E. 141.
 Schmal, S. 148.
 Schmalfuß, M. 148.
 Schmechel, A. 612, 614.
 Schmeertmann 614, 657.
 Schmid 449, 603.
 Schmidhuber, K. F. 624, 711, 715, 724, 734, 742.
 Schmidt 195, 201, 223, 260, 266, 267, 270, 285, 293, 294, 295, 339, 342, 457.
 — C. 195.
 — H. 48, 63.
 — L. 628.
 — M. B. 94, 755, 756, 760, 767, 783, 784, 785, 786, 787, 795, 796, 800, 801, 802, 813.

- Schmied 187.
 Schmiedeberg 756, 759.
 Schmiedl 192, 193, 201, 206,
 207, 209, 211, 213, 217,
 218, 219, 220, 221, 228,
 229, 230, 242, 258.
 Schminke 48, 90, 756, 771.
 Schmitz 361, 385.
 Schmorl 687, 756, 769.
 Schneider 348, 351, 359, 365,
 524, 532, 533, 603.
 — E. C. 365.
 — R. 756, 789.
 Schnitzer, R. 628.
 Schnürer 618.
 Schnur 195.
 Schob 48, 86.
 Schoedel, J. 147, 186.
 Schöller 48, 91.
 Schoen, R. 4, 8, 17, 18, 26.
 Schönfeld 195.
 Scholz, W. 48, 90, 143.
 Schott 195, 211, 217, 220.
 Schottmüller, H. 606, 608,
 609, 614, 618, 628, 640,
 642, 643, 644, 645, 647,
 654, 655, 656, 658, 664,
 666, 667, 668, 669, 670,
 673, 674, 676, 683, 694,
 705, 708, 726, 727, 728,
 734, 738, 739, 746.
 Schreiber, S. 188.
 Schreiner, H. 143, 175.
 Schridde 756, 761.
 Schroeder 350, 360.
 Schrötter, H. v. 358, 365.
 Schroetter, V. 348.
 Scheincart 344, 433.
 Schüller, A. 44, 48, 61, 63,
 70, 77, 78, 79, 80, 81, 83,
 86, 87, 89, 97, 98, 100.
 Schüpbach, A. 48, 110.
 Schüz 44, 109, 110.
 Schulemann 661.
 Schulhof, W. 618.
 Schulten, H. 609.
 Schultes 263, 289.
 Schultz 605, 635.
 Schultze 770.
 — W. H. 756.
 Schulz 193, 245, 621.
 — E. 737.
 Schumacher 48, 108.
 Schur 195, 211, 217, 258.
 Schurig 756, 774.
 Schuttleworth 90.
 Schwab 188, 197.
 Schwalbe 631.
 Schwartz 457, 751, 756, 761,
 762, 763.
 — F. F. 628.
 — Ph. 4, 36, 37, 38, 756.
 Schwarz 141, 756, 759, 763,
 764, 765, 767, 768, 778,
 797, 800, 802.
 Schwarz, G. 4, 23.
 — L. 753.
 Schweinitz, de 48, 128.
 — G. E. de 628.
 Schwisow 45, 73, 105, 124.
 Scirmai 641.
 Scott 84, 340, 365, 378, 426,
 435, 440, 468, 533, 600,
 601, 786.
 Seckel 192.
 Seé 195, 197.
 Seegal, B. C. 606.
 — D. 606.
 Seemann 774.
 Seissiger, J. 48, 102.
 Seitz, A. 141, 143, 176.
 Sellards 365, 455, 598.
 Sellier 365.
 Selter 267.
 Semon 628, 711, 725.
 Sendroy 353, 585.
 Serejski, M. 48, 128, 130, 132,
 133, 135.
 Sertoli 365.
 Servaes 597.
 Seyderhelm, J. 614, 671.
 Sgaller-Wreczinsky, H. 164.
 Shandalow, S. L. 628, 711.
 Shannon, W. R. 141, 161.
 Sharpe 344, 516.
 — W. 48, 108.
 Shaw, W. 606, 654.
 Shearer, C. R. F. S. 362, 414.
 Shell 365.
 Sherman 266.
 — E. 140.
 Shimazano 206.
 Shimura 756, 774, 790.
 Shirley Smith, L. 347.
 Shohl 265, 266, 268, 274, 275,
 276, 288, 289, 295.
 Shoji 340, 582.
 Short, J. 365, 457.
 Sicher 81.
 Siebeck 195, 365, 392, 594.
 Siebenmann 81, 82.
 Sieber 265, 271.
 Siebert, W. J. 623.
 Siefert, E. 4, 23, 27, 33.
 Siegmund, H. 606, 614, 660,
 661, 663.
 Siegert, F. 48, 90.
 Siemens, H. W. 48, 62, 63, 64,
 65, 81, 82, 85.
 Sighicelli 366.
 Sigwald 364, 453.
 Sigwart, W. 607, 609, 642, 643,
 646.
 Silber, L. 614, 672.
 — W. 147.
 Silverman 264, 272.
 Simmonds 614.
 Simons, A. 628.
 Simpson 343, 375, 515.
 Simson, J. 628, 722.
 Sinclair, J. 139.
 Sindler 266, 334.
 Sindoni, M. B. 618, 676.
 Singer 365, 618, 632, 633, 636,
 637, 638, 640, 661, 676,
 682.
 — E. 614.
 — Harry A. 606.
 Sivel 528.
 Skutetzky, A. 618.
 Slobosiano 266, 288.
 Slyke, D. D. van 232, 266, 277,
 282, 283, 294, 319, 340,
 349, 353, 358, 359, 362,
 366, 367, 368, 394, 397,
 399, 400, 404, 409, 410,
 411, 412, 413, 441, 446,
 448, 449, 450, 454, 455,
 456, 457, 460, 505, 566,
 567, 569, 587, 588, 589,
 593, 595, 598, 599, 600.
 Small, J. C. 618, 679, 680, 682,
 686.
 Smith 352, 366, 375, 400, 566.
 — Ch. H. 142.
 — F. R. 143.
 — Lorrain 366, 551, 552.
 — L. M. 366.
 — W. L. 149.
 Snell 533.
 Snifeen 735.
 Sobotta 756, 759.
 Soderstroem 348, 366.
 Soemmering 67.
 Soerensen 366, 397, 398.
 — S. P. L. 366.
 Sokolov, A. 142.
 Sokolowsky 756, 771.
 Solis 42, 128.
 Sollberger 751.
 Sommer de 373, 377.
 — K. 609, 628.
 Spanier, F. 624, 720, 723.
 Speck 480.
 Speer, E. 48, 127.
 Spehl 346, 410, 413, 447, 460,
 461, 501, 517, 522, 554,
 557, 596.
 — E. 366.
 — P. 344, 366.
 Spence 45, 72, 86, 87.
 Spengler, G. 614.
 Spengling, H. 628.
 Spiegel, E. A. 4, 8.
 Spirito, F. 142, 144.
 Spiro 264, 280, 282, 296.
 Spolverini, L. 145.
 Spriggs 341, 448.
 Stade 553, 599.
 Stadelman 366.
 Stadelmann 448, 756, 774.
 Stadie William, G. 366, 368,
 521, 522, 566.
 Stadler, E. 614.
 Staehelin 282, 355.
 Stael 764.
 Stäubli 366.

- Stafne, E. C. 628.
 Stahl 48, 69, 77, 82, 91, 361.
 — R. 614, 657, 668.
 Stainsby, W. J. 615.
 Starkenstein 756, 767, 776, 777, 813.
 Starkweather 550.
 Starling 188, 355, 366, 496, 498, 517.
 Starlinger 191, 756, 789.
 Starr 366, 583.
 Stauber 195.
 Stearns, Th. 369, 514.
 Steenberg, Th. 618.
 Steenbock 786.
 Stefanescu, V. 610, 657.
 Steffani 366.
 Steffanie 372.
 Stefko, W. H. 48, 73.
 Stéhelin, Jean 614.
 Stehle 192, 213, 242.
 — Raymond L. 354.
 Stein 195, 645, 712, 717, 746.
 — Fr. 609.
 — G. 628.
 — Irv. 48.
 Steinberg 195.
 Steiner, J. 4, 23.
 Steinert 618.
 Steinfield, E. 618, 681.
 Steinheim 366, 513.
 Stenvers 48, 89.
 Stephenson 48, 63.
 — S. 48.
 Steriopulo, S. 614, 657.
 Sterling, W. 48.
 Stern 173.
 — R. 614.
 Sternberg 367, 756, 757, 769, 773.
 Stettner, E. 142, 176.
 Steuber 356.
 Steudel 788.
 Steven 588.
 Stévenin 357, 456, 571, 572.
 Stevens, F. A. 605, 632, 639, 640.
 Stewart 366, 536, 582.
 — G. N. 366.
 — H. J. 344.
 Stheeman, P. H. A. 366, 515.
 Stickl, O. 626, 711, 715, 734.
 Stiefel 189.
 Stillman 366, 448, 450, 456, 505, 587.
 — Edgar 366, 367, 368.
 Stiner, O. 145.
 Stockmann 757, 764, 765.
 — R. 618.
 Stoddard 354.
 — J. R. 354.
 — J. L. 354.
 Stoeltzner, W. 147, 166.
 Stör 127.
 Stokes 14, 196, 245, 383, 557.
 Stolte, C. 145.
 Stolz 193, 195, 220.
 Stone 366.
 Stood 48, 95, 102.
 Storch 757, 772.
 Strahl, H. 628, 711.
 Strassburger 266, 267, 270, 285, 293, 294, 295, 499.
 Strasser 366, 480, 757, 772.
 — A. 617.
 Straßmann 66.
 Straub, H. 366, 367, 450, 451.
 — W. 4, 14.
 Strauß 195, 211, 213, 242, 245, 260.
 — H. 618, 684, 692, 736, 738.
 Strebel, J. 48, 63, 75, 79, 83, 85, 86, 87.
 Stricker 362.
 — P. 144.
 Strohl 367.
 Strohmann 195.
 Stroo, A. 146.
 Stühlen 757, 769.
 Sturgis, C. C. 367.
 Stux, H. 142.
 Subarrow 263, 283.
 Sudhoff 196.
 Suffite 197.
 Sumbal, J. 614.
 Sundstroem 367, 535.
 Suner, P. 378.
 Surányi, L. 618, 677.
 Sure, B. 145.
 Surkoff 48, 100, 103, 104, 105.
 Susani 191.
 Suter, F. 348, 355.
 Sutherland, Ch. 48, 79, 82, 86, 100, 101.
 Sutton, M. G. 628.
 Sweet, Cl. 147, 168.
 Swieten van 195, 196.
 Swift, H. F. 614, 615, 618, 678, 679, 681, 682, 684, 686, 689.
 Swindle, P. F. 4, 7, 26.
 Swischtscheuwskaia E. 611.
 Swith, L. W. 139.
 Symmers, D. 606, 635.
 Szily v., A. 147.
 Szondi, L. 48, 116, 120, 122.
 Tabarie, de 529.
 Tainter 352, 457.
 Takahashi 195, 257, 259, 364, 513, 515.
 Takenchi, K. 367.
 Takeo 195, 217.
 Talalajew, W. T. 618, 693.
 Talbot 189, 232, 347, 515.
 — F. B. 341, 367.
 Tanberg, A. 619.
 Tannhäuser 211.
 Tannhauser 243.
 Tarnowski 91.
 Tarr, Earl M. 143, 172.
 Tartakowsky 757, 767, 782.
 Taterka 619.
 Tatum 367, 459.
 Taubenhauß 339, 367.
 Taylor 79.
 Taylor, J. 48.
 Tedeschi 757, 765, 766, 799, 806.
 Telfer 266, 294, 319, 334.
 Tellier, J. 628.
 Tenner 374.
 — Ant. 628, 723.
 Terplan, K. 614.
 Terroine 570.
 Teregulow, A. G. 4, 7.
 Terrian, F. 48.
 Terrien, E. 137, 161, 177, 181.
 Teverud 149.
 Tezner 195.
 Thalhimer 619, 689.
 Thannhauser 195.
 Thaysen 266.
 Theodor, P. 609.
 Thiemann, Fr. 4, 8.
 Thienpont 49, 103, 106.
 Thiry 272.
 Thivolle 789.
 Thoenes, E. 143, 172.
 Thoma, K. H. 628.
 — R. 49, 67, 68, 69, 93.
 Thomas 360.
 — E. 149, 186.
 — Erw. 49, 116, 118, 119, 120, 121, 122, 124, 125.
 — E.A. 628, 614, 670, 722, 735.
 Thompson, H. M. 628, 723.
 — J. R. 149.
 — T. 49.
 Thomson 49, 85, 86.
 — D. 609, 619, 629.
 — M. Sydney 606.
 — R. 609, 619, 629.
 — u. Thomson 654, 656, 711.
 Thurlow, M. D. 369, 514.
 Tidow, G. 614, 657.
 Tiedemann 271.
 Tiffeneau 195.
 Tileston 367.
 Tilger 266, 285.
 Tillet, Wm. S. 605, 632.
 Tilp 687.
 Tippett 47.
 Tirmann 757, 775.
 Tisdall 264, 265, 274, 283, 288, 350, 356, 515.
 Tishler 629.
 Tissandier 528.
 Tobler 344.
 — W. 139.
 Todd, E. W. 618, 681, 692.
 Todorovic, K. 142.
 Tolkatschewskaia 355.
 Tominaga 751, 799, 808.
 Tomkins 341, 570.
 Toni, de 49, 116, 117, 118, 119, 120, 124.

- Tonnelé 367, 513.
 Topinard 67, 68.
 Towne 43.
 Trambusti, Br. 143.
 Traube, L. 367, 372, 376, 378, 383.
 Traugott, M. 609, 643.
 Trauner, R. 48, 128, 129, 130, 131, 132, 133.
 Travaglino 49, 62.
 Traversaro, J. 145.
 Trendelenburg 367, 515.
 — W. 4, 6.
 Trenti, Enrico 614.
 Triger 529.
 Trocmé 364.
 Troquart 49, 116, 117, 119.
 Trotti, B. 41, 116.
 Trouseau 513.
 Truesdell, D. 365.
 Tscherning 195, 221, 227, 228.
 Tschernochwostoff, W. 614, 672.
 Tschugunoff 48, 58, 103, 104, 105.
 Tucker, G. E. F. 49, 86, 87.
 Tunnicliff 631, 677, 682.
 Turban, K. 367.
 Turner 649.
 Turpin 367, 512, 513, 514, 515.
 — R. 343, 357, 365.
 Turquety 149.
 Tyson, R. M. 147.

 Ude, Walter H. 606.
 Uffelmann 293.
 Uthhoff, W. 49, 80, 102.
 Utheim 149.
 Ulrich, H. L. 629.
 Umber 619, 669, 676, 692.
 Underhill 343, 367, 455, 460, 461, 514, 533.
 — F. P. 351.
 Ungeheuer 757, 772.
 Unger, L. J. 354.
 Ureche 362, 514.

 Vallagnosc 354, 367, 378, 511.
 Vallery 193.
 — Radot 614.
 Vallois, L. 4, 12, 23.
 Van den Eeckhoudt, Frl. 346, 350, 430.
 Vanysek 195, 219, 256.
 Vaquez 757, 770.
 — H. 368.
 Variot 49, 116, 118, 119, 120, 121, 122.
 Variot, G. 148.
 Vasconcellos 195, 217.
 Vaternahm, Th. 49, 63, 90.
 Végh 199.
 Veil 195, 368.
 — W. H. 619, 629, 722.

 Veillon, E. 348.
 Veit, J. 609.
 Velden, van der 218.
 Velhagen, K. 49, 63, 98.
 Velicer 621.
 Vellascher 272.
 Venzner 195.
 Verain 348, 583.
 Vermilye 359, 514.
 Verne, Jean 342.
 Verney 368, 584.
 Verschuer, v. 49, 63, 64, 66.
 Vetue, H. St. 142.
 Vezner 219.
 Vialt, F. 368.
 Viaut 368.
 Vidéky 49, 102, 104, 106.
 Villa 757, 789, 790.
 Villaret 195.
 — M. 368, 378.
 Villinger 757, 771.
 Vincent 365, 368, 460, 461.
 Violle 195.
 Virchow, R. 49, 52, 53, 67, 69, 70, 73, 74, 77, 78, 81, 82, 90, 92, 93, 115, 118.
 Visher 629, 725.
 Vitetti, G. 618, 676.
 Vleming 369.
 Voegtlin 359, 514.
 Vogel 359, 751, 779, 780, 781, 782, 783.
 Vogt 90.
 — E. 145.
 Voisin 49, 116, 117, 118, 119, 120, 122.
 Voit, C. 363.
 Voleker 737.
 Volhard 195, 217, 221, 228.
 Volhardt 720.
 Volk, R. 606.
 Volkmann, E. 142.
 Voß, O. 629.
 Vorschütz 106.
 Vortisch 49, 95, 106.
 Vossius 49, 95.
 Vulpius, O. 619.
 Vuori, E. E. 4, 15, 25.

 Waaller, A. D. 368.
 Wachtel, M. 145.
 Waddell 757, 786.
 Wächter 615, 687, 689.
 Waele, de 347, 460, 597.
 Wätjen 687.
 Wagner 193.
 — G. 614, 657.
 Wakeman, B. R. 139.
 Waldapfel, Rich. 606.
 Waldhart 648.
 Walker 361, 600, 675.
 Walkhoff, O. 629.
 Wallbach, S. 757, 763, 769, 778, 779, 813.
 Walltuch, M. 149, 186.

 Walsler, H. C. 614, 670.
 Walter 45, 369, 448, 455.
 — Henry 349.
 Walz, W. 4, 25.
 Wang 266, 291.
 Warburg, D. 348, 353, 369, 412, 510, 588, 589, 597, 599.
 Warnekros, K. 609, 645, 651, 652, 653.
 Wassermann 675.
 — S. 3, 4, 14, 16, 31, 32.
 Wassiljeff 757, 762.
 Watson 362, 369, 514, 517, 595.
 — B. P. 609.
 Watts, St. 49, 53, 98, 108.
 Webb 369.
 Weber 49, 86, 344.
 — H. 5, 356, 369.
 — O. 759.
 — R. 629, 708, 710, 717, 728, 729, 742.
 — Parkes 49, 127, 128, 135.
 Webster 629.
 Wecker, de 127.
 Weden 756, 776, 777.
 Weech, A. 49, 116, 119, 122, 125.
 Wegelin 757, 771.
 Wegner 611, 658.
 Weidenreich 757, 759.
 Weil 213, 242, 256, 259, 260, 369, 553.
 Weill 361, 458.
 — M. P. 453.
 Weimann, W. 629.
 Weiner 342.
 Weinertz 752.
 Weinnoldt, H. 49, 69, 72, 83.
 Weinstein 197.
 Weinstock, M. 140.
 Weintraud 619, 683, 684, 687.
 Weiser, J. 756, 761, 763.
 — R. 629, 708, 727, 740.
 Weiß 42, 128, 129, 131, 133, 134, 135, 195, 217, 220, 221, 232, 242, 252, 253, 340, 355, 504, 505, 594.
 — H. v. 609, 650.
 — J. 369.
 — S. 149.
 — Bruggen 49, 72, 78, 100, 106.
 Weißmann-Netter 369, 455.
 Weitzenfeld, N. 616.
 Welcker 357, 369.
 — H. 49, 58, 63, 67, 91, 95.
 Wele, de 501.
 Weltmann 196, 232.
 Wenckebach 6.
 Wendnagel 282.
 Wendt, G. V. 369.
 Wentner 218.
 Wentworth, John A. 363.
 Werner 190, 196, 256.

- Wertheimer, E. 5, 5.
 Wesener 48, 111.
 Westedt, A. 49, 75.
 Westeels 597.
 Weszczky 196.
 Weygandt, W. 49, 51, 79, 84, 90.
 Wheaton, S. W. 49, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 125.
 Wheeler, G. W. 628.
 — M. W. 606.
 Whelan 191, 230, 232.
 White 364, 369, 583.
 — Paul de 615.
 — P. D. 369.
 — S. M. 629.
 Whitney 391, 392, 393, 394.
 Wicklein 757, 762.
 Widal 631.
 Wiechers, A. 2.
 Wiczorek 142.
 Wiegner 266, 281, 291.
 Wieland 369.
 Wiener, C. 145.
 Wigand, R. 614, 657.
 Wigert 49, 114.
 Wiggleworth 352, 369, 456, 519.
 Wild, W. 629, 724.
 Wilder, R. M. 343, 433, 604, 635.
 Wile, Udo J. 629, 725.
 Wilkie, A. L. 629.
 Wilkins 265, 273, 309.
 Wilkinson 629, 710, 719.
 Williams, A. W. 606.
 — Ch. W. 629.
 — W. 369, 455.
 Williamson 342, 418, 455.
 — Ch. S. 369.
 — H. C. 147, 167.
 Williamsson 369.
 Willmot 265, 274, 286, 289.
 Willius, Fr. 619.
 Willkomm 147.
 Wilson 355, 510, 514, 600, 601.
 — D. W. 369.
 — G. 629.
 — M. G. 618, 681, 721.
 Wimberger, H. 150, 186.
 Winans, W. W. 141.
 Wind 369.
 Winifred 362.
 Winkler 49, 100, 104.
 Winslow 5, 15.
 Winter, G. 609, 643, 646.
 Winternitz 196, 242, 244, 245, 260, 369, 499.
 Winterstein 788.
 — H. 5, 15, 22, 369, 373, 600.
 Wischnewski 49, 71.
 Witt 266, 291.
 Władimirowa 360.
 Wodon, J. L. 609, 654.
 Wölfler 49, 87.
 Wohinz, R. 141.
 Wohlwill 5, 37.
 Wokes 265, 274, 286, 289.
 Wolf 451, 455, 456, 757, 762, 763, 773.
 — C. G. 358.
 — M. 613.
 Wolff 349, 660, 661, 662.
 — K. 612.
 Wolffheim, W. 606.
 Wolfrohm 192.
 Wood, C. C. 360.
 Woodrow 352.
 Woodwell 340, 366, 400, 453, 458, 537.
 — M. N. 360.
 Woodyatt, R. T. 369.
 Wordley, E. 614, 669.
 Woringer 364, 369, 515.
 — E. 41.
 Wright 369, 459, 474, 481, 500, 583, 654.
 — R. E. 49.
 Wu, H. 340, 589.
 Wülffing, E. 150, 186.
 Wyß 232.
 Wyssokowitsch, W. 614.
 Xilo, N. 49.
 Yamada 575.
 Yamakita 369.
 Yandell 351.
 Yates, A. G. 615.
 Ylppö, A. 5, 35, 36, 37, 150, 267, 268, 275, 288, 757, 761, 762.
 Yoder 267, 274.
 Yovanovitch 349.
 Young 49, 70, 92.
 Zak 190, 191.
 Zaleski 361, 757, 759.
 Zander 217, 582.
 Zangenmeister 218, 219, 642, 643.
 Zannoni 49, 104.
 Zau 648.
 Zaytzeff, H. 608, 648.
 Zebley, E. 620, 710.
 Zehnter 369.
 Ziegler 757, 762, 763, 773.
 Zimmer, A. 619, 693.
 Zimmermann 751, 791.
 Zini 48.
 Zinßer 733.
 Zipperlein 44, 109, 110.
 Zocchi, S. 142.
 Zondek 196, 219.
 Zuccarelli 196.
 Zucker 267, 273, 274, 275.
 Zuckerkandl 49, 53.
 Zung-Dau Zau 608.
 Zuntz 348, 358, 370, 373, 392, 410, 418, 428.
 — L. 370.
 — N. 348, 350, 365, 370.
 Zunz 350, 370, 459, 460, 461, 501, 502, 524, 570.
 — E. 370.
 Zypkin 757, 770.

Sachverzeichnis.

- Abortausräumung 644.
 Abort, septischer 643.
 Abwehrkräfte, celluläre 663.
 Acetonurie bei Schwangerschaftserbrechen 455.
 Acetonurisches Erbrechen 454.
 Acidophilus 270.
 ADDISONsche Krankheit und Eisenablagerung 771.
 Adipositas (Salyrgananwendung) 218.
 Adrenalinapnoe 378.
 Agglutination von Streptokokken 631.
 Agglutininabsorption 632.
 Akapnoe 406.
 Akklimatisation 535.
 Akrocephalo-Syndaktylie 116.
 Akrocephalie 52, 53.
 Akrokranio-Dyshämie 109.
 Akrokranio-Dysopie 96.
 — Ätiologie 105.
 — Altersdisposition 97.
 — Augensymptome 100.
 — endokrine Störungen 104.
 — Häufigkeit 97.
 — Heredität 98.
 — Hirnsymptome 103.
 — Kasuistik 96.
 — Rassendisposition 99.
 — Sexualdisposition 98.
 — Skeletanomalien 105.
 — Symptomatologie 99.
 — Therapie 107.
 Akrokranio-Dysphalangie 113.
 Akrokranium 53.
 Akromegalie 75.
 Alkalireserve 409, 410, 449.
 — und Bäder 476.
 — nach Salyrgan 224.
 Alkalisierung der Faeces 325.
 Alkalose 401, 406.
 — bei Anämie 506.
 — bei Epilepsie 507.
 — fixierte 504.
 — flüchtige 519.
 — nach Mahlzeiten 504.
 — bei Rekompensation des Kreislaufs 511.
 — bei Tetanie 512.
 Alkoholiker (Salyrgananwendung) 219.
 Alpine Völkergruppen 57.
 Alveolarluft 375.
 — Analyse 573.
 — und Bäder 477.
 Amaurose 96, 102, 133.
 Ammoniak im Urin 405.
 Ammoniakindex bei Schwangerschaftserbrechen 455.
 Ammoniakkoeffizient 595.
 Ammoniakzahl bei Diabetes 448.
 — bei Nephritis 451.
 Ammoniumazetat 284.
 Ammoniumbromid 234.
 Ammoniumchlorat 223, 228, 230.
 Ammoniumnitrat 234.
 Amme 150, 151.
 Ammenernährung 185.
 Anämie
 — alimentäre, und Eisenablagerung 770.
 — und Alkalose 506.
 — des Atemzentrums 379.
 — infektiöse, der Pferde 773.
 — perniziöse, und Eisenablagerung 769.
 — und Sauerstoffsättigung 536.
 Anaphylaxie 460.
 Anatomie der Lungen 370.
 Anden 524, 525.
 Annamiten 62.
 Anomaliekomplexe 50, 94, 113, 115, 123.
 Anosmie 103.
 Anoxämie 553.
 Antitoxintherapie des Wochentbettfiebers 653.
 Apneustisches Zentrum 7.
 Apnoe 376.
 Apnoischer Anfall 20.
 Apparat für asphyktische Neugeborene 555.
 — nach BENEDICT 570.
 — zur Bestimmung des intrapulmonären Drucks 380.
 — nach BOHR 564.
 — nach DAVIES-GILCHRIST.
 — nach HALDANE 563, 567, 572.
 — nach HALDANE-PRIESTLEY 574.
 — nach HOPCALITE 565.
 — nach LAULANIE-PLANTEFOL 564.
 — für Sauerstoff- und Kohlensäureatmung 557.
 — nach VAN SLYKE 567.
 Armenier 62.
 Arterienpunktion 599.
 Ascitesflüssigkeit als Nährboden 660.
 Asphyktischer Anfall 20.
 Asphyxie und Sauerstoffinhalation 555.
 Asthma bronchiale und Azidose 444.
 Atembewegungen 5.
 — intrauterine 15, 25.
 — rhythmische 6.
 Atemformen, Zusammenwirkung verschiedener 24.
 — höchste 12.
 — niedere 22.
 Atemrhythmus, Darstellung 11.
 — und Sinnesreize 13.
 Atemstillstand und Schluckreiz 23.
 Atemstörung und Hirnblutung 36.
 Atemzahl 12.
 Atemzentrum, Anämie 379.
 — anatomische Einheit 5.
 — Apnoe 384.
 — Aufbau 5.
 — und äußere Reize 14.
 — Automatismus 373.
 — Block 26.
 — Erschlaffung 384.
 — Hirnstamm 6.
 — Narkose 457.
 — pH-Regulation 404.
 — Reizempfindlichkeit 382.
 — relative Ermüdung 385.
 — Sauerstoffmangel 381.
 — und Schluckzentrum 23.
 — Shock 503.
 — spezifischer Reiz 600.
 — spinale 5.
 — Teilbarkeit 7.
 — Teilzentren 5, 6, 7.
 — Tierversuche 6, 7, 8.
 — Unreife 25, 35, 38.
 — Zerfall 16, 23, 27, 31.
 Atemzug, erster 33.
 — schnappend 7, 18.
 Atmung, Alveolarluft 375.
 — Apnoe 376.
 — Ermüdung 389.
 — der Frühgeburten 9.
 — des frühgeborenen Kindes 10.
 — humorale Regulation 374.
 — Hyperpnoe 374.
 — künstliche 5, 560.
 — KUSSMAULsche 8.

- nervöse Regulation 372.
 — oberflächliche 386.
 — periodische 383.
 — und Schlucken 23.
 — Vagus 372.
 — in verdünnter Luft 527.
 — vergrößerte, in komprimierter Luft 529.
 — gegen Widerstand 390.
 Ausatemzentrum 7.
 Auslöschphänomen 633.
 Ausräumung des septischen Aborts 644.
 Automatie, Reizleitungssystem 6.
 — Sinusknoten 6.
 Autovaccine 654.
 Automatismus, respiratorischer 373.
 Avitaminose 771.
 Azidose 400, 404.
 — bei Diabetes 448.
 — und Faeces 313.
 — fixierte 447.
 — flüchtige 440.
 — hepatargische 228.
 — bei Nephritis 450, 453.
 — bei Shock 458.
 — des Shockes 500.
 — venöse 465.
 — zirkulatorische 415, 462.
 — bei Cystennieren 452.
 Azotämie durch Salzangel 453.
 Aztekenkopf 52.
- Bäder, heiße, und Blutgase** 490.
 — kalte, und Blutgase 474.
 Bakteriämie 664.
 Balkenstich 108.
 Ballonfahrer 528.
 BARLOWSche Krankheit 163.
 Bartonellenanämie nach Splenektomie 797.
 Bartonelleninfektion 774.
 Baschkiren 62.
 Basilare Lordose 58, 77, 117.
 Batua 62.
 Benommenheit durch zirkulatorischen Sauerstoffmangel 549.
 Bergkrankheit 388, 395, 524, 532.
 Bergsteiger 528.
 Bergwerk 543.
 Berufstätigkeit und Teilstilung 180.
 Bicarbonat im Plasma 449.
 Brotsche Atmung 14.
 — Atemform bei Meningitis 16.
 Bismuttartrat 200.
 Block im Atemzentrum 26, 31, 32.
- Block:**
 — zwischen Perioden- und Schnappzentrum 27.
 Blutanalyse 599.
 Blutchlor 213, 223.
 Blutdrucksenkung bei Kohlenoxydvergiftung 539.
 Bluteisen 789.
 Blutentnahme 598.
 Bluterkrankungen und Eisenspeicherung 768.
 Blutgase 566.
 Blutgifte und Eisensablagerung 770.
 Bluttemperatur 496.
 Bodenkörper 281.
 Brachydaktylie 131.
 Bregmabuckel 99.
 Breitenohr Höhenindex 57.
 Bronchopneumonie und Azidose 445.
 Brustdrüse, Funktionsbedingungen 156.
 Brustfütterer 172.
 Brustmilchstuhl 269, 288, 305.
 Brustscheu 170, 171.
 Brustwarze, anatomische Abweichungen 173.
 — Hyperästhesie 174.
 — Krampf 176.
 — Rhagaden 174.
- Caisson** 529.
 Calciumgehalt bei Säuglingen 515.
 — bei Tetanie 513.
 Calciumresorption 273.
 Capillardurchlässigkeit 243.
 Carcinom und Säurebasengleichgewicht 510.
 Carina metopica 99.
 CHEYNE-STOKESSche Atmung 14, 31, 383, 386, 390, 549.
 Chinesen 59.
 Chinhydronelektrode 287.
 Chondrodistrophie 87.
 Chorea 675.
 Chromsalze 200.
 Chroniosepsis 675.
 Colitis durch Novasurol 198.
 — nach Salyrgan 203.
 Colorado-Indianer 62.
 Colostrumkörperchen 163.
 Cyankali 550.
- Decholin** 235.
 Debit, kardiales, und Bäder 478.
 — — bei Dekompensation 470.
 — — und heiße Bäder 491, 495.
 — — Methodik 575.
- Dekompensation, kardiale** 462, 466.
 Depression der Schädelbasis 58, 77.
 Deutsche 56.
 Devitalisation von Zähnen 707.
 Diabetes und Azidose 448.
 — und Faeces 313.
 — insipidus (Salyrgananwendung) 218.
 — und respiratorischer Quotient 421.
 Dicke Reaktion 649.
 Differenz d 58.
 Diffusionskonstante 394.
 Dinarische Rasse 62.
 Diphtherie, Stillverbot bei 155.
 Diplococcus crassus 658.
 — rheumaticus 675.
 Diplokokken 675.
 Dissoziation der Atmung 31.
 Dissoziationskurve 401.
 — der Kohlensäure im Blut 401.
 — des Sauerstoffs im Blut 417.
 Diurèse secondaire 209.
 Dominante Vererbung 112.
 DONNANsches Gesetz 243.
 Dünndarminhalt 271.
 Dyskranio-Dysopie 94.
 Dyskranio-Dysphalangie 112.
 Dysostosis cranio-facialis 92.
 Dyspepsie und Menstruation 163.
 Dysplasia osteo-neuro-endocrina 125.
 — — endokrine Störungen 133.
 — — Erblichkeit 128.
 — — Genitalhypoplasie 134.
 — — Hypotrichie 134.
 — — Kleinwuchs 134.
 — — Neurodysplasie 132.
 — — Osteodysplasie 130.
 — — Symptomatologie 130.
 — — Therapie 135.
 Dystrophia adiposo-genitalis 104, 126.
 — periostalis hyperplastica 115.
 Dystrophie 184.
- Eisen, Ablagerung bei Blutkrankheiten** 768.
 — — experimentelle 774.
 — — in der Milzpulpa 759.
 — Anämie, alimentäre 770.
 — — perniziöse 769.
 — arme Kost 783.
 — Assimilation 779f.
 — Ausscheidung im Kot nach Splenektomie 807.

- Eisen:**
 — blockiertes 759.
 — Blutgifte 770.
 — chemische Analyse 764.
 — Einfluß der Nahrung 767.
 — bei Erwachsenen 762.
 — Erythrämie 770.
 — beim Fetus 760.
 — Hämochromatose 772.
 — Hämoglobineinspritzung 774.
 — Icterus haemolyticus 770.
 — Infektionskrankheiten 771.
 — Injektion von Eisenverbindungen 776.
 — Leukämie 811.
 — bei Kindern 761.
 — markiertes 759.
 — mikrochemischer Nachweis 760.
 — Nachweis 759.
 — organisches 759.
 — Phanerose 767.
 — Retention 758.
 — im Serum 789.
 — Stoffwechselregulation 790.
 — bei Tieren 762, 765.
 — Verschiebung nach Splenektomie 792.
 — Zufuhr, orale 768.
 Eiweißmilch 185.
 Einatmungszentrum 7.
 Ellbogengelenk 120.
 Encephalitis 663.
 Encephalographie 103.
 Endarteriitis 662.
 Endiometer 563.
 Endocarditis cachectica 673.
 — Einteilung nach SCHOTTMÜLLER 673.
 — lenta 656f.
 — Ansiedlung am Endokard 665.
 — und Endarteriitis 662.
 — Endotheliose 671.
 — Endothelreaktion 662.
 — Fiebertyp 666.
 — Formalinreaktion 672.
 — Funktion der Herzklappen 664.
 — Gefäßschädigungen 662.
 — Häufigkeit 670.
 — Heilung 668.
 — Kindesalter 670.
 — Klinik 670.
 — Leukocytenzahl 671.
 — Polyarthrits rheumatica 668.
 — Prognose 668.
 — Reaktionsverhältnis 664.
 — rheumatische Form (LIBMAN) 673.
 — Schwangerschaft 670.
 — als Sepsis 660.
 — Therapie 668.
 — Thermokauter 669.
- Endocarditis:**
 — Zellneubildung 663.
 — polyposa 664.
 — rekurrende 667.
 — rheumatica 677.
 — subakute bactericide 673.
 — ulcerosa 664.
 — verrucosa 667.
 Endotheliose 671.
 Endothelproliferation 662.
 Engländer 56.
 Energiezufuhr, bei Stillenden 160.
 Enteritis und Azidose 454.
 Enterokokken 657.
 Enthirnung 5.
 Entlastungsoperation 108.
 Entleerung, künstliche, der Brustdrüse 172.
 Entmilzung 791.
 Enuresis 113.
 Epilepsie 84, 104.
 — und Alkalose 507.
 Erblindung 103.
 Erbrechen, cyclisches, der Kinder und Azidose 454.
 Ergosterin 454.
 Ernährung, künstliche, Eiweißmilch 185.
 — — Nachfüttern 178.
 — — Teilstillung 176.
 — — Überschätzung 153.
 — natürliche 152.
 — — BARLOWSche Krankheit 163.
 — — Beikost 180.
 — — Berufstätigkeit 180.
 — — Bewertung 152.
 — — Brustwarze 174.
 — — Dauer der Stillperiode 169.
 — — doppelseitiges Anlegen 168.
 — — einseitiges Anlegen 167.
 — — Ernährungsstörungen 181.
 — — erstes Anlegen 166.
 — — erster Lebenstag 165.
 — — Frühmahlzeit (Ersatz) 180.
 — — Mastitis 176.
 — — Nachfüttern 178.
 — — Schwergiebigkeit der Brust 176.
 — — Stillschwierigkeiten 170.
 — — technische Durchführung 165.
 — — Teilstillung 176.
 — — Trinkzeit 168.
 — — Zahl der Mahlzeiten 166.
 — — Überfütterung 181.
 — — Unterernährung 183.
 — — Zukost 180.
 — und pH der Faeces 295.
- Ernährung:**
 — der Stillenden 160.
 Ernährungsstörungen 181.
 Erstickung 7, 8.
 Erysipel 629f.
 — Angina 630, 641.
 — Antitoxin 634.
 — Auslöschphänomen 633.
 — experimentelle Erzeugung 633.
 — Immunisierung 635.
 — Immunität, passive 632.
 — Kreuzneutralisierung 637.
 — Phlegmone 630.
 — und Puerperalinfection 630.
 — Sepsis 630.
 — Streptokokkenserum 636.
 — Tierversuch 633.
 — Stillverbot bei 155.
 Erythema infectiosum 677.
 — nodosum 670.
 Erythämie und Eisenablagerung 770.
 Erythrodermia desquamativa 184.
 Erythrocyten 111.
 Erythrocytenvermehrung 532.
 Eskimo 62.
 Eutrophie 154.
 Expirationsluft, Analyse 570.
 Exophthalmus 85, 101, 121, 133.
 Exsudative Diathese 184.
- Faeces, Alkalisierung 325.**
 — Brustmilchstuhl 269, 305.
 — Calciumgehalt 291.
 — Fettsäuren 294.
 — Flora 296.
 — Frauenmilchstuhl 305.
 — Kuhmilchstuhl 308.
 — Meconium 303.
 — Methodik 282.
 — Milchsäure 293.
 — Nahrung 269.
 — Phosphorgehalt 292.
 — Pufferung 296.
 — Salzsäuremilchstuhl 308.
 — Säuerung 320.
 — der Tiere 289.
 — Vitamin D 274.
 — Wassergehalt 290.
 — Wasserstoffionenkonzentration 284f.
 Fäulniskeime 655.
 Fetalisierung 68.
 Fettsäuren 294.
 Fettsucht 134.
 Fieber nach Salyrgan 225.
 Flieger 528.
 Flora der Faeces 296.
 Fokalinfection 693f.
 — Augenerkrankungen 723.
 — Autovaccintherapie 703.

- Fokalinfection:**
 — Devitalisation von Zähnen 707.
 — Diagnose 739.
 — Frequenz 696.
 — Gewebsaffinität 713.
 — Hauterkrankungen 724.
 — Herdreaktionen 673.
 — Histologie 701.
 — Infektionsherde, ruhende 746.
 — intracerebrale Infektion 707.
 — Keimflora 697.
 — Keiminvansion 725.
 — Kritik 725.
 — Kulturen 704.
 — Lokalisation, elektive 697.
 — Nachuntersuchungen 707.
 — Nervenleiden 735.
 — Nervenkrankheiten 721.
 — Ohrenerkrankungen 723.
 — Polyarthrit 722.
 — Pulpainfektion 700.
 — Röntgenuntersuchungen 701.
 — Serologie 701.
 — Therapie 744.
 — Tierversuche 698.
 — Tierversuche 706.
 — Tonsillen 704.
 — Untersuchungstechnik 703.
 — Zahnbehandlung 702.
 — Zähne 704.
- Frauenmilch, Änderung der Zusammensetzung** 163.
 — ergänzungsbedürftige 152.
 — Idiosynkrasie gegen 153.
 — indirekte Ernährung 185.
 — Medikamente 165.
 — minderwertige 162.
 — sterilisierte 186.
 — ungeeignete 153.
 — Vitaminmangel 163.
Frauenmilchstuhl 305.
Formolgelierung des Serums 672.
Frühmahlzeit, Ersatz der 180.
Frühsterblichkeit 35.
- Gasanalyse** 563.
Gasaustausch, Grundgesetze 371.
Gasmasken 545.
Gaumenspalte 119.
Geburtsgewicht 178.
Geburtsstrauma 36, 73.
Gelenkkrankheiten, chronische 691.
Genitalhypoplasie 134.
Genua valga 132.
Gesichtsskelet 80.
Gewebe, Reaktion der 413.
Globulinreaktion 672.
- Glucosehirnbouillon** 704.
Glucoseagar 660.
Grippe, Stillverbot bei 155.
Grundumsatz 482.
Guanidin 516.
- Hämochromatose** 772.
Hämoglobinaufbau 779.
Hämoglobininjektion 774.
Hämoglobinvermehrung 532.
Hämoglobinverminderung 538.
Hämoglobin, zirkulierendes 788.
Hämolyse und Virulenz 643.
Hämolsininjektion 774.
Hämolytischer Ikterus 109.
Hämorrhagie 537.
Hämosiderin 758.
Harnretention durch Salyrgan 228.
Hautblutungen 662.
Hemeralopie 133.
Hemmung, Pseudohypogalaktie durch 158.
Herdnephritis 662.
HERTERScher Infantilismus 311.
Herzdekompensation und Salyrganwirkung 215, 223.
Herztherapie und Säurebasengleichgewicht 483.
Herzfehler, kongenitaler und Alkalose 523.
Hexadaktylie 120, 130.
Hilfsatemvorrichtung 17.
Himalaja 525.
Histamin und respiratorischer Quotient 426.
Histaminshock 461.
H-Ionenkonzentration nach Ammoniumchlorat 232.
 — der Faeces 284 f.
 — nach Salyrgan 224.
Höhenindex 56.
Höhensonnenbestrahlung als Laktagogum 159.
Höhenumfangsindex 59.
Hörfähigkeit 103.
Hundekot 289.
Hungerazidose 456.
Hyperbrachykephalie 55.
Hyperglobulie 533.
Hypermetropie 101.
Hyperostosen 78.
Hyperpnoe 374.
Hypertelorismus 92.
Hyperthyreoidismus und respiratorischer Quotient 422.
Hyperventilation 512, 518.
Hypogalaktie 155.
Hypophysentumor 135.
Hypoplasie der Schädelbasis 58, 70.
- Hypotrichie** 134.
Hypsikephalus 56, 57.
- Idiotie** 104.
Icterus haemolyticus und Eisenablagerung 769.
Ikterus, hämolytischer 109.
Immunisierung gegen Puerperalfieber 65.
Immunität, lokale passive 632.
Immunitätslage 660.
Immunotransfusion 669.
Immunserum, polyvalentes 653.
Impressiones digitatae 79.
Indicatormethoden 584.
Indexprodukt 58.
Infantilismus, HERTERScher 311.
Infektarthrit 676.
Infektionskrankheit und Eisenablagerung 771.
Influenz bacillen.
Insulinödem 240.
Intrakranialer Überdruck 107.
Intuition 51.
- Javaner** 62.
Juden 62, 98.
- Kachexia thyreopriva** 771.
Kahnschädel 93.
Kalomeldiurese 196.
Kalottenhöhenindex 57.
Kanarienvogel im Bergwerk 546.
Kaninchenkot 289.
Kehlkopfbewegungen 23.
Keilschädel 95.
Keiminvansion 725.
Keuchatmung 8, 17.
 — Kurvenbild 18.
 — bei Lungenentzündung 18.
 — und periodische Atmung 18.
Keuchhusten, Stillverbot bei 155.
Kiemens 6, 23.
Kirgisen 62.
Kleinrussen 59.
Kleinwuchs 87.
Kochsalzausscheidung 211.
Kochsalzination 223.
Koeffizient, reduzierte ammoniakalische 595.
Kohlenoxyd 539.
Kohlensäure 375.
Kohlensäureinhalation bei Kohlenoxydvergiftung 541.
Kohlensäure, Methodik 588.
Kohlensäurespannung, alveoläre 593.
 — bei Stauung 465.

- Kohlenstaubexplosion 544.
 Kolloidshock 461.
 Kolostrumkörperchen 163.
 Kompensation der Azidose 414.
 Kompression der Lunge 522.
 Konstitution 50.
 — hämolytische 109.
 Konzentration des Blutes 533.
 Kopfindex 55.
 Kopfumfang 53.
 Körpertemperatur und kardiales Debit 497.
 Kot 807.
 Kraniodysplasie 77.
 Kraniologie 51.
 — Terminologie 52.
 Kraniektomie 108.
 Kretinismus 771.
 Kreuzneutralisierung 637.
 Kuhmilchstuhl 308.
 Kurzschluß der Zirkulation 489.
 KUSSMAULSche Atmung 8.
- Lagophthalmus 101.
 Laktogoga 159.
 Laktationspsychose 155.
 Längenbreitenindex 55.
 Längenohrhöhenindex 56.
 Lebensweise der Stillenden 160.
 Leberextrakt und Diurese 236.
 Leberfunktionsprüfung durch Quecksilberpräparate 220.
 Lebersperre 235, 236.
 Leukämie und Eisenstoffwechsel 811.
 Liquordruck 103, 107.
 Lohnamme 151.
 Lokalisation, elektive 730.
 Löwenkot 317.
 Lues congenitalis 94, 124.
 — Stillverbot bei 155.
 Luft, komprimierte 525.
 Luftverdünnung 524.
 Lumbalpunktion 108.
 Lungenemphysem und Azidose 440.
 Lungentuberkulose und Azidose 443.
 Luxation des Bulbus 101.
- Magensekretion und Säurebasengleichgewicht 505.
 Maske nach HALDANE 572.
 — zur Sauerstoffinhalation 557.
 Mastitis 175, 176.
 Maternitätsneurose 158, 179.
 M'BAKA 62.
 Medulla oblongata 5, 6.
 Meerschweinchenkot 289.
 Meconium 289, 303.
- Meningocele 79.
 Menschenserum 660.
 Menstruation und Milchbildung 164.
 — und Milchzusammensetzung 163.
 Merbaphen (Novasurol) 199.
 Mesenchym 111, 112.
 Metastase, eitrige 727.
 Methan 544.
 Methämoglobin 538.
 Metopismus 117.
 Metrische Indizien 53, 60.
 Micrococcus flavus 658.
 Microdyspepsia neonatorum 157, 181.
 Milchfehler 162.
 — durch Medikamente 165.
 Milchpumpe 172.
 Milchsäure 293.
 — bei Shock 459.
 Milz 758 f.
 — chemische Eisenanalyse 764.
 — Hämoglobinbildung 788.
 — bei eisenarmer Kost 784.
 — Eisengehalt, pathologischer 768.
 — — physiologischer 758, 761.
 — Eisenretention 758.
 — Eisenstoffwechselregulation 790.
 — Exstirpation 778, 779, 791.
 — Infarkt 773.
 — Kontraktion bei Sauerstoffmangel 533.
 Milzexstirpation bei Endocarditis lenta 669.
 Molekulardiurese 214.
 Morbus Banti 811.
 — Gaucher und Eisenablagerung 771.
 Morphium und Azidose 447.
 Muskelarbeit und alveoläre Kohlensäure 436.
 — und respiratorischer Quotient 428.
 Myocarditis rheumatica 690.
- Nachfüttern 178.
 Nährboden 660.
 Nahrung, Einfluß auf Faeces 269.
 Nahrungszusammensetzung und Milchbildung 161.
 Nahtobliteration 67.
 Nahtsynostose 69.
 Narkose und Azidose 457.
 Naschbeikost 169.
 Nasenkatheter 557.
 Nebenschilddrüsen und Tetanie 516.
 Neger 98.
 Nephritis und Azidose 450.
- Neptal 199, 201.
 Neugeborene, aspyktische 555.
 Netzhautblutung 662.
 Neurodysplasie 132.
 Nierenparenchymgift 200.
 Nitritvergiftung 538.
 Normosalquaddel 233, 251, 261.
 Notatmung, Luftschnappen 22.
 — Singultus 29.
 Novasurol 198.
 Novurit 199, 201.
 Nystagmus 101, 133.
- Oberbayern 56.
 Offene Nähte 70.
 Opticusatrophie 96, 102, 133.
 Opticusneuritis 101.
 Oralsepsis 695.
 Orbita 80.
 Orthokephalie 56.
 OSLERSche Embolien 662.
 Osteodysplasie 130.
 Osteogenesis imperfecta 88.
 Oxycranium 53.
 Oxyhämoglobin 417.
 Oxykephalie 53.
- Parathormone 236.
 Peliosis rheumatica 670.
 Peptonshock 460.
 Periodische Atmung 14.
 — — und apneustisches Zentrum 7.
 — — CHEYNE-STOKES 14.
 — — CHEYNE-STOKESSche Form 8.
 — — beim Gesunden 15.
 — — bei Landbewohnern 7.
 — — und periodische Bewegungsstörung 16.
 — — nach Enthirnung 8.
 — — bei Pylorospasmus 15.
 — — bei tuberkulöser Meningitis 15.
 — — bei Wassertieren 7.
 — — im Winterschlaf 15.
 Periodenzentrum 14.
 Periodizität der Atmung 383.
 Perser 62.
 Pferdekot 289.
 Phagocytose 661.
 Phasenpufferung 277, 291.
 Phosphatreserve bei Nephritis 452.
 Pigmentanomalie 133.
 Plasma vrai und Plasma séparé 412.
 Pneumokokken 657.
 Pneumonie und Alkalose 521.
 Pneumotaxisches Zentrum 7.
 Pneumothorax und Alkalose 522.

- Pneumonie, lobäre und Azi-
dose 458.
- Pneumothorax und Azidose
447.
- Polyarthritus rheumatica 668,
675f.
- — Allergie der Haut 681.
- — als allergische Reaktion
684.
- — anaerobe Erreger 676.
- — ASCHOFFSche Knötchen
687.
- — Disposition 676.
- — Einteilung 692.
- — fokale Infektion 722.
- — Infektarthritis 676.
- — Knötchen 688.
- — Mesenchymreaktion
687.
- — Myokarditis 690.
- — Nomenklatur 692.
- — Pyämie 676.
- — PONDORF-Impfung
685.
- — und Serumkrankheit
684.
- — Tierversuche 683.
- — Toxinbildung 683.
- — als Toxinwirkung 677,
683.
- Polydaktylie 112.
- Prämature Synostose 67.
- Präödem 220.
- Prostata, Salyrganwirkung
228.
- Prosteinschock 461.
- Pseudohypogalaktie 157.
- Psychose, Stillverbot bei 155.
- Ptoxis 101.
- Puerperalfieber und Scharlach
649, 650.
- Puerperalinfektion 641f.
- Antitoxintherapie 653.
- Chemotherapie 654.
- Immunisierung 654.
- spezifische Streptokokken
643f.
- Puffer 397.
- Pufferung der Faeces 276,
296.
- Pufferfähigkeit des Blutes
408.
- Pulpa, Erhaltung der vitalen
746, 748.
- Purpura haemorrhagica 662.
- Pyämie 676.
- Pygmäen 59.
- Quecksilber, Angriffspunkt**
260.
- Anwendungsart 202.
- Ausscheidung 201.
- Blutzusammensetzung
241, 244.
- Cyanat 197.
- Quecksilber:**
- diuretischer Effekt 211.
- Dosierung 202.
- Entquellung der Gewebe
261.
- Erythrocytenvolumen 245.
- als Haecostypticum 218.
- Indikation 217.
- Kochsalzausscheidung 211.
- Kontraindikation 220.
- Leberfunktionsprüfung
220.
- Nebenwirkungen 225.
- bei Nephrosen 221.
- perorale Anwendung 197,
205.
- Salicylat 197.
- Senkungszeit 244.
- Serumkolloide 245.
- Stellung des Hg-Ion 200.
- Stickstoffausscheidung
213.
- Verlauf der Diurese 207.
- Verteilung im Körper 201.
- Wirkungssteigerung 229.
- Zusammensetzung von
Exsudaten 253.
- cyclische Verbindungen
199.
- Quotient, respiratorischer 419.
- Rachitis 93, 273.**
- und Azidose 454.
- Radialispunktion 599.
- Rassenunterschiede 62.
- Rattenkot 289.
- Raum, toter 391, 429.
- Reflexrespiration 373.
- Rekompensation des Kreis-
laufs und Alkalose 511.
- Retentionskoeffizient für Bi-
carbonat 598.
- Retikuloendothelialer Stoff-
wechselapparat 661.
- Retinitis pigmentosa 127.
- Rheumabekämpfung 691.
- Rheumatismus nodosus 688.
- Rinderkot 289.
- RUMPEL-LEEDESches Phä-
nomen 662.
- Sachsen 56.**
- Salmiak 223, 228, 230.
- Salmiakazidose 228, 231, 235.
- Salyrgan, Aktivierung von
Infektionen 227.
- Alkalireserve 224.
- bei Alkalose 238.
- bei Alkoholismus 219.
- und Ammoniumchlorat
230.
- und Atropin 238.
- Ausbleiben der Wirkung
223.
- Salyrgan:**
- Blutmenge 246.
- bei Blutungen 218.
- Blutverdünnung 247.
- und Decholin 235.
- Diabetes 256.
- und Digitalis 219.
- Dosierung 203.
- Erythrocytenzahl 246.
- extrarenale Wirkung 259.
- Exsudate 253.
- Fieber 237.
- Galle 254.
- Gallenblase 218.
- Gewöhnung 240.
- H-Ionenkonzentration 224.
- Harnretention 228.
- Infiltrate 227.
- innere Sekretion 255.
- und Insulin 240.
- Konstitution 200.
- Kopfschmerzen 227.
- Magensekretion 254.
- Menstruation 239, 255.
- und Morphin 238.
- Nebenwirkungen 225.
- Nekrose 204.
- bei Nephrosklerose 221.
- Normosalquaddel 250.
- perorale Darreichung 205.
- und Pituitrin 239.
- Prostata 228.
- rectale Darreichung 205.
- renale Wirkung 256.
- Schmerzen 226.
- Schweiß 227.
- Schweißsekretion 255.
- Serumeiweiß 250.
- Speichelsekretion 254.
- und Thyreoidin 239.
- Urämie 219.
- bei Venenthrombose 222.
- Wirkungshemmung 237.
- Salzsäuremilchstuhl 308.
- Sattelnase 118.
- Sauerstoff 375.
- Sauerstoffabsorption,
mangelnde 482.
- Sauerstoffapparate 558.
- Sauerstoffbedarf 381.
- Sauerstoffbedürfnis, zirkula-
torisches 548.
- Sauerstoffinhalation 553, 556.
- Sauerstoffinjektionen 554.
- Sauerstoffkammer 555.
- Sauerstoffmangel 387.
- bei Tetanie 517.
- Sauerstoffsättigung 418.
- Sauerstoffspannung und Berg-
krankheit 527.
- Sauerstofftherapie 553.
- Sauerstoffüberdruck 531.
- Sauerstoff, toxische Wirkung
552.

- Säurebasengleichgewicht 400.
— und Herztherapie 483.
— Methodik 483.
Säurebasenhaushalt 275.
Säuerung der Faeces 320.
Schädelkapazität 55.
Schädelusur 79.
Schädelwachstum 66.
Schafkot 316.
Scharlachimmunserum 640.
Scharlach und Puerperalfieber 649, 650.
Schlafbedürfnis, Stillender 162.
Schlagende Wetter 544.
Schluckzentrum 23.
Schmerzen, lanzinierende, nach Salyrgan 226.
Schnappatmung 18.
— nach Atemstillstand 19.
— Begleiterscheinungen 21.
— Darstellung 11.
— bei Frühgeburten 7.
— Kurvenbild 19.
— als niedere Atemform 22.
— beim Sterben 21.
— beim Tier 7.
Schnappzentrum 7.
Schutzhütchen 174.
Schwangerschaftserbrechen und Azidose 454.
Schweden 56, 93.
Schweinsaugen 86.
Sehnervenatrophie 96, 102.
Sella turcica 77.
Seufzeratmung 31.
— bei Meningitis 32.
Sepsisantitoxin 653.
Sepsisherd 694.
Sepsis, kryptogenetische 694.
— lenta, experimentelle 672.
— thrombophlebica putrida 664.
Septumdefekt 523.
Shock, anaphylaktischer 460.
— und Azidose 459, 500.
Siderocyten 794.
Simultanimmunisierung 654.
Singultus 28.
Singultusatmung 29, 31.
Singultuszentrum 31.
Singultus, Darstellung 11.
Skaphocephalus 93.
Skaphokranio-Dysopie 95.
Skorbut und E senablagerung 771.
Sphenokraniodysopie 95.
Sphenokraniosyndaktylie, Ätiologie 123.
— Augenbefund 121.
— basilare Lordose 117.
— endokrine Anomalien 122.
— Extremitäten 119.
— Heredität 122.
— Hühnerrasse 123.
Sphenokraniosyndaktylie:
— Gesichtsskelet 118.
— Kasuistik 116.
— Lues 125.
— Metopismus 117.
— Prognostik 125.
— Schädeldeformation 117.
— Sexualdisposition 122.
— Symptomatologie 117.
— Zentralnervensystem 121.
Spitzbogengaumen 81, 100, 119, 132.
Spitzkopf 51.
Splenektomie 110, 778, 779, 791.
Splenomegalie 111.
Staphylokokken 641, 655, 657.
Stauungspapille 101, 121.
Stickstoffausscheidung 213.
Stilddauer 154.
Stillfähigkeit 155.
Stillfrau 151, 186.
Stillpropaganda 153.
Stillschwierigkeiten 170, 171.
Stillverbot 154.
Stillvermögen 155.
Stomatitis durch Novasurol 198.
Strabismus 101, 121.
Streptobacillus moniliformis 677.
Streptococcus erysipelatis 630.
— Agglutination 648.
— agglutinierte 666.
— anaerobe 656, 664.
— anhaemolyticus 643, 678.
— Antitoxinbildung 634.
— cardioarthritidis 680.
— faecalis 656, 710.
— im Genitaltractus 642.
— ignavus 710.
— conglomeratus 712.
— lactis 711.
— longissimus 712.
— metastatische Infektion 675.
— Mutation in Pneumokokken 697.
— Nährboden 660.
— und Operationsindikation 645.
— polymorphus 712.
— putrificus 641, 655.
— pyogenes haemolyticus 631, 641, 646, 651.
— — — und Abort 644.
— rheumaticus 678.
— salivarius 710.
— Scharlach 632, 633.
— im strömenden Blut 640.
— Toxinbildung 633, 648.
— Träger 646.
Streptococcus:
— viridans 657, 658.
— — als Standortvarietät 660.
— — (Vaccine) 668.
— — (Züchtung) 659.
— Virulenzprüfung 646.
— Zahlenverhältnis 646.
Streptothrix 657.
Syndaktylie 112.
Taucher 529.
Taucherglocke 529.
Teilstillung 176.
Teilzentren 6, 7, 26.
Testvögel 547.
Tetanie 512.
Theorie der aussetzenden Zentren 10.
Tortuositas der Retinalvenen 101.
Thromboendocarditis, experimentelle 665.
Toluylendiaminvergiftung 774.
Tod durch Sauerstoff 552.
Tonometer 569.
Trinkfaulheit 170, 171.
Trinkschwäche 170.
Trepation 108.
Trinkungeschick 170.
Trigonocephalus 93.
Trigonokraniodysopie 95.
Tuberkulose, Stillverbot bei 154.
Turricanium 59.
Turricephalie 53.
Turmschädel.
— allgemeine Ätiologie 66.
— Akromegalie 75.
— Amaurose 96.
— asymmetrischer 93.
— Augen 85.
— bathrocephaler 91.
— Breitenohrhöhenindex 57.
— Differentialdiagnose 93.
— Differenz d 58.
— Dystrophia adiposogenitalis 75.
— endokrine Störungen 74.
— Entstehung 66.
— Epilepsie 84.
— Erblichkeit 63.
— Exophthalmus 85.
— Gaumen 81.
— Gebiß 82.
— Geburtstrauma 72.
— Geruchsorgan 86.
— Geschlecht 62.
— Gesichtsskelet 80.
— Häufigkeit 60.
— Höhenindex 56.
— Höhenumfangsindex 59.
— hydrocephaler 90.

- Turmschädel:
 — hyperostotischer 92.
 — Hypophyse 75.
 — Idiotie 84.
 — Indexprodukt 58.
 — Kalottenhöhenindex 57.
 — Kleinwuchs 87.
 — klinische Bedeutung 76.
 — Kompensationserscheinungen 58.
 — als Konstitutionsanomalie 50.
 — Kopfindex 55.
 — Kopfumfang 54.
 — Kretinismus 74.
 — Längenbreitenindex 55.
 — Längenohrhöhenindex 56.
 — Lebensalter 62.
 — Liquordruck 83.
 — Lues 73.
 — lymphatischer Rachenring 74.
 — als intuitives Merkmal 51.
 — metrische Indizien 53.
 — Migräne 83.
 — mikrocephaler 90.
 — Morbus BASEDOW 74.
 — Nase 80.
 — Neugeborene 62.
 — Neuropathologie 82 f.
 — Oberkiefer 81.
 — Ohren 86.
 — Osteogenesis imperfecta 92.
- Turmschädel:
 — Prognathie 82.
 — Rachitis 73.
 — Radium 105.
 — Rassenmerkmal 62.
 — Schädelkapazität 55, 58.
 — Schilddrüse 74.
 — Schizophrenie 85.
 — Sehnervenatrophie 96.
 — singuläre Anomalie 76.
 — spezielle Ätiologie 71.
 — sphenocephaler 92.
 — Terminologie 52.
 — trigonocephaler 91.
 — Zahnanomalien 82.
 — Zwillinge 63, 64.
 Typus FRÖHLICH 127.
- Überernährung, und Milchbildung 160, 162.
 Überfütterung 158, 181.
 Überventilation 512, 518.
 Umbrien 56.
 Unregelmäßigkeit, ständige 34.
 Unterdruckkammer 527.
 Unterernährung 183.
 — und Milchbildung 160.
 Untersuchungsverfahren, der Atemstörungen 11.
 Urämie 219, 450.
 Uransalze 200.
- Vasomotorenzentrum bei Kohlenoxydvergiftung 540.
 Vestibularis 86.
 Virulenz 643.
 Vitamin B und Eisenablagerung in der Milz 764.
 — D 274.
 Vorniere 261.
- Wasserstoffelektrode 287, 583.
 Wasserstoffionenkonzentration 396.
 — und heiße Bäder 495.
 — der Faeces 884f.
 Warzenhütchen 173.
 Wesenkonstitution 50.
 Wetter, schlagende 544.
 Württemberger 56.
- Zahnentwicklung 71.
 Zentrum, Theorie der aussetzenden Zentren 10.
 Zirkulation, gekreuzte, und Apnoe 376.
 Zuckerhutkopf 52.
 Zuckerlösung, hypertonische 236.
 Zwiemilch 176.
 Zwillinge 99.
 Zwillingsforschung 64.

Inhalt der Bände 26—40.

Ein Generalregister der ersten 25 Bände befindet sich in Band 25.

I. Namenverzeichnis.

	Band	Seite
Abels, Hans (Wien). Die Dysergie als pathogenetischer Faktor beim Skorbut	26	733—773
Anitschkow, N. [Leningrad (Petersburg)]. Das Wesen und die Entstehung der Atherosklerose	28	1—46
Aoki, Yoshio s. Renjiro Kaneko.		
Aschoff, L. (Freiburg i. Br.). Das reticulo-endotheliale System	26	1—118
Ascoli, M. (Palermo) und U. Carpi (Mailand). Der gleichzeitig doppel-seitige künstliche Tiefdruckpneumothorax	38	1—43
Baer, Gustav (München). Der Standpunkt des Internen zur chirurgischen Behandlung der Lungentuberkulose	28	430—455
Beck, Alfred (Kiel). Die Methodik der Bluttransfusion und die Vermeidung ihrer Gefahren	30	150—220
Behnke, Heinz (Berlin). Der Infekt des Menschen mit <i>Lambia intestinalis</i> , seine Klinik und Therapie	39	175—215
Bernhardt, Hermann (Berlin). Zum Problem der Fettleibigkeit. Zugleich ein Beitrag zur Frage des sog. Grundumsatzes	36	1—55
Bernuth, Fritz von (Jena). Radiologische Untersuchungen über die Herzgröße im Kindesalter	39	69—142
Blum, Robert (Augsburg). Das Krankheitsbild der genuinen Hypertension. (Die Bluthdruckkrankheit.) Neuere Anschauungen und Erkenntnisse	35	255—285
Boekelman, A. J. (Utrecht). Das Ösophagogramm des normalen Herzens	36	91—125
Boenheim, Curt (Berlin). Über nervöse Komplikationen bei spezifisch kindlichen Infektionskrankheiten	28	598—637
Boer, S. de (Amsterdam). Die physiologische Grundlage und Klinik des unregelmäßigen Herzschlages	29	391—518
Brunner, Alfred (München). Anzeigen und Ergebnisse der operativen Behandlung der Lungentuberkulose	28	390—429
Bruns, O. (Königsberg). Herzgröße und Muskularbeit	34	201—219
Bürger, Max (Kiel). Der Cholesterinhaushalt beim Menschen	34	583—701
Burghard, Erich (Berlin-Charlottenburg). Die Darminvagination im Kindesalter	34	220—242
Caronia, G. (Rom). Ätiologie und Prophylaxe der Masern	32	119—214
Carpi, U. s. Ascoli, M. und U. Carpi . Der gleichzeitig doppelseitige künstliche Tiefdruckpneumothorax	38	1—43
Creveld, S. van s. I. Snapper .		
Dautrebande, Lucien (Brüssel). Der Gaswechsel in den Lungen und in den Geweben; Physiologie und Physiopathologie	40	336—603
Demuth, Fritz (Berlin). Zur Physiologie und pathologischen Physiologie der Milchverdauung im Säuglingsalter	29	90—151
Dollinger, A. (Berlin). Geburtstrauma und Zentralnervensystem	31	373—455
Domagk, G. (Münster). Das Amyloid und seine Entstehung	28	47—91
— (Elberfeld). Gewebsveränderungen nach Röntgenbestrahlungen	33	1—62
Doxiades, L. (Berlin). Konstitutionelle Schwäche des kardiovaskulären Systems im Kindesalter	35	98—168
Duken, J. und Runhilt von den Steinen (Jena). Das Krankheitsbild der Bronchiektasie im Kindesalter	34	457—566

	Band	Seite
Duken, J. (Jena). Die klinischen Verlaufsformen der postprimären Lungentuberkulose im Kindesalter	39	344—577
Ebstein, Erich (Leipzig). Die Entwicklung der klinischen Thermometrie	33	407—503
Eckstein, A. (Düsseldorf). Die encephalographische Darstellung der Ventrikel im Kindesalter	32	531—591
— (Düsseldorf). Encephalitis im Kindesalter	36	493—662
Engel, Karl und Tibor Epstein (Budapest). Die Quecksilberdiurese . .	40	187—261
Epstein, Tibor s. Karl Engel.		
Eskuchen, Karl (Zwickau i. Sa.). Die Zisternenpunktion	34	243—301
Frank, A. (Mannheim). Die Bedeutung der Vitaminlehre, mit besonderer Berücksichtigung der Kinderheilkunde	38	513—739
Freneckell, Georg (Leningrad). Das sogenannte periphere Herz. Zum Problem der extrakardialen Förderung des Blutstromes	37	100—183
Freudenberg, E. (Marburg). Das Problem der Acidose bei den Ernährungsstörungen des Säuglings	28	580—597
Freund, Walther (Breslau). Der heutige Stand der Lehre von der natürlichen Ernährung	40	136—186
Friedjung, Josef K. (Wien). Erziehung und Kinderheilkunde	38	437—466
Fuchs, Hans J. (Berlin). Die Rolle des Prothrombins bei der Blutgerinnung, der Muskelaktion und der Infektionsabwehr	38	173—271
Gantenberg, Robert (Münster i. W.). Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der Hyperthyreosen. Untersuchungen über die Rolle des Grundumsatzes bei der Fettsucht	30	325—406
Gerlach, Friedrich (Hannover). Das Gallensteinpathogeneseproblem .	36	221—303
Gigon, Alfred (Basel). Die Schwankungen in den wichtigsten Bestandteilen des Blutes und ihre klinische Bedeutung	30	85—149
Glanzmann, E. (Bern). Das kritische Dreitagefieberexanthem der kleinen Kinder	29	65—89
Goebel, F. (Halle). Die Beeinflussung der Kindertuberkulose durch hinzutretende Infektionen	36	126—152
Gottschalk, Alfred (Stettin). Die Bedeutung der Ersatzkohlenhydrate für die Praxis und Theorie der Zuckerkrankheit	36	56—90
Gröer, Fr. v. und Fr. Redlich (Lemberg). Der gegenwärtige Stand der biologischen Masernprophylaxe	30	506—535
Günther, Hans (Leipzig). Der Turmschädel als Konstitutionsanomalie und als klinisches Symptom	40	40—135
Gutzelt, Kurt (Breslau). Die Gastroskopie im Rahmen der klinischen Magendiagnostik	35	1—97
György, P. (Heidelberg). Die Behandlung und Verhütung der Rachitis und Tetanie	36	752—966
Haam, E. s. E. Lauda.		
Haberlandt, L. (Innsbruck). Untersuchungen über das Wesen des Herzschlages	26	512—576
Habs, Horst (Kiel). Febris undulans (Bact. abortus Bang) in Deutschland	34	567—582
Hartwich, Adolf (Halle). Über die chirurgische Behandlung der „Nephritis“	26	207—247
— (Frankfurt a. M.). Die gutartigen Albuminurien	38	44—95
Heller, H. (Berlin). Die extrarenale Wasserausscheidung beim Menschen .	36	663—751
Helmreich, Egon (Wien). Der Grundumsatz im Kindesalter	35	604—637
Hirsch, S. (Frankfurt a. M.). Altern und Krankheit. Beiträge zu einer allgemeinen pathologischen Physiologie des höheren Lebensalters .	32	215—266
Hoesslin, H. von (Berlin). Der Herztod. Nach elektrokardiographischen Aufnahmen	39	276—343
Hoff, Ferdinand (Erlangen). Blut und vegetative Regulation	33	195—265
Homann, Ernst (Erlangen). Lungenkrebs und Lungensarkom	35	206—285

	Band	Seite
Isaac, S. (Frankfurt a. M.). Die klinischen Funktionsstörungen der Leber und ihre Diagnose	27	423—505
Kahn, Herbert (Karlsruhe). Die Chemie der malignen Tumoren und die chemischen Veränderungen im krebskranken Organismus. Mit besonderer Berücksichtigung der serodiagnostischen Methoden und ihrer chemischen Grundlagen	27	365—422
Kämmerer, Hugo (München). Neuere Erkenntnisse und Forschungen über allergische Erkrankungen	32	373—424
Kaneko, Renjiro und Yoshio Aoki (Fukuoka, Japan). Über die Encephalitis epidemica in Japan	34	342—456
Kantorowicz, Alfred (Bonn). Grundzüge der Orthodontie	38	467—512
Kartagener, M. (Zürich). Die Wasserstoffionenkonzentration und die Pufferung der Faeces	40	262—335
Katz, Georg und Max Leffkowitz (Berlin). Die Blutkörperchensenkung. Mit einem Vorwort von Professor Dr. W. Zinn	33	266—392
Kinkel, W. M. s. O. v. Verschuer.		
Kisch, Franz (Marienbad) und Heinrich Schwarz (Wien). Das Herzschlagvolumen und die Methodik seiner Bestimmung	27	169—244
— (Wien und Marienbad). Der arterielle Tiefdruck (Hypotonie)	38	96—172
Klinge, Fritz (Leipzig). Zusammenfassende Darstellung der experimentellen Krebsforschung	29	152—212
Klopstock, Alfred (Heidelberg). Über die Flockungsreaktionen zur Serodiagnose der Syphilis	28	211—263
Knipping, H. W. (Hamburg). Der Grundumsatz und seine klinische Bedeutung	31	1—34
Koenigsberger, Ernst (Berlin). Angina und Anginose im Kindesalter	35	169—205
Konjetzny, G. E. (Chemnitz). Die entzündliche Grundlage der typischen Geschwürsbildung im Magen und Duodenum	37	184—332
Kowitz, Hans Ludwig (Hamburg-Eppendorf). Die Funktion der Schilddrüse und die Methoden ihrer Prüfung	27	307—364
Krasnogorski, N. I. (Leningrad). Bedingte und unbedingte Reflexe im Kindesalter und ihre Bedeutung für die Klinik	39	613—730
Krasso, Hugo (Wien). Die Lysolvergiftung	39	153—174
Kruchen, C. (Münster i. W.). Klinik der Lymphogranulomatose mit besonderer Berücksichtigung der Röntgentherapie	36	407—493
Kruse, Friedrich (Halle a. S.). Cerebrale Krankheiten des Kindesalters in typischen Encephalogrammen	37	333—464
Kühl, G. (Würzburg). Schicksal und Wirkung transfundierten Blutes	34	302—341
Kühn, Richard (Münster i. W.). Beiträge zur Pathologie und Therapie der Typhusbacillenträger. II. Gallenbildung, Gallenabsonderung und ihre Abhängigkeit von Medikamenten. (Kritisches Referat über experimentelle Arbeiten.)	33	174—194
Kylin, E. (Jönköping, Schweden). Pathologie und Klinik der sog. akuten diffusen Glomerulonephritis	36	153—240
Lampe, W. s. Seyderhelm.		
Lauda, E. (Wien). Das Problem der Milzhämolyse. Kritische Betrachtungen vom Standpunkt der Physiologie, der experimentellen Pathologie und der Klinik	34	1—110
Lauda, E. und A. Luger (Wien). Klinik und Ätiologie der herpetischen Manifestationen (Herpes simplex)	30	377—505
Lauda, E. und E. Haam (Wien). Die Beziehungen der Milz zum Eisenstoffwechsel	40	750—813
Lebermann, Ferdinand (Würzburg). Über Nierenfunktionsprüfungen	35	465—518
— (Würzburg). Der Wasserversuch und seine klinische Bedeutung	38	289—436
Leffkowitz, Max (Berlin) s. Georg Katz.		
Lehmann, Walther (Hamburg). Streptokokkenkrankungen	40	604—749
Lehndorff, H. und H. Mautner (Wien). Die Coeliakie. Herters intestinaler Infantilismus, Heubners schwere Verdauungsinsuffizienz jenseits des Säuglingsalters	31	456—593
Leichtentritt, B. (Breslau). Die rheumatische Infektion im Kindesalter	37	1—99
Levine, Philip (New York). Menschliche Blutgruppen und individuelle Blutdifferenzen	34	111—153
Lewin, Carl (Berlin). Die Klinik der Bleivergiftung als Grundlage ihrer Begutachtung	35	286—354

	Band	Seite
Luger, Alfred und Ernst Silberstern (Wien). Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse von den Spirochäten im menschlichen und tierischen Magendarmtrakte	35	355—428
Luger, A. s. Lauda.		
Mandelstamm, Moritz und Samuel Reinberg (Leningrad). Die Dextrokardie. Klinische, röntgenologische und elektrokardiographische Untersuchungen über ihre verschiedenen Typen	34	154—200
Mautner, H. (Wien) s. H. Lehndorff.		
Mayerhofer, E. (Zagreb). Pirquets Allergiebegriff und seine Entwicklung bis 1929	36	241—271
Meyer-Bisch, Robert (Göttingen). Mineral- und Wasserstoffwechsel bei Diabetes mellitus	32	267—312
Nissen, R. (Berlin). Die Behandlung des kindlichen Empyems	39	143—152
Nonnenbruch, W. (Würzburg). Über Diurese	26	119—206
Oehme, Curt (Bonn a. Rh.). Grundzüge der Ödempathogenese, mit besonderer Berücksichtigung der neueren Arbeiten dargestellt .	30	1—84
Opitz, Hans (Berlin). Über Hämophilie	29	628—685
Peiper, Albrecht (Berlin). Die Hirntätigkeit des Säuglings	33	504—605
— Die Atemstörungen der Frühgeburten	40	1—39
Petrén, Karl (Lund, Schweden). Zur Behandlung schwerer Diabetesfälle	28	92—210
Pick, Ludwig (Berlin). Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen. (Die lipoidzellige Splenohepatomegalie Typus Niemann und die diabetische Lipoidzellenhyperplasie der Milz)	29	519—627
Priesel, Richard und Richard Wagner (Wien). Die Pathologie und Therapie der kindlichen Zuckerkrankheit	30	536—730
Rach, Egon (Wien). Röntgendiagnostik der kindlichen Lungenerkrankungen	32	464—530
Redlich, Fr. s. Gröer.		
Reinberg, Samuel s. Moritz Mandelstamm.		
Reis, V. van der (Greifswald). Die Darmbakterien der Erwachsenen und ihre klinische Bedeutung	27	77—168
Reyher, P. (Berlin). Das Röntgenbild der Thymusdrüse	39	578—612
Rosenthal, Felix (Breslau). Die Bedeutung der Leberexstirpation für Pathophysiologie und Klinik	33	63—142
Rudder, B. de (Würzburg). Das Durchseuchungsproblem bei den Zivilisationsseuchen (Masern, Scharlach und Diphtherie)	32	313—372
— (Würzburg). Luftkörperwechsel und atmosphärische Unstetigkeitsschichten als Krankheitsfaktoren	36	273—324
Runge, Werner (Kiel). Die Erkrankungen des extrapyramidalen motorischen Systems	26	351—511
Sahli, H. (Bern). Die Sphygmobolometrie oder dynamische Pulsuntersuchung	27	1—76
Schade, H. (Kiel). Über Quellungsphysiologie und Ödementstehung .	32	425—463
Schiff, Erwin (Berlin). Das Exsiccoseproblem.	35	519—603
Schlesinger, Eugen (Frankfurt a. M.). Das Wachstum des Kindes . .	28	456—579
Schwartz, Ph. (Frankfurt a. M.). Die traumatischen Schädigungen des Zentralnervensystems durch die Geburt. Anatomische Untersuchungen	31	165—372
Schwarz, Heinrich (Wien) s. Kisch.		
Secher, Knud (Kopenhagen). Die Behandlung von Tuberkulose mit Sanocrysinserum Möllgaard	29	213—390
Seydterhelm, R. und W. Lampe (Göttingen). Die Blutmengenbestimmung und ihre klinische Bedeutung	27	245—306
Shimazono, J. (Tokyo). B-Avitaminosis und Beriberi.	39	1—68
Silberstern, Ernst s. Luger, Alfred und Ernst Silberstern. Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse von den Spirochäten im menschlichen und tierischen Magendarmtrakte	35	355—428

	Band	Seite
Singer, S. (Wien). Die Bronchographie	35	429—464
Simmel, Hans (Jena). Die Prüfung der osmotischen Erythrocyten-resistenz	27	506—545
Simon, Hans (Berlin). Die Ergebnisse und Methoden der Pankreas-funktionsprüfung	32	83—118
Snapper, I. und S. van Creveld (Amsterdam). Über okkulte Blutungen	32	1—45
Staub, H. (Basel). Über Insulin und seinen Wirkungsmechanismus	31	121—164
Steinen, Runhilt von den s. J. Duken.		
Steinitz, Hermann (Berlin). Calcinosis circumscripta („Kalkgicht“) und Calcinosis universalis	39	216—275
Stertenbrink, Aloys (Münster i. W.). Beiträge zur Pathologie und Therapie der Typhusbacillenträger. I. Kritische Zusammenstellung über die Ergebnisse der medikamentösen Behandlung der Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider	33	143—173
Storch, Alfred (Tübingen). Der Entwicklungsgedanke in der Psycho-pathologie	26	774—825
Teschendorf, Werner (Erlangen). Der gesunde und krankhafte Zwölf-fingerdarm im Röntgenbilde	29	1—64
Thiel, Karl (Königsberg i. Pr.). Die direkte Herzmassage und ihr Einfluß auf den Kreislauf	33	393—406
Vedder, A. (Amsterdam). Zur Pathogenese der perniziösen Anämie (Addison-Biermersche Krankheit)	38	272—354
Verschuer, O. v. (Tübingen). Die vererbungsbiologische Zwillings-forschung. Ihre biologischen Grundlagen. Studien an 102 eineiigen und 45 gleichgeschlechtlichen zweieiigen Zwillings- und an 2 Dril-lingspaaren. Unter Mitarbeit von W. M. Kinkelin und V. Zipperlen	31	35—120
Volhard, Ernst (Frankfurt a. M.). Über die hämatogene Hyperbilirubin-ämie und den hämato-hepatogenen Ikterus der Neugeborenen.	37	465—501
Wagner, Richard s. Priesel.		
Waterman, N. (Amsterdam). Einführung in die Chemotherapie des Carcinoms	30	304—376
Weil, Alfred (Frankfurt a. M.). Das Röntgenbild des Zwerchfells als Spiegel pathologischer Prozesse in Brust- und Bauchhöhle	28	371—389
Wernstedt, Wilhelm (Stockholm). Epidemiologische Studien über die zweite große Poliomyelitisepidemie in Schweden (1911—1913)	26	248—350
Westergren, Alf (Stockholm). Die Senkungsreaktion. Allgemein-klinische Ergebnisse. Praktische Bedeutung bei Tuberkulose	26	577—732
Wimberger, Hans (Wien). Klinisch-radiologische Diagnostik von Rachitis, Skorbut und Lues congenita im Kindesalter	28	264—370
Wollenberg, Hans Werner (Berlin). Die historische Entwicklung der Monocytenfrage	28	638—656
Ziegler, Kurt (Freiburg i. Br.). Die Lymphogranulomatose, das maligne Granulom. Die Hodgkinsche Krankheit	32	46—82
Zinn, W. (Berlin) s. Georg Katz.		
Zipperlen, V. s. O. v. Verschuer.		

II. Sachverzeichnis.

Abdomen, großes, s. Coeliakie.		
Abführmittel:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	189
— Typhus- und Paratyphusbacillenausscheider s. d.		
Acidoseproblem bei den Ernährungsstörungen des Säuglings (E. Freuden-berg, Marburg)	28	580—597
Addison-Biermersche Krankheit, s. Anämie, perniziöse.		
Adrenalin:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	259
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	192
— Insulin s. d.		

	Band	Seite
Adrenalinmydriasis:		
— Pankreasfunktionsprüfung s. d.		
Adynamie s. Coeliakie.		
Agglutination s. Blutgruppen.		
Agone:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Akinetisch-hypertonisches Syndrom s. Extrapyramidales motorisches System.		
Akrokranio-Dyshämie s. Turmschädel.		
Albuminurien:		
— Die gutartigen — (Adolph Hartwich, Frankfurt a. M.)	38	44—95
Alkalireserve:		
— Blutbild s. d.		
Alkalose s. Gaswechsel.		
Alkohol:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	185—186
Alkoholvergiftung , chronische s. Cholesterinhaushalt.		
Allergiebegriff , Der — Pirquets und seine Entwicklung bis 1929 (E. Mayerhofer, Zagreb)	36	241—272
Allergische Erkrankungen (Hugo Kämmerer, München)	32	373—424
Aloinprobe:		
— Blutungen, okkulte, s. d.		
Altern und Krankheit (S. Hirsch, Frankfurt a. M.)	32	215—266
Alternans s. Herzschlag.		
Aminosäuren:		
—-Abbau, Leber und (Felix Rosenthal, Breslau)	33	116—121
Ammenernährung s. Natürliche Ernährung.		
Amyloid und seine Entstehung (G. Domagk, Münster).	28	47—91
Anämie:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— perniziöse s. Milzhämolyse.		
— perniziöse, Pathogenese der — — (A. Vedder, Amsterdam)	38	272—354
Anaphylaxie:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— experimentelle s. Allergische Erkrankungen.		
Angina und Anginosen im Kindesalter (Ernst Koenigsberger, Berlin) .	35	169—205
Anomalie , singuläre s. Konstitutionsanomalie.		
Anomaliekomplexe in Zusammenhang mit Turmschädel s. d.		
Anthropologische Untersuchungen über Blutgruppen s. Blutgruppen.		
Antipyretica:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	183
Aorta , Cholesteringehalt der s. Cholesterinhaushalt.		
Apnoe s. Gaswechsel.		
Arhythmia cordis s. Herzschlag.		
Arsenpräparate , Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhl- ausscheider.		
Arteriosklerose:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
— Altern und Krankheit s. d.		
Arthritiden:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Asthma bronchiale:		
— — Allergische Erkrankungen s. d.		
— — Blutkörperchensenkung s. d.		
— — Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Atembewegungen beim Kind, Besonderheiten der (Egon Rach, Wien)	32	471—473
Atemferngeräusche beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Atemformen:		
— der Frühgeburten s. d.		
Atemstörungen:		
— der Frühgeburten (Albrecht Peiper, Berlin)	40	1—39
Atemtiefe s. Gaswechsel.		
Atemzentrum:		
— s. Atemstörungen.		
— s. Gaswechsel.		

	Band	Seite
Atherosklerose , Wesen und Entstehung (N. Anitschkow, Leningrad [Petersburg])	28	1—46
Athetose s. Extrapyramidales motorisches System.		
Atmosphärische Unstetigkeitssehichten und Luftkörperwechsel als Krankheitsfaktoren (B. de Rudder, Würzburg)	36	273—324
Atmung:		
— der Frühgeburten s. d.		
— s. Gaswechsel.		
— nach der Geburt und während des Sterbens s. Atemstörungen.		
Atophan:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	184
Atropin:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	260
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	193
Aufbau des Atemzentrums s. Atemstörungen.		
Augenerkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Coeliakie s. d.		
Augenheilkunde s. Cholesterinhaushalt.		
Augensymptome s. Encephalitis epidemica.		
Auskultation s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Auswurf s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Avitaminosen s. Coeliakie.		
Azidose s. Gaswechsel.		
Babinskisches Phänomen im Kindesalter s. Geburtstrauma.		
Bäder s. Gaswechsel.		
Balneologie:		
— Thermometrie s. d.		
Bauchhöhle , Röntgenbild des Zwerchfells als Spiegel pathologischer Prozesse in der, s. Zwerchfell.		
Bauchspeicheldrüse s. Grundumsatz.		
B-Avitaminosis und Beriberi (J. Shimazono, Tokyo)	39	1—68
Benzidinprobe:		
— Blutungen, okkulte, s. d.		
Beriberi , B-Avitaminosis und — (J. Shimazono, Tokyo)	39	1—68
Bestrahlung , Blutkörperchensenkung und (Georg Katz und Max Leffkowitz).	33	333—336
Bewußtsein des Neugeborenen s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Billrubin:		
— Entstehung in der Milz (E. Lauda, Wien)	34	57—66
Bleivergiftung:		
— Klinik der, als Grundlage ihrer Begutachtung (Carl Lewin, Berlin)	35	286—354
Block im Atemzentrum.		
— s. Atemstörungen.		
Blut:		
— Cholesteringehalt des s. Cholesterinhaushalt.		
— Cholesterinspiegel des, nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau)	33	121—122
— Gerinnungskomponenten des, nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau)	33	139—140
— Komplementgehalt des, beim leberlosen Tier (Felix Rosenthal, Breslau)	33	138—139
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	19—24
— Suspensionsstabilität, s. Senkungsreaktion.		
— transfundiertes, Schicksal und Wirkung (G. Kühl, Würzburg) . .	34	302—341
— Vegetative Regulation (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	195—265
Blutanalyse s. Gaswechsel.		
Blutbestandteile , klinische Bedeutung ihrer Schwankungen (Alfred Gigon, Basel)	30	85—149
Blutbild:		
— Alkalireserve, Fieberbewegung bei Malaria und, Parallelismus zwischen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	244—249
— Bronchiektasie im Kindesalter s. d.		

	Band	Seite
Blutbild:		
— Coeliakie s. d.		
— Diabetesacidose und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	232—233
— Hautreize und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	214—221
— Natrium bicarbonicum-Alkalose und (Ferdinand Hoff, Erlangen) . .	33	238—244
— parasympathicotonisches und sympathicotonisches (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	255—258
— Pharmakologische Einflüsse (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	259—261
— Salmiakacidose, experimentelle und (Ferdinand Hoff, Erlangen) . .	33	233—238
— Säurevergiftung, experimentelle und (Ferdinand Hoff, Erlangen) . .	33	229—232
— Spontanschwankungen, Einfluß der Gefäßweite (Ferd. Hoff, Erlangen)	33	210—214
— Tetanie s. d.		
— Widalsche Krise und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	214—221
Blutbildende Organe, pharmakologische Einflüsse auf (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	259—261
Blutbildungsstätten und vegetatives Nervensystem (Ferd. Hoff, Erlangen)	33	207—210
Blutdruck, Blutcholesterinspiegel und s. Cholesterinhaushalt.		
Blutdruckkrankheit s. Hypertension.		
Blutfarbstoffderivate im Stuhl, Eigenschaften der (I. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	32	34—39
Blutgerinnung:		
— Die Rolle des Prothrombins bei der —, der Muskelaktion und der Infektionsabwehr (Hans J. Fuchs, Berlin)	38	173—271
Blutgruppen:		
— menschliche, und individuelle Blutdifferenzen (Philip Levine, New York)	34	111—153
— Untersuchung, forensische Anwendung der s. Blutgruppen, menschliche.		
Blutkörperchensenkung (Georg Katz und Max Leffkowitz, Berlin) . .	33	266—392
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit s. Bronchiektasie im Kindes- alter.		
Blutkrankheiten:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Grundumsatz s. d.		
Blutmengenbestimmung und ihre klinische Bedeutung, unter besonderer Berücksichtigung der Farbstoffmethode (R. Seyderhelm und W. Lampe, Göttingen)	27	245—306
Blutstrom s. Herz.		
Bluttransfusion:		
— Isoagglutininreaktion und (Philip Levine, New York)	34	141—146
— und die Vermeidung ihrer Gefahren (Alfred Beck, Kiel)	30	150—220
— s. Coeliakie.		
Blutungen, intrakranielle Neugeborener s. Geburtstrauma.		
— okkulte (I. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	32	1—45
Blutuntersuchung:		
— Encephalitis epidemica s. d.		
— Pankreasfunktionsprüfung s. d.		
Blutzuckerspiegel:		
— Leber als Regulator des (Felix Rosenthal, Breslau)	33	85—89
Blutzusammensetzung:		
— s. Quecksilberdiurese.		
— Wirkung der Quecksilberdiuretica auf die.		
Bolus alba:		
— — Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Bronchialdrüenschwellung, syphilitische, s. Röntgendiagnostik.		
Bronchialdrüsentuberkulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— stenosierende, s. Röntgendiagnostik.		
Bronchiektasie:		
— Krankheitsbild der, im Kindesalter (J. Duken und Runhilt von den Steinen, Jena)	34	457—566
Bronchiektasien im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Bronchitis capillaris im Säuglingsalter s. Röntgendiagnostik.		
Bronchographie (S. Singer, Wien)	35	429—464
Brustdrüsen:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	43—44

	Band	Seite
Brusternährung, indirekte s. Natürliche Ernährung.		
Brusthöhle , Röntgenbild des Zwerchfells als Spiegel pathologischer Prozesse in der, s. Zwerchfell.		
Brustkind s. Natürliche Ernährung.		
Calcinosis circumscripta („Kalkgicht“) und Calcinosis universalis (Hermann Steinitz, Berlin)	39	216—275
Calciumtherapie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Capillarektasien s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Capillaren:		
— Quellungsphysiologie s. d.		
Carcinom:		
— Chemotherapie (N. Waterman, Amsterdam)	30	304—376
— Krebsforschung s. d.		
— Röntgenbestrahlung und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	54—60
— Tumoren s. d.		
Cerebrale Krankheiten des Kindesalters in typischen Encephalogrammen (Friedrich Kruse, Halle a. S.)	37	333—464
Cerebrospinalflüssigkeit s. Encephalitis epidemica.		
Chemotherapie s. Carcinom.		
Chinin:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	184
Chirurgie s. Blutkörperchensenkung		
Chloroform , interne Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillienstuhlausscheider.		
Cholesterin:		
— Chemie des s. Cholesterinhaushalt.		
— pharmakologische Bedeutung s. Cholesterinhaushalt.		
— Schutzwirkungen des, in ihrer Bedeutung für den Ablauf von Infektionskrankheiten (Max Bürger, Kiel)	34	689—690
Cholesterinhaushalt beim Menschen (Max Bürger, Kiel)	34	583—701
Cholesterinspiegel des Blutes nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau)	33	121—122
Cholesterinurie s. Cholesterinhaushalt.		
Choleval:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillienstuhlausscheider.		
Chorea s. Extrapyramidales motorisches System.		
Coeliakie (H. Lehdorff und H. Mautner, Wien)	31	456—593
Cyanose s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Darm:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	27—30
Darmbakterien der Erwachsenen und ihre klinische Bedeutung (V. van der Reis, Greifswald)	27	77—168
Darminvagination im Kindesalter (Erich Burghard, Berlin-Charlottenburg)	34	220—242
Dekompensation s. Gaswechsel.		
Delirium tremens s. Cholesterinhaushalt.		
Dentale Infektion s. Streptokokkenerkrankungen.		
Desensibilisierung:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Dextrokardie (Moritz Mandelstamm und Samuel Reinberg, Leningrad)	34	154—200
Diabetes s. a. Zuckerkrankheit.		
Diabetes mellitus:		
— — Behandlung schwerer Fälle (Karl Petrén, Lund [Schweden])	28	92—210
— — Blutkörperchensenkung s. d.		
— — Cholesterinhaushalt s. d.		
— — im Kindesalter, Pathologie und Therapie (Richard Priesel und Richard Wagner, Wien)	30	536—730
— — Lipoidzellenhyperplasie der Milz bei, und ähnliche Erkrankungen s. Gauchersche Krankheit.		
— — Mineral- und Wasserstoffwechsel bei (Robert Meyer-Bisch, Göttingen)	32	267—312
Diabetesacidose:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	232—233

	Band	Seite
Diät s. Coeliakie.		
Diathermiebehandlung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Diathese, allergische, s. Allergische Erkrankungen.		
Dicktest s. Durchseuchungsproblem.		
Diphtherie:		
— Zivilisationsseuchen s. d.		
Diurese (W. Nonnenbruch, Würzburg)	26	119—206
Dreitagefieberexanthem, kritisches, der kleinen Kinder (E. Glanzmann, Bern)	29	65—89
Drillinge s. Zwillingsforschung.		
Duodenalsaft, Cholesteringehalt des s. Cholesterinhaushalt.		
Duodenalsondierung:		
— Pankreasfunktionsprüfung s. d.		
Duodenum, Röntgenuntersuchung s. Zwölffingerdarm.		
— Die entzündliche Grundlage der typischen Geschwürsbildung im Magen und — (G. E. Konjetzny, Chemnitz)	37	184—332
Durchseuchungsproblem bei den Zivilisationsseuchen (B. de Rudder, Würzburg)	32	313—372
Dysergie als pathogenetischer Faktor beim Skorbut (Hans Abels, Wien)	26	733—773
Dyskranio-Dysopie s. Turmschädel.		
Dyskranio-Dysphalgie s. Turmschädel.		
Dysplasia osteoneuro-endocrina s. Turmschädel.		
Dyspnoe s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
— Lungenerkrankungen, Röntgendiagnostik s. d.		
Eigenbluttherapie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Eisenablagerung s. Milz.		
Eisenausscheidung s. Milz.		
Eisengehalt s. Milz.		
Eisenstoffwechsel:		
— Milz und (E. Lauda, Wien)	34	66—76
— Die Beziehungen der Milz zum — (E. Lauda und E. Haam, Wien)	40	750
Eklampsie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
Elektrokardiographie s. Dextrokardie.		
Empfänglichkeit:		
— Durchseuchungsproblem s. d.		
Empysem, mediastinales, im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Empyem, Die Behandlung des kindlichen — (R. Nissen, Berlin) . . .	39	143—152
Encephalitis epidemica in Japan (Renjiro Kaneko und Yoshio Aoki, Fukuoka [Japan])	34	342—456
Encephalitis im Kindesalter (A. Eckstein, Düsseldorf)	36	493—662
Encephalogramme, Cerebrale Krankheiten des Kindesalters in typischen — (Friedrich Kruse, Halle a. S.)	37	333—464
Encephalographische Darstellung der Ventrikel im Kindesalter (A. Eck- stein, Düsseldorf)	32	531—591
Endocarditis lenta s. Streptokokkenerkrankungen.		
Endokrine Drüsen:		
— — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	191—192
Endothorakale raumverdrängende Gebilde s. Röntgendiagnostik.		
Enterale Infekte s. Coeliakie.		
Entwicklungsgedanke in der Psychopathologie (Alfred Storch, Tübingen)	26	774—825
Entzündungen:		
— akute, Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld) . .	33	47—54
Entzündungsödeme s. Ödementstehung.		
Ephedrin:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Epilepsie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
— Geburtstrauma s. d.		
Epituberkulöse Infiltration der kindlichen Lunge s. Röntgendiagnostik.		
Erblichkeit des Turmschädels s. d.		
Erbrechen s. Encephalitis epidemica.		

	Band	Seite
Ergosterin s. Cholesterinhaushalt.		
Ernährung:		
— einseitige, Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	243
— s. Natürliche Ernährung.		
Ernährungsstörung s. Natürliche Ernährung.		
Ernährungsstörungen im Säuglingsalter, Acidoseproblem bei s. Acidoseproblem.		
Ersatzkohlenhydrate , Die Bedeutung der — für die Praxis und Theorie der Zuckerkrankheit (Alfred Gottschalk, Stettin)	36	56—90
Erysipel s. Streptokokkenerkrankungen.		
Erythrocyten:		
— Milzhämolyse s. d.		
— Senkungsgeschwindigkeit s. Senkungsreaktion.		
Erythrocytenresistenz , osmotische, und ihre Prüfung (Hans Simmel, Jena)	27	506—545
Erythrophagocytose in der Milz s. Milzhämolyse.		
Erziehung:		
— s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
— und Kinderheilkunde (Josef K. Friedjung, Wien)	38	437—466
Exanthema subitum (criticum) der kleinen Kinder (E. Glanzmann, Bern)	29	65—89
Exsiccoseproblem (Erwin Schiff, Berlin)	35	519—603
Extrapyramidales motorisches System und seine Erkrankungen (Werner Runge, Kiel)	26	351—511
Extrarenale Wasserausscheidung beim Menschen (H. Heller, Berlin)	36	663—751
Extrasystolen s. Herzschlag.		
Facies coeliaca s. Coeliakie.		
Faeces (s. auch Stuhl):		
— Blutungen, okkulte s. d.		
— Coeliakie s. d.		
— Pufferung der — s. Wasserstoffionenkonzentration	40	296
Farbreaktionen des Cholesterins s. Cholesterinhaushalt.		
Farbstoffe:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	185
Farbstoffmethode der Blutmengenbestimmung s. Blutmengenbestimmung.		
Febris undulans (Bact. abortus Bang) in Deutschland (Horst Habs, Kiel)	34	567—582
Fettleibigkeit , Problem der — (Hermann Bernhardt, Berlin)	36	1—55
Fettsucht:		
— endokrine; Blutkörperchensenkung s. d.		
— Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung mit besonderer Berücksichtigung der — und der Hyperthyreosen (Robert Gantenberg, Münster i. W.)	36	325—406
Fieber:		
— Bronchiektasie im Kindesalter s. d.		
— Encephalitis epidemica s. d.		
Fieber s. Grundumsatz.		
Fieberlehre s. Thermometrie.		
Finger s. Trommelschlegelfinger.		
Flimmern des Herzens s. Herzschlag.		
Flockungsreaktionen zur Serodiagnose der Syphilis (Alfred Klopstock, Heidelberg)	28	211—263
Fokale Infektion s. Streptokokkenerkrankungen.		
Forensische Bedeutung des intrakraniellen Geburtstraumas (A. Dollinger, Berlin)	31	431
Formaldehydpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Fremdkörper s. Luftwege.		
Fremdkörperpneumonie im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Früchte , unreife s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Frühgeburten:		
— Atemstörungen der — (Albrecht Peiper-Berlin)	40	1—39
Frühsterblichkeit:		
— s. Atemstörungen.		

	Band	Seite
Gähnen bei Frühgeburten s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Galle:		
— Cholesteringehalt der s. Cholesterinhaushalt.		
— Gallensäuren und Gallenabsonderung (Richard Kühn, Münster i.W.)	33	180—182
Gallenabsonderung:		
— Nervensystem und (Richard Kühn, Münster i.W.)	33	192—193
Gallenbildung:		
— Theorien der (Richard Kühn, Münster i.W.)	33	178—180
Gallenfarbstoffbildung beim leberlosen Tier (Felix Rosenthal, Breslau)	33	125—138
— Milz und (E. Lauda, Wien)	34	52—66
Gallensekretion:		
— Medikamente und (Richard Kühn, Münster i.W.)	33	182—186
Gallensteinleiden:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
Gallensteinpathogenese problem (Friedrich Gerlach, Hannover)	30	221—303
Gallentreibende Mittel, Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Gallenwegserkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Gasanalyse s. Gaswechsel.		
Gas austausch s. Gaswechsel.		
Gastroskopie:		
— im Rahmen der klinischen Magen-Diagnostik (Kurt Gutzeit, Breslau)	35	1—97
Gaswechsel , Der — in den Lungen und in den Geweben (L. Dautrebande-Brüssel)	40	336
— s. Insulin.		
Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung, mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der Hyperthyreosen (Robert Gantenberg, Münster i. W.)	36	325—406
Gaucherse Krankheit und ähnliche Affektionen (lipoidzellige Splenomegalie vom Typus Niemann und diabetische Lipoidzellenhyperplasie der Milz) (Ludwig Pick, Berlin)	29	519—627
Geburtshilfe s. Blutkörperchensenkung.		
Geburtstrauma s. Neugeborene.		
— und Turmschädel s. d.		
— Zentralnervensystem und (Ph. Schwartz, Frankfurt a.M.)	31	165—372
— Zentralnervensystem und (A. Dollinger, Berlin)	31	373—455
Gedächtnis s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Gefäße:		
— Coeliakie s. d.		
— Röntgenstrahlen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	12—18
Gehirn:		
— Geburtstrauma s. d.		
— Sklerosen des kindlichen s. Geburtstrauma.		
— Ventrikel, encephalographische Darstellung im Kindesalter (A. Eckstein, Düsseldorf)	32	531—591
— Ventrikeluntersuchung, Methoden der (A. Eckstein, Düsseldorf) . .	32	533—534
Gehörsinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Gelenktuberkulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Genitalcarcinom des Weibes s. Blutkörperchensenkung.		
Genitalorgane:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Düsseldorf)	33	24—27
Gerinnungskomponenten des Blutes nach Entfernung der Leber (Felix Rosenthal, Breslau)	33	139—140
Geruchssinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Geschmackssinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Geschwülste:		
— bösartige, Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld) . .	33	54—60
Geschwürsbildung , Die entzündliche Grundlage der typischen — im Magen und Duodenum (G. E. Konjetzny, Chemnitz)	37	184—332
Gesichtssinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Gewebe s. Gaswechsel.		

	Band	Seite
Gewebsexplantate:		
— Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	60—61
Gewebsveränderungen nach Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	1—62
Gewichtskatastrophen s. Coeliakie.		
Ghonscher Herd:		
— — Röntgendiagnostik s. d.		
Gicht:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Glomerulonephritis , Pathologie und Klinik der sog. akuten diffusen — (E. Kylin, Jönköping-Schweden)	36	153—240
Gonorrhöe:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Granulom , malignes s. Lymphogranulomatose.		
Gravidität:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
Grundumsatz:		
— s. a. Fettleibigkeit, Fettsucht, Gaswechselbestimmungen, Hyperthyreosen.		
— und seine klinische Bedeutung (H. W. Knipping, Hamburg)	31	1—34
— im Kindesalter (Egon Helmreich, Wien)	35	604—637
Guajakprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Gynäkologie s. Blutkörperchensenkung.		
Hämateinprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Hämoglobinaufbau s. Milz.		
Hämoglobinesistenz nach Splenektomie s. Milzhämolyse.		
Hämolyse:		
— Milzhämolyse s. d.		
Hämophilie (Hans Opitz, Berlin)	29	628—685
Hämoptoe s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten s. Blutkörperchensenkung.		
Hängelippe , angeborene s. Geburtstrauma.		
Harn:		
— Encephalitis epidemica s. d.		
— Thermometrie s. d.		
Harnsäure:		
— -Bildung und -Abbau, Bedeutung der Leber für (Felix Rosenthal, Breslau)	33	110—116
— -Stoffwechsel, Allergische Erkrankungen s. d.		
Harnstoffbildung:		
— Leber und (Felix Rosenthal, Breslau)	33	103—110
Harnuntersuchung:		
— Pankreasfunktionsprüfung s. d.		
Haut:		
— Cholesterinausscheidung durch die s. Cholesterinhaushalt.		
— Cholesteringehalt s. Cholesterinhaushalt.		
— Röntgenstrahlen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	12—18
Hautallergie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Hautfette , Cholesteringehalt der s. Cholesterinhaushalt.		
Hautkrankheiten:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Eosinophilie und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	262
Hautreize:		
— Blutbildveränderungen nach (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	214—221
Hauttemperatur s. Thermometrie.		
Heilquellen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		

	Band	Seite
Heilstättenbehandlung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Heine-Medinsche Krankheit s. Poliomyelitis acuta.		
Hemisasmus , angeborener der Unterlippe s. Geburtstrauma.		
Heredität:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
— der Blutgruppenmerkmale s. Blutgruppen.		
Herpetische Manifestationen (Herpes simplex), Klinik und Ätiologie (E. Lauda und A. Luger, Wien)	30	377—505
„Herterbauch“ s. Coeliakie.		
Herz:		
— Coeliakie s. d.		
— Dextrokardie s. d.		
— -Mißbildungen, Trachealstenose bei s. Röntgendiagnostik.		
— Das Ösophagogramm des normalen — (A. J. Boekelmann, Utrecht)	36	91—125
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	41—42
— Das sogenannte periphere —. Zum Problem der extrakardialen Förderung des Blutstromes (Georg Frenckell, Leningrad)	37	100—183
Herzarhythmie s. a. Herzschlag.		
Herzklimmern s. Herzschlag.		
Herzgröße:		
— Muskelarbeit und (O. Bruns, Königsberg)	34	201—219
— Radiologische Untersuchungen über die — im Kindesalter (Fritz von Bernuth, Jena)	39	69—142
Herzhypertrophie , dilatative (O. Bruns, Königsberg)	34	217—218
Herzmassage , direkte, und ihr Einfluß auf den Kreislauf (Karl Thiel, Königsberg i. Pr.)	33	393—406
Herzschlag , unregelmäßiger, physiologische Grundlage und Klinik (S. de Boer, Amsterdam)	29	391—518
— Untersuchungen über sein Wesen (L. Haberlandt, Innsbruck)	26	512—576
Herzschlagvolumen und Methodik seiner Bestimmung (Franz Kisch, Marienbad, und Heinrich Schwarz, Wien)	27	169—244
Herztod , nach elektrokardiographischen Aufnahmen (H. von Hoesslin, Berlin)	39	276—343
Heufieber:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Hexal:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Hilusdrüsen , Verkäsung intrapulmonaler s. Röntgendiagnostik.		
Hirntätigkeit des Säuglings (Albrecht Peiper, Berlin)	33	504—605
Hoden s. Genitalorgane.		
Hodgkinsche Krankheit s. Lymphogranulomatose.		
Hormonal , Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Hormone:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	261
Hunger s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Husten s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Hydrocephalus:		
— Geburtstrauma s. d.		
— internus bei Neugeborenen und jungen Säuglingen (Ph. Schwartz, Frankfurt a. M.)	31	351—354
— internus, Encephalographie s. d.		
Hyperbilirubinämie , Über die hämatogene — und den hämato-hepatogenen Ikterus der Neugeborenen (Ernst Volhard, Frankfurt a. M.)	37	465—501
Hypercholesterinämie:		
— diabetische s. Cholesterinhaushalt.		
— Nebennieren und s. Cholesterinhaushalt.		
— nephrotische, Genese der s. Cholesterinhaushalt.		
Hyperglykämien , Ausbleiben zentraler und peripherer, beim entlebten Hund (Felix Rosenthal, Breslau)	33	95—96
Hyperkinetisch-dystonisches Syndrom s. Extrapyramidales motorisches System.		
Hyperpnoe s. Gaswechsel.		
Hypertension:		
— Krankheitsbild der genuinen [Blutdruckkrankheit] (Robert Blum, Augsburg)	35	255—285

	Band	Seite
Hyperthyreosen , Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung, mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der — (Robert Gantenberg, Münster, i. W.)	36	325—406
Hypophyse s. Grundumsatz.		
Hypotonie , s. Tiefdruck, arterieller.		
Idioten s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Ikterus:		
— hämolytischer; Blutkörperchensenkung s. d.		
— — s. Milzhämolyse.		
— Neugeborene s. Geburtstrauma.		
— Über die hämatogene Hyperbilirubinämie und den hämato-hepatogenen — der Neugeborenen (Ernst Volhard, Frankfurt a. M.) . .	37	465—501
Immobilisation s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Indizien , metrische:		
— des Turmschädels s. d.		
Infantilismus , Herters intestinaler s. Coeliakie.		
— pankreatischer s. Coeliakie.		
Infektion , Die rheumatische — im Kindesalter (B. Leichtentritt, Breslau)	37	1—99
Infektion , dentale fokale s. Streptokokkenerkrankungen.		
Infektionen:		
— Die Beeinflussung der Kindertuberkulose durch hinzutretende — (F. Goebel, Halle)	36	126—152
— Leukocyten s. d.		
— Milz und s. Milzhämolyse.		
Infektionserreger:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	262
Infektionsabwehr:		
— Die Rolle des Prothrombins bei der Blutgerinnung, der Muskelaktion und der — (Hans J. Fuchs, Berlin)	38	173—271
Infektionskrankheiten:		
— akute; Blutkörperchensenkung s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— chronische; Blutkörperchensenkung s. d.		
— nervöse Komplikationen bei spezifisch kindlichen (Curt Boenheim, Berlin)	28	598—637
Innere Sekretion:		
— — Blutkörperchensenkung s. d.		
Innersekretorische Organe , Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	44—47
Insulin:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	191
— peripherer Angriffspunkt des, nach Untersuchungen am leberlosen Hund (Felix Rosenthal, Breslau)	33	100—102
— und sein Wirkungsmechanismus (H. Staub, Basel)	31	121—164
Insulinbehandlung des Diabetes mellitus s. Diabetes mellitus.		
Intelligenz s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Intradermoreaktion nach De Villa s. Masern.		
Ischias:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Isoagglutination s. Blutgruppen.		
Jodkohlebehandlung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Jodpräparate , Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Kalkgicht , s. Calcinosis universalis.		
Kalomeldiurese s. Quecksilberdiurese.		
Kardiovaskuläres System:		
— Konstitutionelle Schwäche des, im Kindesalter (L. Doxiades, Berlin)	35	98—168
Keimdrüsen s. Grundumsatz.		
Kernigshes Symptom s. Encephalitis epidemica.		
Kernschwund , infantiler s. Geburtstrauma.		

	Band	Seite
Keuchhustenlunge s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
— s. Röntgendiagnostik.		
Kinderheilkunde:		
— Erziehung und — (Josef K. Friedjung, Wien)	38	437—466
Kinderlähmung s. Poliomyelitis acuta.		
Kindertuberkulose , Die Beeinflussung der — durch hinzutretende Infektionen (F. Goebel, Halle)	36	126—152
Kindesalter:		
— Angina und Anginosen (E. Koenigsberger, Berlin)	35	169—205
— Bedingte und unbedingte Reflexe im — und ihre Bedeutung für die Klinik (N. I. Krasnogorski, Leningrad)	39	613—730
— Cerebrale Krankheiten des — in typischen Encephalogrammen (Friedrich Kruse, Halle a. S.)	37	333—464
— Diabetes mellitus im, Pathologie und Therapie (Richard Priesel und Richard Wagner, Wien)	30	536—730
— Encephalitis im — (A. Eckstein, Düsseldorf)	36	493—662
— Encephalographische Darstellung der Ventrikel s. d.		
— Grundumsatz (Egon Helmreich, Wien)	35	604—637
— Konstitutionelle Schwäche des kardiovaskulären Systems (L. Doxiades)	35	98—168
— Die klinischen Verlaufsformen der postprimären Lungentuberkulose im — (J. Duken, Jena)	39	344—577
— Lungenerkrankungen, Röntgendiagnostik s. d.		
— nervöse Komplikationen bei den Infektionskrankheiten im (Curt Boenheim, Berlin)	28	598—637
— Radiologische Untersuchungen über die Herzgröße im — (Fritz von Bernuth, Jena)	39	69—142
— Die rheumatische Infektion im — (B. Leichtentritt, Breslau)	37	1—99
— Wachstum im (Eugen Schlesinger, Frankfurt a. M.)	28	456—579
Kleinhirn s. Geburtstrauma.		
Klimakterium:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Knochen:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	43
Knochenmark:		
— Cholesteringehalt des s. Cholesterinhaushalt.		
— Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	19—24
— Tätigkeit, Milz und s. Milzhämolyse.		
Knochensystem s. Coeliakie.		
Knochentuberkulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Knorpel:		
— Rippenknorpel s. d.		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	43
Kohlenhydrate s. a. Ersatzkohlenhydrate und Zuckerkrankheit.		
Kohlenhydratstoffwechsel:		
— Leberexstirpation und (Felix Rosenthal, Breslau).	33	85—100
Kohlensäure s. Gaswechsel.		
Kompensation s. Gaswechsel.		
Komplementgehalt des Blutes beim leberlosen Tier (Felix Rosenthal, Breslau)	33	138—139
Konstitution:		
— Coeliakie s. d.		
— Herzgröße s. d.		
— Konstitutionelle Schwäche des kardiovaskulären Systems im Kindesalter (L. Doxiades, Berlin)	35	98—168
Konstitutionsanomalie:		
— Turmschädel als — (Hans Günther, Leipzig)	40	40
Kopfschmerz:		
— Encephalitis epidemica s. d.		
Koprosterin s. Cholesterinhaushalt.		
Kreatinstoffwechsel:		
— Leberexstirpation und (Felix Rosenthal, Breslau).	33	121
Krebs:		
— Carcinom s. d.		
— Tumoren s. d.		

	Band	Seite
Krebsentwicklung s. Altern und Krankheit.		
Krebsforschung , experimentelle (Fritz Klinge, Leipzig)	29	152—212
Kreislauf:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Herzmassage s. d.		
Kriegslymphoecystose (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	244
Kupferpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Lage- und Bewegungssinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Lähmungen:		
— Encephalitis epidemica s. d.		
Laktagoga s. Natürliche Ernährung.		
Lambia intestinalis , Der Infekt des Menschen mit — —. Seine Klinik und Therapie (Heinz Behnke, Berlin)	39	175—215
Leber:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	30—33
Lebererkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Grundumsatz s. d.		
Leberexstirpation , Bedeutung der, für Pathophysiologie und Klinik (Felix Rosenthal, Breslau)	33	63—142
Leberextrakt:		
— therapeutisch wirksamer, s. Anämie, perniziöse.		
Leberfunktion s. Encephalitis epidemica.		
Leberfunktionsstörungen und ihre klinische Diagnose (S. Isaac, Frankfurt a. M.)	27	423—505
Lepra:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Leukoocyten:		
— Reaktionsfolge, gesetzmäßige bei Infektionen und anderen Zuständen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	221—225
— Säurebasengleichgewicht und gesetzmäßige Reaktionsfolge der (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	225—229
Lipoidzellenhyperplasie der Milz bei Diabetes s. Gauchersche Krankheit.		
Lipoidzellige Splenohepatomegalie vom Typus Niemann s. Gauchersche Krankheit.		
Liquor cerebrospinalis bei intrakraniellen Hämorrhagien (A. Dollinger, Berlin)	31	420—423
— s. Encephalitis epidemica.		
Littlesche Krankheit s. Geburtstrauma.		
Luftkörperwechsel und atmosphärische Unstetigkeitsschichten als Krankheitsfaktoren (B. de Rudder, Würzburg)	36	273—324
Luftwege:		
— Fremdkörper beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Lunge s. Gaswechsel.		
Lungen:		
— Miliartuberkulose beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	43
Lungenabszesse im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Lungenerkrankungen , Röntgendiagnostik der kindlichen (Egon Rach, Wien)	32	464—530
Lungengangrän im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Lungenkrebs und Lungsarkom (Ernst Homann, Erlangen)	35	206—285
Lungentuberkulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Die klinischen Verlaufsformen der postprimären — im Kindesalter (J. Duken, Jena)	39	344—577
— operative Behandlung. Anzeigen und Ergebnisse (Alfred Brunner, München)	28	390—429
— operative Behandlung, Standpunkt des Internen (Gustav Baer, München)	28	430—455
Lymphdrüsen s. Röntgenbestrahlungen (Gerhard Domagk, Elberfeld) .	33	19—24

	Band	Seite
Lymphogranulomatose:		
— (Kurt Ziegler, Freiburg i. Br.)	32	46—82
— Klinik der —, mit besonderer Berücksichtigung der Röntgentherapie (C. Kruchen, Münster i. W.)	36	407—493
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	47—54
Lysolvergiftung (Hugo Krasso, Wien)	39	153—174
Magen s. Coeliakie.		
— Die entzündliche Grundlage der typischen Geschwürbildung im — und Duodenum (G. E. Konjetzny, Chemnitz)	37	184—332
Magencarcinom:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Magendarmtrakt , Spirochäten im menschlichen und tierischen (Alfred Luger und Ernst Silberstern, Wien)	35	355—428
Magendiagnostik , Gastroskopie im Rahmen der klinischen (Kurt Gutzeit, Breslau)	35	1—97
Magenkrankheiten:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Magenuntersuchung s. Pankreasfunktionsprüfung.		
Malachitgrünprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Malaria:		
— Blutbild, Alkalireserve und Fieberbewegung bei, Parallelismus zwischen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	244—249
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Marasmus senilis s. Altern und Krankheit.		
Masern:		
— Ätiologie und Prophylaxe der (G. Caronia, Rom)	32	119—214
— Zivilisationsseuchen s. d.		
Masernprophylaxe , gegenwärtiger Stand der biologischen (Fr. v. Gröer und Friedr. Redlich, Lemberg)	30	506—535
Massage:		
— Herz- s. d.		
Mastdarm:		
— Thermometrie s. d.		
Maximalthermometer s. Thermometrie.		
Mediastinaltumoren im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Mediastinitis inferior beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Mediastinum:		
— Emphysem s. d.		
Medulla oblongata s. Geburtstrauma.		
Meningitis:		
— epidemica s. Encephalographie.		
— purulenta s. Encephalographie.		
— tuberculosa s. Encephalographie.		
Menthol:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Methylenblau:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Mienenspiel des Säuglings s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Migräne:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Mikrocephalie s. Geburtstrauma.		
Milchfehler s. Natürliche Ernährung.		
Milchverdauung im Säuglingsalter, ihre Physiologie und pathologische Physiologie (Fritz Demuth, Berlin)	29	90—151
Miliartuberkulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Milz:		
— Die Beziehungen der Milz zum Eisenstoffwechsel (E. Lauda — E. Haam, Wien)	40	750
— Eisenstoffwechsel und (E. Lauda, Wien)	34	66—76
— Gallenfarbstoffbildung und (E. Lauda, Wien)	34	52—66
— Infektionen und s. Milzhämolyse.		

	Band	Seite
Milz:		
— Lipoidzellenhyperplasie, diabetische, und ähnliche Erkrankungen s. Gauchersche Krankheit.		
— Röntgenstrahlen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	19—24
Milzhämolyse , Problem der (E. Lauda, Wien)	34	1—110
Milzhämolyse s. Milzhämolyse.		
Mineralstoffwechsel:		
— Diabetes mellitus s. d.		
Mineralwässer:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	186—188
Mißbildungen des Gehirns s. Geburtstrauma.		
Mißgeburten , großhirnlose s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Monocytenfrage und ihre historische Entwicklung (Hans Werner Wollenberg, Berlin)	28	638—656
Morbus Biermer , Milz als hämolytisches Organ bei s. Milzhämolyse.		
Morphinismus:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Mundschleimhaut s. Coeliakie.		
Muskelaktion:		
— Die Rolle des Prothrombins bei der Blutgerinnung, der — und der Infektionsabwehr (Hans J. Fuchs, Berlin)	38	173—271
Muskelarbeit:		
— Herzgröße und (O. Bruns, Königsberg)	34	201—219
Muskelatrophie, progressive (A. Dollinger, Berlin)	31	444—445
Muskelglykogen , Leberexstirpation und (Felix Rosenthal, Breslau) . .	33	90—93
Muskelfonus s. Encephalitis epidemica.		
Muskulatur:		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	42—43
Myatonia congenita s. Geburtstrauma.		
Myorhythmische Zuckungen s. Extrapiramidales motorisches System.		
Nackensteifigkeit s. Encephalitis epidemica.		
Nahrungsmitteldiosynkrasien s. Allergische Erkrankungen.		
Nahrungswirkung , Gaswechselbestimmungen zur Untersuchung der klinischen Bedeutung der spezifisch-dynamischen —, mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht und der Hyperthyreosen (Robert Gantenberg, Münster i. W.)	36	325—406
Natrium bicarbonicum:		
— — -Alkalose, experimentelle, Blutbildveränderungen bei (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	238—244
Natrium salicylicum:		
— — Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	182—183
Natürliche Ernährung:		
— Der heutige Stand der Lehre von der natürlichen Ernährung (W. Freund-Breslau)	40	136
Nebennieren:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Grundumsatz s. d.		
Neosalvarsan:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Nephritis:		
— s. a. Glomerulonephritis.		
— chirurgische Behandlung der (Adolf Hartwich, Halle)	26	207—247
Nephritiden , Blutcholesteringehalt bei s. Cholesterinhaushalt.		
Nephrosen , Blutcholesterinbefunde bei s. Cholesterinhaushalt.		
Neptal s. Quecksilberdiurese.		
Nerven:		
— periphere, Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	44
Nervensystem:		
— Gallenabsonderung und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	192—193
— vegetatives, Blutbildungsstätten und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	207—210
— vegetatives s. Encephalitis epidemica.		
Nervöse Komplikationen bei spezifisch kindlichen Infektionskrankheiten (Curt Boenheim, Berlin)	28	598—637

	Band	Seite
Neugeborene:		
— Geburtstrauma s. d.; s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
— Die hämatogene Hyperbilirubinämie und der hämato-hepatogene Ikterus der — (Ernst Volhard, Frankfurt a. M.)	37	465—501
Neurologie s. Blutkörperchensenkung.		
Neuropathie s. Coeliakie.		
Neuro- und Psychopathie s. Geburtstrauma.		
Nieren:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	33—41
Nierenerkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— Grundumsatz s. d.		
— Ödementstehung s. d.		
Nierenfunktionsprüfungen (Ferdinand Lebermann, Würzburg)	35	465—518
Nierensklerosen , Cholesterinbefunde bei s. Cholesterinhaushalt.		
Novasurol s. Quecksilberdiurese.		
Novurit s. Quecksilberdiurese.		
Ödem:		
— Coeliakie s. d.		
— Quinckesches s. Allergische Erkrankungen.		
Ödementstehung , Quellungsphysiologie und (H. Schade, Kiel)	32	425—463
Ödempathogenese und ihre Grundzüge mit besonderer Berücksichtigung der neueren Arbeiten (Curt Oehme, Bonn a. Rh.)	30	1—84
Ösophagogramm des normalen Herzens (A. J. Boekelmann, Utrecht)	36	91—125
Olivenöl:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	189
Orthodontie:		
— Grundzüge der — (Alfred Kantorowicz, Bonn).	38	467—512
Osteoporose s. Coeliakie.		
Ovarien s. Genitalorgane.		
Ovagal , Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Pädiatrie:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Pankreas s. Coeliakie.		
Pankreasdiabetes:		
— Leber bei (Felix Rosenthal, Breslau)	33	96—100
Pankreasfunktionsprüfung , Ergebnisse und Methoden der (Hans Simon, Berlin)	32	83—118
Pankreatogene Störungen des Cholesterinhaushaltes s. Cholesterinhaushalt.		
Paralysis agitans s. Extrapyramidales motorisches System.		
Parathyreoidin s. Insulin.		
Paratyphusbacillenstuhlausscheider:		
— Behandlung, medikamentöse (Aloys Stertenbrink, Münster i. W.)	33	143—173
Parenterale Infekte s. Coeliakie.		
Parkinsonismus s. Encephalitis epidemica.		
Peribronchitis , schwierige tuberkulöse beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Perkussion s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Pfefferminzöl:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	185
Phenolphthalinprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Phlorrhizin:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	186
Phthisis praecox beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Pilocarpin:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	259—260
Pirquets Allergiebegriff und seine Entwicklung bis 1929 (E. Mayerhofer, Zagreb)	36	241—272
Pituitrin s. Insulin.		

	Band	Seite
Pleura:		
— Verwachsung und Schrumpfung der s. Röntgendiagnostik	32	481—485
Pleurale Ergüsse bei Kindern s. Röntgendiagnostik.		
Pleuritis:		
— adhaesiva beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Pleuropulmonale Schrumpfung s. Röntgendiagnostik.		
— Schwartenbildung beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Pneumonie:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— lobäre im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Pneumothoraxbehandlung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Poliomyelitis acuta , epidemiologische Studien über die zweite große Epidemie (1911—1913) in Schweden (Wilh. Wernstedt, Stockholm)	26	248—350
Polyarthritis rheumatica s. Streptokokkenerkrankungen.		
Polycythämie:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Porencephalie s. Geburtstrauma.		
Prothrombin:		
— Die Rolle des — bei der Blutgerinnung, der Muskelaktion und der Infektionsabwehr (Hans J. Fuchs, Berlin)	38	173—271
Pseudoascites s. Coeliakie.		
Pseudobulbärparalyse , infantile s. Geburtstrauma.		
Pseudohypogalaktie s. Natürliche Ernährung.		
Pseudosklerose s. Extrapyramidales motorisches System.		
Psychiatrie:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Psychopathologie , Entwicklungsgedanke in der (Alfred Storch, Tübingen)	26	774—825
Puerperalinfektion s. Streptokokkenerkrankungen.		
Pufferung:		
— s. Gaswechsel.		
— der Paces s. Wasserstoffionenkonzentration	40	296
Pulsuntersuchung s. Sphygmobolometrie.		
Pulsus alternans s. Herzschlag.		
Pyramidonprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Quecksilberdiurese (K. Engel und T. Epstein-Budapest)	40	187
Quecksilberpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	184—185
Quellungsödeme s. Ödementstehung.		
Quellungsphysiologie und Ödementstehung (H. Schade, Kiel)	32	425—463
Quotient , respiratorischer s. Gaswechsel.		
Rachitis:		
— Diagnostik, klinisch-radiologische (Hans Wimberger, Wien)	28	264—370
— und Tetanie, Behandlung und Verhütung der — (P. György, Heidelberg)	36	752—966
— Thorax s. d.		
Rassenkonstitution , Beziehungen des Turmschädels (s. d.) zur —		
Reflexe:		
— Bedingte und unbedingte — im Kindesalter und ihre Bedeutung für die Klinik (N. I. Krasnogorski, Leningrad)	39	613—730
— Encephalitis epidemica s. d.		
— Hirntätigkeit des Säuglings s. d.		
Regulation:		
— der Atmung s. Gaswechsel.		
— der Wasserstoffionenkonzentration s. d. und s. Gaswechsel.		
Resorption:		
— Cholesterin- s. Cholesterinhaushalt.		
Respiratorischer Quotient , Hochstand des, nach Leberexstirpation (Felix Rosenthal, Breslau)	33	93—95
Reticuloendothelialsystem (L. Aschoff, Freiburg i. Br.)	26	1—118
Rheumatische Infektion im Kindesalter (B. Leichtentritt, Breslau)	37	1—99

	Band	Seite
Rheumatismus s. Streptokokkenerkrankungen.		
Rhodaminreaktion:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Rippenknickung , skorbutische beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Rippenknorpel , Cholesteringehalt des s. Cholesterinhaushalt.		
Rippenkrümmung , abnorme im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Röntgenbehandlung:		
— Asthma bronchiale s. d.		
— Lymphogranulomatose s. d.		
Röntgenbestrahlungen:		
— Gewebsveränderungen nach (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	1—62
Röntgendiagnostik:		
— Lungenerkrankungen, kindliche (Egon Rach, Wien)	32	464—530
— Lymphogranulomatose s. d.		
— Zwerchfell als Spiegel pathologischer Prozesse in Brust- und Bauchhöhle (Alfred Weil, Frankfurt a. M.)	28	371—389
Röntgenstrahlenwirkung:		
— Theorien über die; Wege der Forschung (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	10—12
Röntgenstrahlenwirkungen:		
— Stellung der pathologischen Anatomie zur Frage der (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	61
Röntgentherapie , Klinik der Lymphogranulomatose, mit besonderer Berücksichtigung der — (C. Kruchen, Münster i. W.)	36	407—493
Röntgenuntersuchung:		
— Bronchiektasie im Kindesalter s. d.		
— Dextrokardie s. d.		
— Duodenum s. Zwölffingerdarm.		
— Herzgröße s. d.		
Salicylsäure:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Salmiakacidose , Blutbildveränderungen bei experimenteller (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	233—238
Salol:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	183—184
Salrgan s. Quecksilber.		
Salzsäurevergiftung:		
— Blutveränderungen bei (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	229
Sanocrysinserum Möllgaard , Die Behandlung der Tuberkulose mit (Knud Secher, Kopenhagen)	29	213—390
Satellitsystolen s. Herzschlag.		
Säuglinge:		
— Hirntätigkeit (Albrecht Peiper, Berlin)	33	504—605
— Schwindsucht s. d.		
Säuglingsalter , Acidoseproblem bei den Ernährungsstörungen im s. Acidoseproblem.		
Säuglingsfaeces:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Säurebasengleichgewicht und gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leukozyten (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	225—229
— s. Gaswechsel.		
Sauerstoffbedarf s. Gaswechsel.		
Sauerstoffspannung s. Gaswechsel.		
Säurevergiftung:		
— Blutbildveränderungen bei experimenteller schwerer (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	229—232
Scharlach:		
— Zivilisationsseuchen s. d.		
Schiekest s. Durchseuchungsproblem.		
Schilddrüse , s. a. Hyperthyreose und Hypothyreosen.		
Schilddrüsenerkrankungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Grundumsatz s. d.		

	Band	Seite
Schilddrüsenfunktion und die Methoden ihrer Prüfung (Hans Ludwig Kowitz, Hamburg-Eppendorf)	27	307—364
Schlaf s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Schlagvolumen des Herzens s. Herzschlagvolumen.		
Schmerzsin s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Schreckreaktion des Säuglings s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Schultzesche Schwingungen s. Geburtstrauma.		
Schutzpockenimpfung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Schwachsinnszustände s. Geburtstrauma.		
Schwartenbildung , pleuropulmonale beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Schwindsucht , galoppierende des Säuglings s. Röntgendiagnostik.		
Senkungsabscesse , Trachealstenose bei hochsitzenden s. Röntgendiagnostik.		
Senkungsreaktion s. Blutkörperchensenkung; s. Tuberkulose.		
Serodiagnose der Syphilis s. Flockungsreaktionen.		
Serologische Reaktion s. Coeliakie.		
Serumphylaxe s. Masern.		
Seuchen:		
— Zivilisationsseuchen s. d.		
Silberpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Singultus s. Encephalitis epidemica.		
Situs viscerum inversus s. Dextrokardie.		
Skorbut:		
— Coeliakie s. d.		
— Dysergie als pathogenetischer Faktor (Hans Abels, Wien)	26	733—773
— Kindesalter, klinisch-radiologische Diagnostik (Hans Wimberger, Wien)	28	288—370
— Rippen s. d.		
Skrofulose:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Spektroskopische Methode zum Nachweis von okkultem Blut in den Faeces (I. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	32	23—34
Sphygmobolometrie oder dynamische Pulsuntersuchung (H. Sahli, Bern)	27	1—76
Spirochäten im menschlichen und tierischen Magendarmtrakte (Alfred Luger und Ernst Silberstern, Wien)	35	355—428
— Encephalitis epidemica s. d.		
Spitzentuberkulose beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Splenektomie:		
— Milzhämolyse s. d.		
— s. Milz.		
Splenohepatomegalie , lipoidzellige, vom Typus Niemann und ähnliche Erkrankungen s. Gauchersche Krankheit.		
Sputum s. Auswurf.		
„ Stäupchen “ s. Geburtstrauma.		
Stauungsödeme s. Ödementstehung.		
Sterblichkeitskurven Neugeborener s. Geburtstrauma.		
Stillfähigkeit s. Natürliche Ernährung.		
Stillverbot s. Natürliche Ernährung.		
Stoffwechsel:		
— Coeliakie s. d.		
— Diabetes mellitus s. d.		
— Eisenstoffwechsel s. d.		
— Kohlenhydrat- nach Leberexstirpation (Felix Rosenthal, Breslau)	33	85—100
— Kreatin- s. d.		
— N-Stoffwechsel nach Leberexstirpation (Felix Rosenthal, Breslau) .	33	102—121
Strahlen s. Bestrahlung.		
Streptokokkenkrankungen (W. Lehmann-Hamburg)	40	604
Stridor:		
— cerebraler s. Geburtstrauma.		
— Lungenerkrankungen, Röntgendiagnostik s. d.		
— thymicus infantum s. Röntgendiagnostik.		
Struma substernalis , Trachealstenose bei s. Röntgendiagnostik.		
Stuhl , Blutfarbstoffderivate im, Eigenschaften der (J. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	32	34—39
Stuhluntersuchung s. Pankreasfunktionsprüfung.		

	Band	Seite
Suspensionsstabilität des Blutes s. Senkungsreaktion.		
Syphilis:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Serodiagnose der s. Flockungsreaktionen.		
Syphilis congenita , klinisch-radiologische Diagnostik (Hans Wimberger, Wien)	28	307—370
Syringomyelie s. Geburtstrauma.		
Tachykardie, paroxysmale s. Herzschlag.		
Tastsinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Teilstillung s. Natürliche Ernährung.		
Temperatur s. Coeliakie.		
Temperaturmessungen , vergleichende s. Thermometrie.		
Terpentinöl:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	189—190
Tetanie , Behandlung und Verhütung der Rachitis und — (P. György, Heidelberg)	36	752—966
— s. Coeliakie.		
— der Neugeborenen (A. Dollinger, Berlin)	31	447—448
Tetanieerscheinungen:		
— Blutbild, Alkalireserve und, Zusammenhänge zwischen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	249—253
Tetanus neonatorum , „imitierter“ s. Geburtstrauma.		
Thermometrie , Entwicklung der klinischen (Erich Ebstein, Leipzig)	33	407—503
Thorax:		
— asthenicus s. Röntgendiagnostik.		
— pyriformis s. Röntgendiagnostik.		
Thoraxenge , rachitische s. Röntgendiagnostik.		
Thoraxweichheit , rachitische s. Röntgendiagnostik.		
Thymolkohlebehandlung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlaus-scheider.		
Thymolphthalinprobe:		
— Blutungen, okkulte s. d.		
Thymolpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlaus-scheider.		
Thymusdrüse , Das Röntgenbild der — (P. Reyher, Berlin)	39	578—612
Thymushyperplasie , Trachealstenose durch s. Röntgendiagnostik.		
Thyroxin s. Insulin.		
Tiefdruck, arterieller:		
— (Hypotonie) (Franz Kisch, Wien und Marienbad)	38	96—172
Tiefdruckpneumothorax:		
— gleichzeitig doppelseitiger künstlicher — (M. Ascoli, Palermo und U. Carpi, Mailand)	38	1—43
Tierkohle:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlaus-scheider.		
Toluyldiamin s. Milzhämolyse.		
Torsionsdystonie s. Extrapyramidales motorisches System.		
Toxine:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	261—262
Trachealstenose:		
— Röntgendiagnostik s. d.		
Traubenzucker:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	186
Traubenzuckerwirkung , Spezifität der, beim leberlosen Hund (Felix Rosenthal, Breslau)	33	89—90
Trismus s. Encephalitis epidemica.		
Trommelschlegelfinger s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Tuberkulinkuren:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Tuberkulose:		
— s. a. Kindertuberkulose.		
— Blutkörperchensenkungsreaktion bei (Alf Westergren, Stockholm)	26	577—732
— — (Georg Katz und Max Leffkowitz, Berlin)	33	347—364
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	47—54

	Band	Seite
Tuberkulosebehandlung mit Sanocrysinserum Möllgaard (Knud Secher, Kopenhagen)	29	213—390
Tumoren:		
— Grundumsatz s. d.		
— maligne, ihre Chemie und die chemischen Veränderungen im krebserkrankten Organismus. Mit besonderer Berücksichtigung der serodiagnostischen Methoden und ihrer chemischen Grundlagen (Herbert Kahn, Karlsruhe)	27	365—422
Turmschädel:		
— als Konstitutionsanomalie und als klinisches Symptom (Hans Günther-Leipzig)	40	40
Typhus abdominalis, Cholesterinhaushalt s. d.		
Typhusbacillenstuhlausscheider:		
— Behandlung, medikamentöse (Aloys Stertenbrink, Münster i. W.)	33	143—173
Typhusschutzimpfung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Überernährungstherapie s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Unregelmäßigkeit, ständige, der Atmung s. Atemstörungen.		
Urämie:		
— Blutbild und (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	233
Urologie s. Blutkörperchensenkung.		
Urotropin:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	185
Vaccineprophylaxe nach Sindoni s. Masern.		
Vegetative Regulation des Blutes (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	195—265
Verdaunungsinsuffizienz, Heubners schwere, jenseits des Säuglingsalters s. Coeliakie.		
Verdaunungsorgane s. Encephalitis epidemica.		
Vererbung s. Zwillingforschung.		
Vergiftungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Veterinärmedizin:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Thermometrie s. d.		
Vitaminlehre:		
— Bedeutung der — mit besonderer Berücksichtigung der Kinderheilkunde (A. Frank, Mannheim)	38	513—739
Vorhofstlimmern s. Herzschlag.		
Wachstum:		
— Coeliakie s. d.		
— Geburtstrauma s. d.		
— des Kindes (Eugen Schlesinger, Frankfurt a. M.)	28	456—579
Wärme- und Kältesinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Wärmeregulation, chemische, und Fieberfähigkeit des leberlosen Hundes (Felix Rosenthal, Breslau)	33	123—125
Wasserausscheidung, Die extrarenale — beim Menschen (H. Heller, Berlin)	36	663—751
Wasserhaushalt s. Coeliakie.		
Wasserstoffionenkonzentration:		
— Die — und die Pufferung der Faeces (M. Kartagener-Zürich)	40	262
Wasserstoffwechsel s. Diabetes mellitus.		
Wasserversuch:		
— Klinische Bedeutung des — (Ferdinand Lebermann, Würzburg)	38	289—436
Westphal-Strümpells Pseudosklerose s. Extrapyramidales motorisches System.		
Widalsche Krise:		
— — Blutbildveränderungen bei (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	214—221
Wilsonsche Krankheit s. Extrapyramidales motorisches System.		
Witterung s. Durchseuchungsproblem.		

	Band	Seite
Wochenbett:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Xerophthalmie s. Coeliakie.		
Yatren, Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Zentralnervensystem:		
— Geburtstrauma und (A. Dollinger, Berlin)	31	373—455
— Röntgenbestrahlungen und (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	44
— traumatische Schädigungen durch die Geburt, anatomische Untersuchungen (Ph. Schwartz, Frankfurt a. M.)	31	165—372
Zisternenpunktion (Karl Eskuchen, Zwickau i. Sa.)	34	243—301
Zivilisationsseuchen, Durchseuchungsproblem bei den (B. de Rudder, Würzburg)	32	313—372
Zuckerkrankheit:		
— Die Bedeutung der Ersatzkohlenhydrate für die Praxis und Theorie der — (Alfred Gottschalk, Stettin)	36	56—90
— im Kindesalter s. Diabetes mellitus.		
Zunge s. Coeliakie.		
Zwerchfell:		
— Hochdrängung des, beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
— Röntgenbild des, als Spiegel pathologischer Prozesse in Brust- und Bauchhöhle (Alfred Weil, Frankfurt a. M.)	28	371—389
Zwillingsforschung, vererbungsbiologische (O. v. Verschuer, Tübingen)	31	35—120
Zwölffingerdarm, Röntgenuntersuchung in gesundem und krankem Zustande (Werner Teschendorf, Erlangen)	29	1—64